

**PROTOCOLO AAEAR.**

**UTILIZACIÓN DE REVERSORES DE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN  
SANGRANTES Y PERIOPERATORIO  
(VERSIÓN REDUCIDA)**

Aurelio Gómez Luque, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Catedrático  
Universidad de Málaga

Bartolomé Fernández Torres, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Profesor  
Asociado Universidad de Sevilla.

Ángela María Soriano Pérez, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Gabriel José Yanes Vidal, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Pedro Díaz Serrano, Hospital Universitario de Valme de Sevilla

**NECESIDAD DE DISPONER DE UN PROTOCOLO SOBRE EL USO DE REVERSORES DE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOSTASIA EN SANGRANTES Y PERIOPERATORIO.**

En la actualidad, hay millones de pacientes en el mundo que se encuentran antiagregados o anticoagulados para la prevención o tratamiento de eventos cardiovasculares. Estos pacientes tienen incrementado su riesgo hemorrágico, pudiendo afectar a un órgano vital. Al mismo tiempo, muchos precisan de intervenciones quirúrgicas urgentes y emergentes cuando aún se encuentran bajo los efectos terapéuticos de su medicación habitual.

El manejo de ambos escenarios clínicos, el paciente sangrante y el paciente quirúrgico urgente/emergente, puede llegar a ser un desafío, ya que no existe uniformidad en las recomendaciones de sociedades científicas a pesar del gran esfuerzo desarrollado en los últimos años.

Esta variabilidad se acrecienta por la falta, en muchos casos, de test analíticos adecuados que permitan valorar de forma específica, sensible, rápida y fácilmente disponible el efecto clínico de la medicación implicada. Los antagonistas de la vitamina K y la heparina no fraccionada constituyen la excepción, ya que su efecto sobre la coagulación puede ser monitorizado de forma rápida y sencilla.

Otro elemento que contribuye a la falta de protocolos plenamente aceptados es la ausencia, también en muchos casos, de fármacos reversores específicos. Nuevamente, la heparina no fraccionada y los antivitamina K destacan por disponer de reversores eficaces como son la protamina y la vitamina K. Así mismo, el anticoagulante de acción directa dabigatran dispone de un reversor, idarucizumab, que ha sido comercializado recientemente. Afortunadamente, nuevos reversores como el ciraparantag (reversor universal) y andexanet alfa (específico para anticoagulantes con actividad antiXa) se encuentran en avanzada fase de investigación. Sin embargo, cualquier estrategia de reversión en estos pacientes debe considerar los beneficios frente a los riesgos potenciales, evaluando cuidadosamente tanto el riesgo de sangrado como el de trombosis en la toma de decisiones. No debemos olvidar que son un grupo de pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a sus patologías subyacentes y por tanto el periodo de reversión de la antiagregación y de la anticoagulación debe ser lo más corto posible.

Ante la mencionada ausencia de reversores específicos para un nutrido grupo de fármacos, en situaciones de sangrado o cirugía emergente nos vemos obligados a utilizar hemoderivados (plaquetas y plasma fresco congelado) o afines (concentrado de complejo protrombínico, factor VII activado recombinante) y otros (desmopresina y ácido tranexámico) en un intento de normalizar la coagulación alterada o antagonizar el efecto de estos fármacos sobre la hemostasia. Muchas de estas medidas terapéuticas no son inocuas y pueden asociar complejidad a la situación clínica.

Afortunadamente, la limitación de reversores se ve compensada en parte por la corta vida media de eliminación de algunos de estos fármacos (bivalirudina, argatroban y fármacos trombolíticos) lo que permite mantener en estos casos una actitud expectante a la espera de la desaparición del efecto del fármaco pasadas unas horas de la interrupción de su administración.

Por todo ello, el manejo de estas circunstancias es complejo y de no realizarse de forma adecuada el riesgo para el paciente no es despreciable. Un elemento de ayuda especialmente válido en estos casos lo constituye la implementación de algoritmos de actuación que eviten la variabilidad y faciliten la aplicación de recomendaciones actualizadas y avaladas científicamente.

Este protocolo nace con este objetivo y se desarrolla en dos documentos (una versión ampliada y otra reducida) que esperamos sea de la misma utilidad y aceptación que el anterior documento *Uso perioperatorio de fármacos inhibidores de la hemostasia en cirugía programada* redactado por el mismo grupo de autores. Para su redacción se han utilizado algunas partes del documento anterior para evitar hacerle continuas referencias y facilitar, de este modo, su lectura sin continuas interrupciones.

En la versión ampliada del protocolo se describen los cinco grupos terapéuticos implicados, antiagregantes, anticoagulantes parenterales, antivitaminas K, anticoagulantes orales directos y trombolíticos, siguiendo una estructura uniforme (características generales, riesgo hemorrágico, reversores y recomendaciones).

En la versión reducida se recogen solo las recomendaciones y un algoritmo de actuación que facilite la toma de decisiones aunque la decisión final en cada caso, y como siempre, corresponderá al compañero o a la compañera que se enfrente a estos graves escenarios en base a las características del paciente, situación clínica y características del centro de trabajo.

## 1. REVERSIÓN DE ANTIAGREGANTES. RECOMENDACIONES

- Un equipo multidisciplinario debe decidir sobre el manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios en cirugía urgente y semi-urgente.
- La transfusión de plaquetas es actualmente el tratamiento de elección. En líneas generales, si el riesgo hemorrágico de la cirugía es alto está indicada la transfusión profiláctica. En caso contrario, lo adecuado es la transfusión terapéutica, si se produce una hemorragia grave intra o postoperatoria.
- Si están disponibles, realizar pruebas preoperatorias de agregación plaquetaria, particularmente con clopidogrel, dado el alto porcentaje de pacientes resistentes a su efecto.
- El ácido tranexámico puede utilizarse profilácticamente, pero no es eficaz en tratamientos con prasugrel o ticagrelor.
- La desmopresina no es eficaz en tratamiento con doble terapia aspirina-clopidogrel, ni con monoterapia con prasugrel o ticagrelor. Administrada tras tranexámico puede disminuir experimentalmente el efecto hemostático del segundo. Por tanto, no se aconseja administrar desmopresina si se ha utilizado previamente ácido tranexámico.

### Ácido acetilsalicílico

- No es necesario diferir la cirugía.
- Pueden realizarse técnicas loco-regionales si la dosis de AAS es menor o igual a 100 mg.
- No está indicada la transfusión profiláctica de plaquetas, aunque puede plantearse algunas excepciones (por ejemplo, intervenciones urgentes de neurocirugía)
- En caso de hemorragia grave:
  - Transfusión de plaquetas.
    - Esperar 0,5-1 hora tras la última toma de aspirina.
    - Dosis: 0.1 U/kg (2-31 pool).
  - Ácido tranexámico.
    - Dosis carga de 10 mg/kg + perfusión de 1 mg/kg/h durante 10 h.
  - Desmopresina.
    - Dosis 0.3 µg/kg.
    - Puede utilizarse como profilaxis o terapéutica.
    - No aconsejable si se ha administrado previamente ácido tranexámico.

### Clopidogrel

- Diferir la cirugía al menos 8 horas tras la toma del fármaco.
- No es necesario diferir la cirugía > 48 horas en cirugía semi-urgente (por ejemplo, fractura de cadera) si se practica anestesia general.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 5 días (última toma 6 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fractura de cadera anestesiada con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 3 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de 150.000.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
  - Transfusión de plaquetas:
    - Esperar 8 horas tras la última toma de clopidogrel.

- Dosis: 0.2-0.3 U/kg ( $\approx$ 2-3 *pools*)
- Acido tranexámico.
  - Dosis carga de 10 mg/kg + perfusión de 1 mg/kg/h durante 10 h.
- Desmopresina.
  - Dosis 0.3  $\mu$ gr/kg.
  - Puede utilizarse como profilaxis o terapéutica.
  - No útil en doble terapia aspirina + clopidogrel
  - No aconsejable si se ha administrado previamente ácido tranexámico.

### Prasugrel

- Diferir la cirugía al menos 6 horas tras la toma del fármaco.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 7 días (última toma 8 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fracturas de cadera anestesiadas con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 5 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de 150.000.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
  - Transfusión de plaquetas.
    - Esperar 6 horas tras la última toma de prasugrel.
    - Dosis: 0.2-0.3 U/kg ( $\approx$ 2-3 *pools*)

### Ticagrelor

- Diferir la cirugía al menos 24 horas tras la toma del fármaco.
- De forma general, las técnicas loco-regionales están contraindicadas. En caso de ser imprescindibles, el antiagregante debe suspenderse 5 días (última toma 6 días antes) o, si existe disponibilidad, comprobar que los test de agregación plaquetaria son normales. En fracturas de cadera anestesiadas con una técnica intradural este intervalo podría reducirse a 3 días, pero exige una cuidadosa valoración previa del riesgo-beneficio, ausencia de otros factores de riesgo hemorrágico y que el recuento de plaquetas sea mayor de  $150.000 \times 10^9$  L.
- No están indicadas las transfusiones profilácticas, excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico.
- En caso de hemorragia grave:
  - Antídoto (aún no está comercialmente disponible)
  - Transfusión de plaquetas.
    - < 24 h tras la última toma: 0.5 U/kg ( $\approx$ 5 *pools*). Puede no ser suficiente.
    - 24-48 h tras la última toma: Dosis: 0.3 U/kg ( $\approx$ 3 *pools*)
    - 48-72 h tras la última toma: Dosis: 0.2 U/kg ( $\approx$ 2 *pools*)
    - > 72 h tras la última toma: No transfundir
  - Albúmina.
    - Dosis: 20 gr.
    - Puede ser necesario aumentar la dosis.
  - Fibrinógeno.
    - Dosis: 70-90 mg/kg.
    - En caso de no disponer de factor rVIIa.
  - rFVIIa.
    - Dosis: 90  $\mu$ gr/kg.
    - Puede ser necesario aumentar la dosis.

## 2. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES PARENTERALES. RECOMENDACIONES

- Al igual que con el resto de fármacos anticoagulantes, los pacientes tratados con anticoagulantes parenterales pueden encontrarse en dos situaciones clínicas de especial interés: el sangrado con compromiso vital y la necesidad de intervención quirúrgica urgente no demorable. En ambos casos, la opción válida es la reversión total de su efecto, pero lamentablemente esto solo es posible con la HNF.
- HNF
  - Si existe estabilidad hemodinámica o la cirugía es demorable, suspender su administración y esperar 4 h. Controlar efecto con TPTA.
  - En caso contrario, revertir su efecto con protamina (aproximadamente 1 mg por cada mg (100 UI) de HNF administrada en la última 2-3 h o mejor guiar dosis en base a valores analíticos como TPTA o tiempo de coagulación activado (TCA) si están disponibles. Administrar en 15-20 minutos para disminuir los efectos secundarios.
  - Existe posibilidad de re-heparinización o de anticoagulación paradójica si se sobredosifica la dosis de protamina
- HBPM
  - No existe un reversor específico para las HBPM. Se recomienda demorar la cirugía hasta la desaparición de su efecto (12-24 h en función del grado de función renal). En caso de cirugía emergente proceder a la intervención y actuar en base al nivel de sangrado.
  - Protamina revierte su efecto solo parcialmente (efecto IIa) pero no actúa sobre la acción antiXa de la HBPM. Además, el grado de reversión varía entre las distintas HBPM. Se recomienda administrar 1 mg por cada 100 UI de HBPM administradas en las últimas 8 horas con una dosis máxima de 50 mg.
  - Si el sangrado persiste, puede valorarse la administración de una segunda dosis de protamina de 0.5 mg por cada 100 UI de HBPM. Para la evaluación clínica de la persistencia del efecto de la HBPM puede ser utilizada la medición de actividad anti-Xa pero no siempre está disponible en situaciones urgentes.
- Fondaparinux
  - No existe un reversor específico de fondaparinux en el momento actual.
  - Protamina tampoco revierte su efecto.
  - Su larga t<sub>1/2</sub> dificulta una actitud de demora.
  - En caso de sangrado vital valorar la utilización de CCP (50 UI/Kg) o rFVIIa (90 µg/Kg).
  - Al igual que con la HBPM, su efecto anticoagulante puede valorarse mediante la determinación de la actividad antiXa
- Bivalirudina y argatroban
  - Al igual que con fondaparinux, no existen reversores específicos para estos fármacos.
  - Afortunadamente, la corta vida de estos compuestos permite la intervención quirúrgica pasadas unas horas tras la finalización de su administración.
  - Su acción anticoagulante puede ser valorada mediante TPTA y TCA.
  - Bivalirudina puede ser dializable parcialmente en caso de necesidad.
  - En caso extremo valorar la utilización de rFVIIa (90 µg/Kg).

**3. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES ANTIVITAMINAS K. RECOMENDACIONES**

- Valorar el grado de urgencia de la situación clínica en función del proceso quirúrgico indicado y el grado de sangrado. Recordar que la reversión del anticoagulante puede incrementar el riesgo trombótico del paciente.
- Recogida de información, conocer que AVK (warfarina o acenocumarol), dosis y momento de la última toma. Indagar si el paciente toma algún otro medicamento con efecto anticoagulante o antiagregante. Valorar el resto de historia clínica y comorbilidades. Valorar el riesgo trombótico y hemorrágico.
- Valorar las pruebas de laboratorio para determinar el grado de anticoagulación que presenta. En caso de los AVK, TP e INR son los parámetros recomendados. Se acepta globalmente que un valor INR < 1.5 permite realizar una cirugía con aceptable seguridad. Por el contrario, un valor INR > 1.5 requiere la valoración individual del proceso.
- Establecer una estrategia consistente en la suspensión del tratamiento anticoagulante, la aplicación de medidas físicas de hemostasia y la administración de reversores por vía oral o intravenosa valorando ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos. De forma general, esta estrategia puede consistir en:
  - En los pacientes que la intervención pueda demorarse más de 24 h, administrar vitamina K oral o iv, basándose en los niveles de anticoagulación y en el control posterior.
  - En pacientes que precisan ser intervenidos en menos de 24 h, administrar vitamina K iv.
  - En emergencia (intervención < 1h) administrar 5-10 mg iv de vitamina K asociada a PFC (15-30 ml/Kg) ó preferentemente CCP. La dosis de CCP a utilizar oscila habitualmente entre 20-30 UI/Kg aunque puede incrementar hasta 50 UI/Kg en función del INR actual del paciente y el objetivo que fijemos (habitualmente < 1,5). Una aproximación posológica es: 20 UI/Kg (INR 2,5), 25 UI/Kg (INR 3,5) y 30 UI/Kg (INR 4,5).

#### 4. REVERSIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS. RECOMENDACIONES

- Paciente sangrante. Valorar:
  - Clasificación del sangrado:
    - a. Leve, aquella hemorragia cuya intensidad no requiere medidas de soporte ni compromete al paciente.
    - b. Moderada, requiere medidas de soporte, transfusión y/o medidas quirúrgicas correctoras. Se corresponde con reducción de Hb 20-50 %, transfusión de < 4 concentrados de hematíes (CH) y/o hemorragia en área u órgano crítico.
    - c. Grave, por su localización o intensidad compromete la vida del paciente o causa daños orgánicos severos con alta posibilidad de secuelas. Se corresponde con la hemorragia intracraneal, reducción de Hb > 50 %, transfusión de > 4 CH, hipotensión que precisa reanimación con inotrópicos y/o hemorragia que precisa cirugía de urgencia.
  - Tipo de ACOD y hora de la última toma.
  - Análisis general de laboratorio con determinación de la función renal del paciente (ClCr). Test de coagulación clásicos con TP, TPTA, fibrinógeno y tiempo de trombina (TT).
  - Determinación cuantitativa (concentración plasmática) del ACOD implicado mediante cromatografía o test específicos de laboratorio [ tiempo de trombina diluido (TTd), tiempo de ecarina (TCE) o actividad anti-Xa específica]. Se consideran valores seguros para cirugía cifras < 30 ng/ml para dabigatrán y un valor de actividad anti-Xa equivalente a < 30 ng/ml para rivaroxabán, apixabán y edoxabán.
  - En ausencia de métodos cuantitativos, estimación de la vida media de eliminación del fármaco. En la tabla 10 se puede observar como la t<sub>1/2</sub> de dabigatran se incrementa notablemente en función del descenso del ClCr. Este efecto es menos manifiesto con los antiXa.
  - Actitudes:
    - a. Sangrado leve:
      - i. Medidas de control local del sangrado
      - ii. Considerar la retirada transitoria del ACOD
    - b. Sangrado moderado
      - i. Medidas de control local y suspensión del ACOD
      - ii. Medidas de soporte, transfusión de hemoderivados según necesidades, observación y monitorización de la estabilidad hemodinámica y/o intervencionismo radiológico, endoscópico o quirúrgico.
      - iii. La administración de PFC o de vitamina K carece de utilidad con los ACODs.
      - iv. Si la última toma del ACOD se ha producido en las 2-3 horas previas, está indicado lavado gástrico con carbón activado ya que puede evitar la absorción de hasta un 80% de la dosis.
      - v. Si el ACOD implicado es el dabigatrán se puede considerar hemodiálisis, especialmente si existe insuficiencia renal y la última toma del fármaco se ha producido en las 24 horas previas. Una sesión de 4 horas elimina el 65-80% del dabigatrán en plasma. La hemodiálisis no es útil con los ACOD anti-Xa ya que tienen una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas.
    - c. Sangrado grave/riesgo vital.
      - i. Utilizar antídoto/reversor



1. Dabigatran:
    - a. Utilizar reversor específico (idarucizumab, 2 bolos de 2,5 g/50 ml en 5-10 min):
      - i. Cuando se confirme toma de dabigatran en últimas 24 h y exista riesgo vital para el paciente (hemorragia en sistema nervioso central, intraespinal, intraocular, intrapulmonar, retroperitoneal o intramuscular con síndrome compartimental) se administrará sin esperar los tiempos de coagulación.
      - ii. Cuando se confirme toma de dabigatran en últimas 24 h, exista sangrado severo (politraumatismo, afectación de órgano vital o múltiples fracturas) y tiempos de coagulación (TPr y TPTar) alargados. Si tiempos de coagulación normales, no está indicada su administración.
      - iii. Si existe la posibilidad de disponer de test cuantitativos (TTd, TCE y actividad específica antiXa), éstos sustituirán a los tiempos de coagulación habituales (TPr y TPTar).
    - b. Si no está disponible idarucizumab considerar la utilización de CCPa (FEIBA®) a dosis de 25-50 UI/kg.
    - c. Si tampoco existe disponibilidad de usar CCPa, usar CCP a la dosis de 25-50 UI/kg.
  2. AntiXa:
    - a. Utilizar CCP a la dosis de 25-50 UI/kg.
    - b. Cuando esté disponible el antídoto Andexanet alfa (aprobado por FDA, aún no aprobado por EMA):
      - i. Si rivaroxaban: dosis bolo iv 800 mg + perfusión de 8 mg/min durante 120 min.
      - ii. Si apixaban: dosis bolo iv 400 mg + perfusión de 4 mg/min durante 120 min.
    - c. Administrar tranexámico (1-2 g iv).
    - d. Valorar administrar rFVIIa cuando no hay control con otras medidas. La dosis recomendada es de 90 µg/kg y precisa corrección de pH y plaquetas.
- Cirugía urgente/emergente
    1. Utilización de las medidas descritas en el paciente sangrante si es posible (lavado gástrico, hemodiálisis, test de coagulación, etc.)
    2. Ante la ausencia de evidencias, parece recomendable evitar las técnicas loco-regionales en este tipo de pacientes salvo que se dispongan de técnicas cuantitativas para la determinación de los niveles de ACOD y estos se encuentren en rango subterapéuticos.
    3. Tipo de ACOD y hora de la última toma:
      - a) Si  $\geq 48$  h para dabigatran y  $\geq 24$  para antiXa, posiblemente no exista efecto residual del ACOD (o sea mínimo) y los tiempos de coagulación TP ratio (TPr) y TPTa ratio (TPTar) estén en rango aceptable ( $\leq 1,2$ ) o ligeramente prolongados. Proceder a la intervención y actuar según sangrado.
      - b) Si  $< 48$  h para dabigatran y  $< 24$  para antiXa:

- i. Cirugía demorable (> 8 h). Realizar test de coagulación a las 8 h y repetir cada 8 h (no válidos para apixaban):
  1. Si TPr y TPTAr < 1,2 proceder a la intervención.
    - a) Valoración individualizada para apixabán.  
Recomendable un mínimo de dos vidas medias de eliminación (24 h).
  2. Si TPr y TPTAr alargados: valorar nueva demora. Si no es posible, actuar como no demorable.
- ii. Cirugía no demorable (< 8 h): actuar según riesgo hemorrágico de la cirugía:
  1. Riesgo hemorrágico bajo: intervenir
  2. Riesgo hemorrágico moderado: individualizar
  3. Riesgo hemorrágico alto: Tipo de ACOD
    - a) Dabigatran:
      - idarucizumab, 2 bolos de 2,5 g/50 ml en 5-10 min
      - Si no está disponible idarucizumab considerar la utilización de CCPa (FEIBA®) a dosis de 50 UI/kg.
      - Si tampoco existe disponibilidad de usar CCPa, usar CCP a la dosis de 50 UI/kg.
    - b) AntiXa: valorar la administración de CCP (50 UI/Kg).

**5. REVERSIÓN DE FIBRINOLÍTICOS. RECOMENDACIONES**

- La corta vida media de los trombolíticos asegura su eliminación plasmática en un tiempo inferior a 24 h). Por este motivo, en caso de sangrado se recomiendan medidas locales (compresión si la zona lo permite) y, en caso de administración concomitante de anticoagulantes realizar su reversión si existe la posibilidad (por ejemplo, protamina para heparina).
- Solo en situaciones de sangrado no controlado se debería valorar la posibilidad de administrar PFC y/o fibrinógeno y/o de revertir el fibrinolítico con ácido tranexámico, si es posible guiado por resultados de laboratorio (dímeros-D o técnicas viscoelásticas).
- Existe un amplio consenso en evitar la cirugía y, por extensión la anestesia regional, en pacientes bajo los efectos de un fármaco fibrinolítico. El tiempo de seguridad recomendado varía entre 1-2 a 10 días.
- De todos ellos, el tiempo probablemente más razonable sea el de 48 h especialmente si se descarta hipofibrinogenemia residual e hiperplasminemia por métodos analíticos o viscoelásticos.
- Cuando un paciente al que se ha practicado una anestesia raquídea (punción única subaracnoidea) o catéter epidural deba ser tratado con un fibrinolítico por un motivo emergente se deben extremar al máximo las medidas de monitorización de la función motora (cada 2 h) para facilitar el diagnóstico precoz de una sangrado espinal. Además, no se recomienda la retirada del catéter hasta pasado el tiempo de seguridad (no inferior a 48 h).