

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8871

Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante

Management of bleeding in patients with anticoagulant therapy.

Jesús Manuel Ramírez Acuña,¹ Diana Alonso Gálvez,¹ Aimee Amairani Coronado Rosales,¹ Franía Norzagaray Orduño,¹ Aníbal Sánchez Soltero,¹ Marlene Imelda Martínez Vivanco,¹ Jackeline Anaya Casillas,¹ María Fernanda Arguelles Espinosa,¹ Gerardo García Magaña,¹ Diana Paulina Ramírez Acuña,⁴ Lluvia Sugey Sosa Quintero,² José Antonio Osuna Díaz,² César Borjas Gutiérrez³

Resumen

La terapia anticoagulante, que incluye a los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos del factor X activado, así como a la heparina, se asocian con diferentes tasas de hemorragia mayor. El aumento en la prescripción de dichos fármacos implica la necesidad de conocimiento del manejo de la hemorragia asociada con la anticoagulación en distintos escenarios clínicos, así como el conocimiento de las indicaciones, contraindicaciones, puntos a revisar en el seguimiento, escalas y el manejo específico acorde con el tipo de anticoagulante administrado. El propósito de este artículo es revisar las escalas de riesgo hemorrágico, manejo de la hemorragia asociada con anticoagulación, seguimiento, transición de terapia anticoagulante y el momento ideal para el reinicio de la anticoagulación; se realiza una revisión del manejo de sangrado en pacientes anticoagulados.

PALABRAS CLAVE: Terapia anticoagulante; antagonistas de la vitamina K; inhibidores directos del factor X activado; heparina; hemorragia.

Abstract

Anticoagulant therapy, which includes vitamin K antagonists, direct acting oral anti-coagulants, as well as heparin, are associated with distinct major hemorrhage rates. As these drugs are increasingly prescribed, they imply an increased acknowledgment among different medical specialties in the management of different clinical scenarios, indications, contraindications, risk factor associated to bleeding, bleeding and thrombosis risk scores, follow up, transition, as well as the management of anticoagulant associated bleeding, and lastly the ideal moment to restart anticoagulation. Here we present a comprehensive review about management of bleeding in anticoagulated patients.

KEYWORDS: Anticoagulant therapy; Vitamin K antagonists; Direct acting oral anticoagulants; Heparin; Hemorrhage.

¹ Residente de Hematología.

² Médico adscrito al servicio de Hematología.

³ Médico adscrito al servicio de Hematología y profesor titular de la especialidad en Hematología.

Departamento de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Estudiante de licenciatura en Médico Cirujano. Instituto de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Jesús Manuel Ramírez Acuña

jesusm.ra94@gmail.com

César Borjas Gutiérrez

medinhemato@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Acuña JM, Alonso-Gálvez D, Coronado-Rosales AA, Norzagaray-Orduño F, Sánchez-Soltero A, Martínez-Vivanco MI, Anaya-Casillas J, Arguelles-Espinosa MF, García-Magaña G, Ramírez-Acuña DP, Sosa-Quintero LS, Osuna-Díaz JA, Borjas-Gutiérrez C. Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante. Hematol Mex 2023; 24 (2): 89-100.

ANTECEDENTES

La terapia anticoagulante es imprescindible en distintos escenarios clínicos por su efecto benéfico antitrombótico arterial y venoso; sin embargo, éste siempre lleva implícito un aumento en el riesgo hemorrágico. Se ha informado que hasta el 2% de la población general en Estados Unidos y Europa recibe terapia anticoagulante, la cual muestra una tasa anual de hemorragia mayor asociada con anticoagulación entre el 1.5 y el 3.5%.¹ La **Figura 1** describe los distintos sitios de acción de los agentes anticoagulantes disponibles. Además, el sangrado no se atribuye únicamente a la terapia *per se*, misma que varía de acuerdo con la indicación médica (fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa, prótesis valvular cardiaca), sino también con otros factores, como las características del paciente (edad, sexo, comórbidos), las

interacciones con otros medicamentos (glucocorticoides, AINES, antiplaquetarios), así como el apego al tratamiento.¹

El riesgo más temido de la terapia anticoagulante es la hemorragia, de manera que el sangrado en sitios críticos y que pone en peligro la vida es la principal indicación para la suspensión de la terapia y reversión de ésta. La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) define a la hemorragia mayor como una hemorragia fatal o sintomática en un órgano o área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardio o intramuscular con síndrome compartimental) o hemorragia que causa un descenso en la concentración de hemoglobina de 2 g/dL o más, lo que conduce a la necesidad de transfusión de dos o más unidades de sangre total o concentrados eritrocitarios.^{2,3}

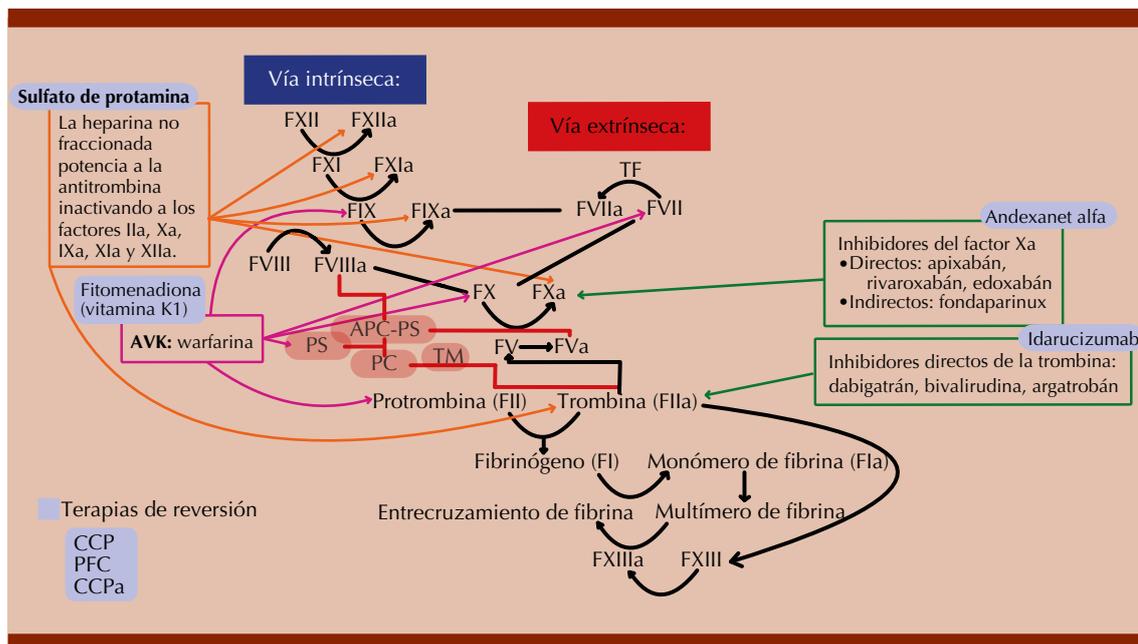


Figura 1. Modelo de la hemostasia en el que se muestra el mecanismo de acción de la terapia anticoagulante, así como sus agentes de reversión específicos. Antagonistas de vitamina K y su reducción de factores dependientes de vitamina K no activados en ambas vías extrínseca e intrínseca, así como descenso en proteínas anticoagulantes proteína C y S. Antagonistas directos del factor X activado y el inhibidor directo de trombina dabigatrán.

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON ALTO RIESGO DE SANGRADO

Antes de iniciar con la anticoagulación y durante la misma es importante determinar el riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente, de manera que pueda identificarse el grupo de pacientes con mayor riesgo de sangrado. Para tal fin se han desarrollado distintas escalas de medición que determinan el riesgo de hemorragia y trombosis; sin embargo, en dichas escalas existe sobreposición de algunas variables analizadas entre las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico. **Cuadro 1**

Con base en lo anterior, se han desarrollado escalas de puntuación para determinar el riesgo de hemorragia, como: HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT y ABC-bleeding, mismas que fueron derivadas y validadas en población de pacientes con fibrilación auricular. Las variables analizadas en estas escalas incluyen variables clínicas, mismas que por su disponibilidad sean fácilmente evaluables. Otros sistemas de puntuación están sustentados en biomarcadores cuya disposición y determinación resultan complejas y, por tanto, su aplicabilidad es poco viable en muchos centros hospitalarios.

La escala HAS-BLED ha mostrado mayor utilidad clínica, esto se ha demostrado por su

C-estadística que es mayor a la de otras escalas de riesgo hemorrágico.⁴ La escala HAS-BLED se validó en población de pacientes con fibrilación auricular, con o sin terapia antitrombótica, con la finalidad de predecir la hemorragia intracraneal (ICH). Se obtuvo a partir de una cohorte de 5533 pacientes en 35 países miembros de la *European Society of Cardiology* (ESC).⁵ Estima el riesgo de hemorragia mayor en un año; de esta forma, dependiendo de la puntuación obtenida se ha definido como riesgo bajo una puntuación de 0, lo que proporciona un riesgo del 0.8% anual de hemorragia; como riesgo intermedio más de un punto, que representa un 1.6% anual y riesgo alto con más de 3 puntos que implica un riesgo del 6.5% anual. Ante tres o más puntos se requiere un seguimiento estrecho y no es razón para evitar la anticoagulación, se sugiere considerar un agente con menor riesgo de sangrado.⁵

La escala HAS-BLED se recomienda durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y en la prevención de enfermedad trombótica en distintas guías.^{5,6,7}

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL TIPO DE ANTICOAGULANTE

El riesgo de hemorragia secundaria a la anticoagulación varía de acuerdo con el tipo de anticoagulante administrado, lo que puede estar en relación con el apego al tratamiento,

Cuadro 1. Sobreposición de elementos en escalas para riesgo trombótico y hemorrágico. La edad, hipertensión y el antecedente de eventos isquémicos/trombóticos implica mayor riesgo hemorrágico y trombótico

CHA2DS2-VASc	HAS-BLED
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca congestiva • Hipertensión arterial sistémica • Edad mayor de 75 • Diabetes mellitus tipo 2 • Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, tromboembolismo venoso • Edad 65-74 años • Femenino 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial sistémica (PAS > 160 mmHg) • Función renal o hepática alterada • Accidente cerebrovascular • Antecedente o predisposición a sangrado • INR lábil (antagonistas de la vitamina K) • Edad mayor a 65 años y frágil • Fármacos antiplaquetarios • Alcoholismo

Tomado de la referencia 3.

interacciones propias del fármaco con otros medicamentos y alimentos, con la variabilidad en la farmacocinética individual y, de manera importante, con la falta de control por parte del médico tratante para mantener la anticoagulación en rango terapéutico; esta situación vuelve prioritaria la creación de clínicas de hemostasia en los centros hospitalarios que atienden pacientes con consumo crónico de dichos fármacos. Históricamente los antagonistas de vitamina K son los que más se han asociado con eventos hemorrágicos debido a la labilidad del INR, vigilancia inadecuada, interacción con fármacos y alimentos, etc. Los anticoagulantes inhibidores directos del factor Xa (DOAC) se han reportado más seguros con tasas menores de sangrado respecto a los AVK, con la ventaja de no requerir vigilancia del INR y con mayor apego terapéutico, aun así, se ha informado mayor frecuencia de hemorragia gastrointestinal vs antagonistas de la vitamina K: 0.8-3.2 vs 1-2.2%.⁸ En cuanto a la heparina, se ha informado que hay factores de riesgo que favorecen el sangrado, como es la edad mayor de 60 años, el sexo femenino, vigilancia inadecuada con TTPa y errores en su administración. Otros factores de riesgo que en general se asocian con la aparición de sangrado con la administración de anticoagulantes incluyen la edad, hemofilia, hepatopatía, úlceras gastrointestinales, aneurismas y cirugía mayor, entre otros.⁸

Medidas para reducción del riesgo de hemorragia

Durante la terapia anticoagulante deben identificarse factores de riesgo modificables y no modificables de sangrado, lo más importante es el control de los factores modificables en cada consulta médica. Entre los factores de riesgo modificables está el control y manejo de la hipertensión arterial sistémica, la identificación y manejo de citopenias, como la anemia y la trombocitopenia. En este último caso es recomendable, de manera general, mantener una cifra de plaquetas mayor de 50,000 mm³ para

proporcionar la anticoagulación a dosis plenas y, en caso de trombosis asociada con cáncer y trombocitopenia mayor de 25,000 mm³, se proporcionará a dosis intermedias. De igual manera, es importante la vigilancia del INR de manera periódica y su mantenimiento en rango terapéutico de acuerdo con la indicación clínica, suspender el consumo de alcohol y la administración juiciosa de medicamentos que aumenten el riesgo de sangrado, como AINEs, agentes antiplaquetarios o glucocorticoides y, por último el tratamiento de la predisposición orgánica al riesgo de hemorragia (úlceras gástricas, optimización de la función renal y hepática).⁵ Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad mayor de 65 años, coexistencia de cáncer, enfermedad vascular cerebral previa, diabetes y el antecedente de sangrado.⁵

MANEJO DE LA HEMORRAGIA EN EL PACIENTE CON ANTICOAGULACIÓN

Una vez que sobreviene una hemorragia clasificada como mayor de acuerdo con los criterios de la ISTH, ésta debe manejarse como una emergencia médica, por lo que se ha propuesto seguir una serie de pasos de manera protocolizada a fin de revertir la hemorragia y la terapia anticoagulante, esto incluye un paquete de 7 elementos que a continuación se mencionan:¹

1. Suspensión del agente anticoagulante (AVK, DOAC, heparinas).
2. Reemplazo de fluidos con fin de dar soporte cardiovascular y renal.
3. Estudios de laboratorio: biometría hemática, creatinina, TP, TTPa, concentraciones de DOAC en el caso que se cuente con este recurso.
4. Terapia de soporte transfusional de acuerdo con requerimiento: concentrado eritrocitario, concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado.

5. Hemostasia local: endoscopia terapéutica, radiointervención, cirugía.
6. Manejo de los factores de riesgo modificables de sangrado: control de la hipertensión arterial sistémica, suspensión del etilismo, manejo de la lesión renal aguda, corrección de la trombocitopenia, suspensión de otros medicamentos asociados con sangrado.
7. En caso de hemorragia asociada con DOAC: idealmente será importante determinar las concentraciones en suero del medicamento administrado y aplicar el agente de reversión (idarucizumab, andexanet alfa o 4F-PCC) en caso de que el centro hospitalario cuente con el recurso. Si la hemorragia es asociada con la administración de AVK: realizar medición de INR, administración de vitamina K, administración de concentrado de complejo protrombínico o, en caso de no disponer de él, plasma fresco congelado.

Manejo de la hemorragia asociada con antagonistas de la vitamina K

La hemorragia mayor asociada con la anticoagulación se ha visto con mayor frecuencia en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (AVK), debido a la variabilidad individual de cada paciente (sexo, edad, hepatopatía, factores dietéticos, vigilancia inadecuada), por lo que existe mayor riesgo de sobreanticoagulación en este grupo de pacientes.⁹ El mecanismo de acción de los antagonistas de vitamina K incluye la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa y la consecuente gamma carboxilación de los factores vitamina K dependientes no activados II, VII, IX, X, proteína C y proteína S.⁹ Los AVK son la terapia estándar en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, insuficiencia renal y con base en las recomendaciones de las guías, aun en el tratamiento del síndrome de anticuerpos anti-

fosfolipídicos.⁹ La inhibición del factor VII, por su vida media corta, ocasiona la prolongación TP y con ello el INR, por tal motivo se utiliza este último como medida estandarizada para evaluar la anticoagulación en pacientes que se encuentran en terapia con AVK. Las indicaciones para iniciar con la terapia reversión son la hemorragia mayor, hemorragia que pone en riesgo la vida, cirugía urgente o procedimiento con alto riesgo de sangrado, como la punción lumbar.¹⁰

La terapia de reversión de elección incluye el concentrado de complejo protrombínico inactivado ya sea de 3 factores (II, IX, X, proteína C y S), o de 4 factores (II, VII, IX, X, proteína C y S). En caso de no contar con este último, está indicada la administración de plasma fresco congelado como primera línea ante la no disponibilidad de crioprecipitados.¹¹ La dosis de crioprecipitados y plasma fresco congelado se calcula con base en el INR inicial.¹¹ **Cuadro 2**

Además de la suspensión del AVK y de la administración de crioprecipitados o plasma fresco congelado, está indicada la administración de vitamina K como antídoto tradicional (fitonadiona vitamina K1), su acción es lenta y su efecto varía entre 4 y 36 horas; la administración intravenosa tiene un efecto más rápido; sin embargo, puede haber anafilaxia como efecto secundario (3/10,000) y está asociada con la infusión.¹² En el marco de hemorragia mayor asociada con

Cuadro 2. Dosis de concentrado complejo protrombínico o plasma fresco congelado en pacientes con hemorragia mayor

INR de entrada	Dosis 4F-PCC (U/kg)	Dosis plasma fresco congelado (mL/kg)
2-4	25	10
4-6	35	12
> 6	50	15
Dosis máxima < 5000 UI de 4F-PCC o < 15,000 mL PFC		

Tomado de la referencia 1.

AVK se prefiere la administración intravenosa que la oral, subcutánea o intramuscular a dosis de 10 mg vía IV en infusión no mayor a 1 mg/minuto.¹²

Un estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, comparó los crioprecipitados vs plasma fresco congelado en hemorragia que pone en riesgo la vida durante terapia con AVK en pacientes no quirúrgicos distribuidos al azar para recibir 4F-PCC o plasma. El desenlace primario incluyó la eficacia hemostática a 24 horas desde el inicio de la infusión y la corrección de INR < 1.3 a los 30 minutos del término de infusión. Se encontró una corrección más rápida de INR en los pacientes que recibieron crioprecipitados en los que además fue evidente el menor volumen infundido, así como de menos tiempo para administración del crioprecipitado, ya que no requiere un proceso de descongelación previo. No se encontraron diferencias en el requerimiento transfusional y los eventos adversos trombóticos similares no mostraron diferencias significativas: 4 (3.9) vs 3 (2.8).¹³

Manejo de la hemorragia asociada con inhibidores directos del factor Xa

El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales dirigidos contra el factor Xa y la inhibición directa de la trombina ha traído consigo la aprobación de agentes que revierten específicamente a cada uno de ellos. En el caso de los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, está el idarucizumab, agente de reversión aprobado en 2015.¹⁴ El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que genera una unión irreversible con la trombina libre y la unida a dabigatrán en pocos minutos, la dosis que se recomienda es fija y se administra por vía intravenosa en 2 bolos de 2.5 gramos cada uno con un intervalo no mayor a 15 minutos. A diferencia de otros anticoagulantes, el dabigatrán puede ser removido por diálisis.¹⁴

El idarucizumab como agente de reversión de dabigatrán se evaluó en el estudio RE-VERSE AD (estudio multicéntrico, prospectivo, abierto), que incluyó 503 pacientes con 2 grupos de estudio: 301 con hemorragia incontrolable (grupo A) y 202 con procedimiento urgente (grupo B). El desenlace primario fue el porcentaje de reversión a las 4 horas de administración basado en el tiempo de trombina diluido o tiempo de coagulación de *ecarina*, y el desenlace secundario fue la restauración de la hemostasia.¹⁴ Entre los resultados, se encontró que la reversión de dabigatrán fue del 100% (IC95%: 100-100) en ambos grupos; durante el seguimiento a 90 días ocurrió trombosis en el 6.3% del grupo A y en el 7.4% del grupo B. Cabe mencionar que la eficacia hemostática en el grupo A fue solo en 137 (45.5%) con hemorragia gastrointestinal y 98 pacientes (32.6%) con hemorragia intracraneal, con mediana de tiempo para alcanzar la hemostasia de 2.5 horas. En cuanto a la reversión para la realización de procedimiento urgente se informó una mediana de tiempo para la realización del procedimiento de 1.6 horas y la hemostasia periprocedimiento se alcanzó en un 93.4% de los pacientes.¹⁴

Los inhibidores directos del factor X activado (Xa) también han necesitado contar con un agente de reversión específico. El andexanet alfa es una proteína humana modificada recombinante del FXa con ausencia de actividad catalítica, se une con alta afinidad al sitio activo de los inhibidores Xa, HBPM y fondaparinux con una ratio 1:1 estequiométrico, y de esta forma revierte su efecto anticoagulante.¹⁵ La vida media es de una hora y la administración recomendada es un bolo de 400 u 800 mg, de acuerdo con el tipo de inhibidor Xa y tiempo desde la última dosis, seguido de una infusión para 1-2 horas. Los estudios que evaluaron la administración de andexanet alfa en el contexto de reversión de antagonistas directos del factor Xa de manera inicial fue el ANNEXA-A y ANNEXA-R, siendo posteriormente evaluado en

el contexto de reversión en hemorragia mayor secundaria a inhibidores directos del factor Xa con el estudio ANNEXA-4.¹⁵

ANNEXA-A y ANNEXA-R fue un estudio con distribución al azar, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para la evaluación de andexanet para revertir anticoagulación con rivaroxabán (ANNEXA-R) o apixabán (ANNEXA-A).¹⁶

Se incluyeron voluntarios sanos entre 50 y 75 años a quienes se les administraron 5 mg de apixabán cada 12 horas o 20 mg de rivaroxabán al día durante 4 días consecutivos y luego de 5 días recibieron andexanet como bolo único o un bolo seguido de infusión para 2 horas. Como desenlace primario se evaluó el promedio de cambio en actividad anti-Xa. No se reportaron eventos tromboticos o adversos graves. Asimismo, en ese estudio se reportó que hubo un efecto sostenido con la administración de bolo seguido de infusión.¹⁶

ANNEXA-4 fue un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, único, grupo fase 3b y 4 que evaluó la eficacia y seguridad de andexanet en 352 pacientes tratados con inhibidor del factor Xa con hemorragia mayor en las primeras 18 horas de administración.¹⁷ Como desenlace primario se evaluó el cambio del porcentaje de actividad anti-factor Xa con andexanet y el porcentaje de eficacia hemostática a las 12 horas del término de la infusión. En el grupo de apixabán se observó un 92% de reducción anti-Xa (IC95%: 91-93) y con rivaroxabán una reducción del 92% en la actividad anti-Xa (IC95%: 88-94), con hemostasia a las 12 horas del 82% en contexto de hemorragia mayor.¹⁷ En un seguimiento a 30 días se informó la muerte en un 14% y trombosis en el 10%, destacando que en dichos casos reportados se retrasó el reinicio de la anticoagulación oral.¹⁷ En el **Cuadro 3** se anexa la dosis de andexanet alfa de acuerdo con los distintos inhibidores de factor Xa.

Terapia de reversión no específica en inhibidores directos del factor Xa: CCP o CCPa

En caso de no contar con los agentes de reversión (idarucizumab o andexanet alfa), una opción es administrar el concentrado de complejo protrombínico como siguiente línea terapéutica con una dosis de 4F-CCP de 50 µg/kg IV (sin exceder las 5000 unidades).¹ La eficacia no se ha investigado en estudios con distribución al azar y los estudios observacionales con hemorragia mayor asociada con inhibidores directos del factor Xa (DOAC) sugieren que los concentrados de complejo protrombínico pueden ser eficaces para lograr hemostasia adecuada.¹ Un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de 29 pacientes tratados con CCP logró hemostasia en pacientes tratados con rivaroxabán o apixabán en un 72.4%.¹

El **Cuadro 4** resume la información de los agentes de reversión que se sustentan en los ensayos clínicos, así como el manejo de reversión no específico con la administración de concentrados de complejo protrombínico no activado.

Cuadro 3. Dosis de andexanet alfa acorde con los distintos inhibidores del factor Xa en ANNEXA-4

Fármaco	Bolo IV (mg)	Infusión en 2 horas (mg)
Apixabán	400	480
Rivaroxabán, última dosis > 7 horas	400	480
Rivaroxabán, última dosis < 7 horas	800	960
Edoxabán	800	960
Enoxaparina	800	960
Fondaparinux	NA	NA

NA: no aplica.

Tomado de la referencia 15.

Cuadro 4. Agentes de reversión específicos y dosis para tratar hemorragia mayor

Inhibidores directos de trombina	Inhibidores del factor Xa
Terapia de reversión específica	Terapia de reversión específica
Iدارucizumab 5 g vía IV divididos en 2 bolos de 2.5 g, no más de 15 minutos entre dosis	Andexanet alfa bolo IV en 15-30 minutos, seguido de infusión para 2 horas <ul style="list-style-type: none"> • Última toma > 7 horas: bolo 400 mg, infusión 480 mg en 4 horas. • Última toma < 7 horas: bolo 800 mg, seguido de infusión de 960 mg en 4 horas (8 mg/min)
Terapia de reversión inespecífica	
<ul style="list-style-type: none"> • Concentrado de complejo protrombínico (PCC) 50 U/kg • 4F-PCC: 50 UI/kg • FEIBA (concentrado complejo protrombínico activado): 50 UI/kg; sin evidencia de beneficio adicional sobre crioprecipitados 	

Tomado de la referencia 1.

Hemorragia asociada con heparinas

Otra causa frecuente de hemorragia asociada con anticoagulación es la relacionada con heparina. La heparina, sobre todo en su forma no fraccionada que le confiere mayor peso molecular condicionado por la cadena de sacáridos más prolongada, interactúa con la antitrombina, así como con otros factores de la hemostasia (X, IX, VIII) de manera que aumenta el riesgo de sangrado. En la mayoría de los casos la suspensión de infusión es adecuada.¹⁸

El agente de reversión específico incluye el sulfato de protamina, la cual está reservada para casos de hemorragia mayor o que pone en riesgo la vida, su dosis es no mayor de 50 mg vía IV de administración lenta en 15 minutos. La dosis varía de acuerdo con el tiempo transcurrido entre la última administración de heparina, así como de la dosis administrada de ésta. En cuanto a la hemorragia asociada con heparina de bajo peso molecular, igualmente puede administrarse el sulfato de protamina con dosis ajustadas de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la última administración y la dosis de enoxaparina administrada.¹⁸ A continuación se resume un esquema recomendado

para la reversión de la anticoagulación con las heparinas:

Enoxaparina

< 8 horas: 1 mg de protamina por cada mg de enoxaparina

8-12 horas: 0.5 mg de protamina por cada mg de enoxaparina

> 12 horas: la protamina no es benéfica

Heparina

< 30 min → 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

30-60 min → 0.5-0.7 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

60-120 min → 0.375-0.5 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

2-6 horas → 0.25-0.375 mg de protamina por cada 100 UI de heparina con base en la cantidad de unidades administradas en las últimas 2 horas

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN TRAS HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

De acuerdo con la recomendación de las guías de manejo de pacientes con anticoagulación que han padecido hemorragia gastrointestinal asociada con la terapia anticoagulante, se mencionan a continuación las recomendaciones de la guía ACC (*American College of Cardiology*) 2017: en alto riesgo trombótico, la anticoagulación debe reiniciarse tan pronto como se logre la hemostasia a menos que haya hemorragia en sitio crítico, alto riesgo de sangrado o de muerte/discapacidad por sangrado, cirugía planeada o decisión del paciente;¹¹ ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) 2016: debe reiniciar la terapia con antagonista de vitamina K, de 4 a 7 días después de la suspensión para minimizar el riesgo de embolismo;¹¹ ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) 2015: reinicio de la anticoagulación 7 a 15 días luego del evento hemorrágico o más temprano si hay alto riesgo trombótico.¹¹

Un análisis sobre eventos tromboembólicos, hemorragia recurrente y mortalidad luego del reinicio de la anticoagulación debido a hemorragia gastrointestinal mostró reducción en la frecuencia de eventos tromboembólicos (OR 0.68, IC95% 0.52-0.88, $p < 0.004$, I₂ = 82%) con el reinicio de la anticoagulación y con aumento mínimo en la recurrencia de sangrado (OR 1.20, IC95% 0.97-1.48), $p = 0.10$, I₂ = 0), y una notoria reducción en la mortalidad general (OR 0.76, IC95% 0.66-0.88), $p = 0.0002$, I₂ = 87%), concluyendo en la recomendación de reiniciar tempranamente la anticoagulación en los pacientes que tuvieron hemorragia gastrointestinal ante alto riesgo de evento trombótico y reducción en la mortalidad general.¹⁹

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN TRAS HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Una vez que se realiza el manejo de una hemorragia mayor asociada con la anticoagulación, un aspecto no tomado en cuenta frecuentemente y que debe decidirse con base en la evidencia y de manera individual es el momento ideal para reiniciar la anticoagulación, ya que no hacerlo implica mayor riesgo de mortalidad atribuida a eventos trombóticos. En el caso de la hemorragia intracraneal se estima que un 20% de los casos se relacionan con la anticoagulación, siendo éste el efecto adverso más temido en pacientes anticoagulados indistintamente del anticoagulante.³

La decisión del reinicio de la anticoagulación en pacientes con hemorragia intracraneal debe incluir el riesgo de isquemia cerebral *versus* el sangrado recurrente. La mayor parte de los estudios retrospectivos se han realizado en población con fibrilación auricular de origen no valvular, válvulas mecánicas o TEV.³ A manera de conclusión los distintos estudios retrospectivos sugieren una mediana de tiempo para el reinicio de la anticoagulación de 31 días.³ El riesgo de hemorragia intracraneal recurrente es mayor en pacientes que ya tienen una causa anatómica de base, como la angiopatía amiloide o una causa no corregida.³

Algunas guías como ESO (Guía de la *European Stroke Organisation*) de 2014 se postulan sin una recomendación firme de cómo y cuándo reiniciar la anticoagulación tras la hemorragia intracraneal, sugieren no iniciarla antes de 14 días y hasta 30 semanas; sin embargo, es necesario mencionar que son estudios observacionales y requieren mayor evidencia. La guía AHA/ASA de 2015 sugiere que el tiempo para reiniciar la anticoagulación después del evento hemorrágico en el sistema nervioso central es incierto y recomienda evitar la anticoagulación oral durante 4

semanas. Si está indicado, puede administrarse el ácido acetilsalicílico como monoterapia luego de algunos días de la hemorragia intracraneal, así como en pacientes que rechazan la anticoagulación a largo plazo. La guía ACC de 2012 para la terapia antitrombótica y trombolítica de evento vascular cerebral isquémico, en caso de antecedente de hemorragia intracraneal sintomática, se posiciona contra la anticoagulación oral a largo plazo como prevención.

Como conclusión, el beneficio de la terapia antitrombótica es mayor en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal recurrente y alto riesgo (> 7% anual) de evento cardíaco tromboembólico (válvula mecánica o CHADS2 > 4 puntos).³

ELECCIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE PARA REINICIO

Cuando se requiere hacer una transición, la decisión sobre la elección del agente anticoagulante es una interrogante frecuente, sobre todo para decidir el cambio de anticoagulante oral. Se recomienda en pacientes con fibrilación auricular, alto riesgo trombótico y un evento de hemorragia intracraneal previo, la transición hacia un inhibidor directo del factor Xa de acuerdo con las recomendaciones de guías CHEST. De igual manera, en caso de hemorragia previa o asociada con antagonista de vitamina K, se sugiere la transición hacia un inhibidor directo del factor Xa. Una ventaja del reinicio con inhibidores directos del factor Xa es el tiempo de inicio más rápido del efecto anticoagulante con este grupo de fármacos que con el antagonista de vitamina K.³ En pacientes con válvula protésica mecánica, la evidencia aún sugiere que deben continuar la anticoagulación con antagonista de vitamina K.³

MANEJO DE TROMBOSIS CONCOMITANTE

Los pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas tienen mayor riesgo de

trombosis; de hecho, se ha informado que este riesgo es incluso 7 veces mayor que en pacientes sin cáncer, con riesgo de tromboembolismo venoso hasta del 7% durante el primer año del diagnóstico, asimismo, las complicaciones hemorrágicas son comunes en pacientes con cáncer y trombosis que están en tratamiento con agentes anticoagulantes.²⁰ En el caso de neoplasias gastrointestinales se ha reportado mayor riesgo de sangrado con la administración de anticoagulantes, con mayores eventos reportados de hemorragia mayor con la administración de los nuevos anticoagulantes orales que con heparina de bajo peso molecular.²⁰ En el caso de pacientes con contraindicación para anticoagulación por haber cursado con evento hemorrágico activo, así como alto riesgo de hemorragia y que se encuentren con trombosis venosa profunda aguda proximal o embolia pulmonar, está indicada la colocación de filtro de la vena cava inferior.

En el contexto de prevención secundaria de tromboembolismo venoso en pacientes que tuvieron antecedente de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar y hayan tenido hemorragia asociada con anticoagulación, y por decisión propia decidan no continuar con anticoagulación, puede considerarse la administración de ácido acetilsalicílico.²⁰

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con anticoagulación crónica debe ser estrecho y dinámico en cada consulta médica, así como en eventos adversos asociados con anticoagulación o eventos trombóticos pese a la administración de anticoagulantes. Las escalas mencionadas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) o trombótico (Wells, Geneva, CHADS2-VASC) deben valorarse de manera frecuente para determinar dichos riesgos, así como para ajustar el tratamiento farmacológico de manera que se encuentre el mayor tiempo posible la terapia anticoagulante en rango tera-

péutico (INR o en caso de disponibilidad, anti-Xa o concentraciones séricas de DOAC).³

CONCLUSIONES

La terapia anticoagulante lleva implícito el riesgo de hemorragia, por lo que ante el número de pacientes que están anticoagulados cada vez mayor, es importante conocer el manejo de hemorragia secundaria a anticoagulación. No todo evento hemorrágico tiene indicación de reversión, por lo que debe categorizarse si la hemorragia cumple los criterios de hemorragia mayor de acuerdo con la ISTH, en dicho contexto se indicará la terapia de reversión revisada en este artículo. Previo a la prescripción inicial, así como durante el seguimiento, deben usarse escalas de riesgo de hemorragia y trombosis, así como modificar los factores de riesgo de sangrado asociados con el paciente y realizar vigilancia estrecha de acuerdo con el anticoagulante prescrito. El tratamiento del sangrado asociado con terapia anticoagulante se dará acorde con el paquete de 7 elementos, con la terapia específica de reversión difiriendo el anticoagulante administrado (antagonistas de vitamina K, inhibidores directos del factor Xa o heparina), administrando los agentes de reversión específicos, como la vitamina K, concentrado de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o terapias reversibles específicas, como andexanet o idarucizumab. Una vez aliviado el cuadro hemorrágico debe reiniciarse la terapia anticoagulante en el momento ideal para disminuir el riesgo trombótico y la mortalidad general; en el caso de hemorragia gastrointestinal se recomienda reiniciar la anticoagulación 4-7 días después de alcanzada la hemostasia y, en caso de hemorragia intracranial con bajo riesgo de hemorragia recurrente, con alto riesgo de evento cardiovascular mayor (CHADS2 > 4 puntos o válvula mecánica), a los 30 días del evento.

Agradecimientos

El autor JMRA quiere agradecer al Dr. César Borjas Gutiérrez, profesor titular de la especialidad en hematología, por el soporte para la escritura y revisión del artículo, así como a la Asociación Mexicana para el Estudio de Hematología (AMEHAC) por otorgar el espacio para exponer y difundir temas de interés en el área de hematología.

REFERENCIAS

1. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Intern Emerg Med* 2019; 14 (8): 1233-1239. doi: 10.1007/s11739-019-02177-2.
2. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (4): 692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
3. Milling T, Spyropoulos AC. Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed. *Am J Med* 2016; 129: S54-S63. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.006.
4. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015; 38 (9): 555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
5. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 154 (5): 1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
6. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (1): 104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
8. Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated guidelines for outpatient management. *Am Fam Physician* 2019; 100 (7): 426-434.
 9. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30 (2): 86-90. doi: 10.1016/j.tcm.2019.03.004.
 10. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (1): 202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
 11. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant reversal in gastrointestinal bleeding: review of treatment guidelines. *Dig Dis Sci*. 2021; 66 (11): 3698-3714. doi: 10.1007/s10620-020-06728-y.
 12. Rivosecchi RM, Garavaglia J, Kane-Gill SL. An evaluation of intravenous vitamin k for warfarin reversal: are guideline recommendations being followed? *Hosp Pharm* 2015; 50 (1): 18-24. doi: 10.1310/hpj5001-018.
 13. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. 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 (11): 1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
 14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377 (5): 431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
 15. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45 (3): 345-352. doi: 10.1007/s11239-018-1617-2.
 16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373 (25): 2413-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
 17. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380 (14): 1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
 18. <https://reference.medscape.com/drug/protamine-343746#0>.
 19. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015; 114 (4): 819-25. doi: 10.1160/TH15-01-0063.
 20. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ* 2020; 370: m2177. doi: 10.1136/bmj.m2177.