



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Terapia antitrombótica en pacientes con hemorragia intracraneal. ¿Revertimos?

Artículo original: Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):6-46 ([PubMed](#))

León Catalá Ripoll JV, Monsalve Naharro JA, Domingo Chiva E, Cuesta Montero P, Jiménez Vizuete JM.

Hospital General Universitario de Albacete.

Resumen

Realizamos una revisión de la guía de práctica clínica de la reversión de la terapia antitrombótica en pacientes con hemorragia intracraneal que hayan recibido terapia antiagregante, anticoagulante o fibrinolítica. Se analizan recomendaciones para la reversión de antagonistas de vitamina K, anticoagulantes orales de acción directa, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios, en el contexto de una hemorragia intracraneal.

Introducción

Realizamos una revisión de la guía de práctica clínica de la reversión de la terapia antitrombótica en pacientes con hemorragia intracraneal que hayan recibido terapia antiagregante, anticoagulante o fibrinolítica. Se analizan recomendaciones para la reversión de antagonistas de vitamina K, anticoagulantes orales de acción directa, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios, en el contexto de una hemorragia intracraneal.

Se trata de una guía de práctica clínica con recomendaciones para la reversión de la terapia antitrombótica en pacientes con hemorragia intracraneal que hayan recibido terapia antiagregante, anticoagulante o fibrinolítica.

Esta guía se ha desarrollado por un grupo de 13 expertos de la Neurocritical

Care Society y de la Society of Critical Care Medicine que incluye especialistas en neurocríticos, neurólogos, neurocirujanos, hematólogos, médicos de urgencias, farmacéuticos y enfermeros. Se trata de una guía basada en la evidencia según la metodología GRADE que expone recomendaciones para la reversión de antagonistas de vitamina K (Tabla 1), anticoagulantes orales de acción directa (Tablas 2 y 3), heparinas no fraccionadas (Tabla 4) y de bajo peso molecular (Tabla 5), trombolíticos (Tabla 6) y antiagregantes plaquetarios (Tabla 7), en el contexto de una hemorragia intracraneal.

Comentario

El aumento del empleo de los tratamientos antiagregantes y anticoagulantes supone un reto en la práctica clínica diaria por la necesidad de ajustar la balanza entre el aumento del riesgo trombótico tras la retirada de estos tratamientos y el aumento del riesgo de procesos hemorrágicos con el

mantenimiento de estos fármacos. Por ello, en los últimos años han ido apareciendo diferentes guías clínicas que tratan de aportar algo de luz y ofrecer un consenso entre los diferentes profesionales en el manejo de estos tratamientos ante intervenciones quirúrgicas o complicaciones hemorrágicas.

El manejo perioperatorio de pacientes con terapia antitrombótica cuenta en la actualidad con recomendaciones de expertos, revisiones y guías de práctica clínica, tanto para terapia antiagregante (1, 2) como terapia anticoagulante en cirugía programada (3,4) o en cirugía urgente y complicaciones hemorrágicas (5, 6). Recientemente también se ha publicado una guía de práctica clínica sobre trombopprofilaxis y manejo de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes en pacientes neuroquirúrgicos y neurocríticos tanto para cirugía programada como urgente (7).

Analizando en conjunto la guía que presentamos observamos que en todos los casos de aparición o sospecha de hemorragia intracraneal se deberían retirar de inmediato los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes, lógico teniendo en cuenta la potencial letalidad de esta complicación. Por tanto, la controversia en el manejo de los diferentes fármacos aparece en la reversión de los mismos.

En los antagonistas de la vitamina K, las diferentes guías coinciden en la necesidad de iniciar el tratamiento con vitamina K independientemente de la urgencia de la reversión. En caso de reversión urgente, tanto en las hemorragias intracraneales como en la cirugía urgente (3, 7) se recomienda el tratamiento con complejo protrombínico (CPP) frente a la administración de plasma fresco congelado o el factor recombinante VIIa. La dosis de CPP

varía según se trate de antagonistas de la vitamina K o de los nuevos anticoagulantes orales. Para los antagonistas de la vitamina K la guía que nos atañe no deja clara la dosis, recomendando una dosis mínima de 25 u/kg cuando en INR se encuentre entre 1'4 y 1'9. Otros trabajos sugieren sin embargo dosis de 20 u/kg con INR de 2 a 2,9, 30 u/kg en INR entre 3 y 6 y dosis de 40 u/kg cuando el INR es superior a 6 (8).

En el caso de los anticoagulantes orales de acción directa, el tiempo de suspensión en cirugía programada varía entre 2-5 días en función de una serie de variables (tipo de fármaco, función renal, riesgo hemorrágico de la intervención y riesgo trombotico derivado de la suspensión del tratamiento (3, 4). Sin embargo, en cirugía urgente o complicaciones hemorrágicas el manejo es complejo debido por un lado a la imposibilidad de disponer de un método analítico rutinario que permita valorar de forma efectiva el efecto anticoagulante residual del fármaco, y, por otro a la ausencia de antidotos específicos que neutralicen su efecto (salvo idarucizumab para dabigatrán) (5) en espera de los que se están desarrollando (aripazine, andexanet). Además, la reversión depende del grado de hemorragia y del tiempo transcurrido desde la última toma y de la presencia o no de insuficiencia renal y hepática. A diferencia de otros trabajos (3, 7), esta guía divide los inhibidores directos orales del factor Xa de los inhibidores de la trombina, si bien coincide en la necesidad de administrar CCP a dosis de 50 u/kg en aquellos casos en los que se precise una reversión urgente, a pesar de que su uso en los inhibidos de la trombina no está estudiado (en el caso del dabigatrán sólo cuando el idarucizumab no esté disponible).

Con respecto al tratamiento antiagregante plaquetario, queremos destacar que esta guía solo recomienda la transfusión de plaquetas en aquellos pacientes con hemorragia intracraneal en los que se vaya a realizar un procedimiento neuroquirúrgico (excepto con AINEs o inhibidores de GP IIb/IIIa). Sin embargo, otros autores no dan claras recomendaciones sobre los beneficios o no de la transfusión de plaquetas en procedimientos neuroquirúrgicos urgentes (7).

Bibliografía

1.- Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llau JV; Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011 Apr;58(4):243-50. (PDF)

2.- Essandoh M, Dalia AA, Albaghdadi M, George B, Stoicea N, Shabsigh M, et al. Perioperative Management of Dual-Antiplatelet Therapy in Patients With New-Generation Drug-Eluting Metallic Stents and Bioresorbable Vascular Scaffolds Undergoing Elective Noncardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(5):1857-1864. (PubMed) (HTML)

3.- Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, de Andrés j, Gomar C, Gómez-Luque A. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2012;59(6):321-330 (Abstract)

4.- Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. Anesthesiology. 2013;118(6):1466-74.(PubMed) (HTML)

5.- 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 Anesthesiol Reanim. 2015;62(8):450-60. (Abstract)

6.- 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. Ann Fr Anesth Reanim. 2013;32(10):691-700.(PubMed) (HTML)

7.- Vázquez-Alonso E, Iturri Clavero F, Valencia Sola L, Fábregas N, Ingelmo Ingelmo I, Valero R, et al. Guía de práctica clínica sobre tromboprolifaxis y manejo de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes en pacientes neuroquirúrgicos y neurocríticos. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2016;63(7):406-18. (Abstract)

8.- Curtis R, Schweitzer A, van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures. Can J Anaesth. 2015;62(6):634-49. (PubMed) (HTML)

Tabla 1. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la presencia o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Revertir de forma segura el efecto en pacientes con HIC 2a No intentar un resquejo elevado de HIC por trombolisis venosa cerebral 2b Evaluar riesgos y beneficios de la reversión en pacientes con HIC con intención quirúrgica inmediata o potencialmente mortal, pacientes quirúrgicos, hemodinámicamente inestables por lesiones a complicación intracerebral documentada	Fuerte Condicional Declaración de buena práctica clínica	Moderalo Muy baja
3.- Administrar vitamina K de forma parenteral, solo o concomitante con otros reversores, para asegurar la neutralización a largo plazo del INR 3a Administrar 10mg de Vitamina K y seguir la terapia según INR 3b Si el INR es mayor a 3.1 en las primeras 24-48h tras la administración del reversor se debe administrar 10mg de Vitamina K	Fuerte Declaración de buena práctica clínica	Moderalo
4.- Administrar CPP de 1 o 4 factores en lugar de PFC en pacientes con HIC asociada a antagonistas de la Vitamina K, o DNR superior a 14 4a Administrar CPP de 4 factores frente al CPP de 3 factores 4b Revertir INR con CPP (1 o 4 factores) frente a PFC o rFVIIa 4c Ajustar la dosis de CPP al peso y modificarla según INR y tipo de CPP 4d Descontinuar INR 15-60 min tras CPP y seguir la determinación cada 6-8h durante 3d-48h 4e Si persiste INR por encima de 1.4 en las primeras 24-48h tras CPP, atenga al INR con PFC	Fuerte Condicional Condicional Fuerte Declaración de buena práctica clínica Condicional	Moderalo Baja Baja Moderalo
5.- Administración de rFVIIa para revertir los antagonistas de la Vitamina K 6.- Si no hay disponibilidad o existe contraindicación para CPP se recomienda tratamiento alternativo 6a Tratamiento con PFC y vitamina K, sin seguir otro tratamiento. 6b Administrar PFC 16-15 ml / kg IV junto con una dosis de vitamina K 10 mg IV	Fuerte Fuerte Condicional	Baja Moderalo Baja

HIC: Hemorragia intracraneal; CPP: Complejo protrombínico; PFC: Plasma fresco congelado; rFVIIa: factor recombinante VIIa; IV: intravenosa

Tabla 1. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Tabla 2. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con inhibidores directos orales del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban)

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Evaluar tiempo desde última toma y las posibles interacciones farmacológicas	Declaración de buena práctica clínica	
3.- Galar la reversión por la hemorragia (mayor o HIC) y no por pruebas de laboratorio	Condicional	Baja
4.- Administrar 50 mg de carbon activado en caso de HIC en pacientes intubados y/o con bajo riesgo de aspiración en las primeras 2h tras la última dosis del inhibidor	Condicional	Muy baja
5.- Administrar 50 ml/kg de CPP o 50 ml/kg de CPP si han transcurrido 3-5 actividades o en el contexto de insuficiencia hepática	Condicional	Baja
6.- Administrar CPP de 4 factores o CPP activado sobre rFVIIa debido al mayor riesgo de eventos tromboticos adversos	Condicional	Baja

HIC: Hemorragia intracraneal; CPP: Complejo protrombínico; PFC: Plasma fresco congelado; rFVIIa: factor recombinante

Tabla 2. Recomendaciones en manejo de



pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con inhibidores directos orales del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban)

Tabla 3. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con inhibidores directos de la trombina (Dabigatran)

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Evaluar la fecha y dosis de la última toma, la función renal y los posibles interacciones farmacológicas	Declaración de buena práctica clínica	
3.- Guiar la reversión por la hemorragia (mayor o HIC) y no por pruebas de laboratorio	Condicional	Baja
4.- Administrar 5mg de carbon activado en caso de HIC en pacientes intubados y/o con bajo riesgo de aspiración en las primeras 24 tras la última dosis del inhibidor	Condicional	Muy baja
5.- Administrar 5g de fibrinólisis en dos dosis a pacientes con HIC asociada a dabigatran si se administra en un periodo de 3-5 semanas y no hay evidencia de insuficiencia renal	Declaración de buena práctica clínica	
5a) Insuficiencia renal que retrasa la eliminación farmacológica más allá de 3-5 semanas normales	Fuente	Moderada
6.- Administrar 50 mg/kg de CPPa a 50 mg/kg de CPP si el fibrinólisis no está disponible o si la hemorragia está asociada con un subtipo diferente a dabigatran si se administra en un periodo de 3-5 semanas y no hay evidencia de insuficiencia renal	Declaración de buena práctica clínica	
6a) Insuficiencia renal que retrasa la eliminación farmacológica más allá de 3-5 semanas normales	Fuente	Moderada
7.- Heredoblitin en pacientes con HIC asociada a dabigatran e insuficiencia renal o subtipo de dabigatran cuando el fibrinólisis no está disponible	Condicional	Baja
8.- Si persiste la HIC clínicamente significativa a pesar del tratamiento previo se puede readministrar fibrinólisis y/o hereditoblitin	Condicional	Baja
9.- Administrar rFVIIa o PFC en la HIC relacionada con los inhibidores de la trombina	Fuente	Baja

HIC: Hemorragia intracerebral; CPP: Complejo protrombínico; PFC: Plasma fresco congelado; rFVIIa: factor recombinante VIIa; IV: Intravenosa

Tabla 3. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con inhibidores directos de la trombina (Dabigatran)

Tabla 4. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con heparinas no fraccionadas

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Revertir de forma segura la anticoagulación en pacientes con infusión de heparina a dosis plenas	Declaración de buena práctica clínica	
3.- No revertir de forma sistemática la heparina subcutánea profiláctica	Declaración de buena práctica clínica	
3a) Considerar la reversión si el aPTT se prolonga significativamente	Declaración de buena práctica clínica	
4.- Administrar sulfato de protamina IV para revertir la heparina anti-HIC	Fuente	Moderada
4a) Dosisificar la protamina según la dosis de heparina administrada los 2-7h previos	Fuente	Alta
4b) Dosisificar la protamina a 1mg/100 unidades de heparina administradas los 2-7h previos (dosis única máxima de 50mg)	Fuente	Moderada
4c) Si el aPTT permanece elevado, repetir 0.5mg/100 unidades de HNF de protamina	Condicional	Baja

HIC: Hemorragia intracerebral; IV: Intravenosa; HNF: Heparina no fraccionada

Tabla 4. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con heparinas no fraccionadas

Tabla 5. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Revertir en pacientes con HIC y dosis terapéutica de HBPM	Fuente	Moderada
3.- Administrar de protamina IV de forma lenta lenta durante aproximadamente 10 minutos según:		
3a) Enoxaparina	Fuente	Moderada
• Si se administró enoxaparina en 8h, administrar 1mg de protamina por 1mg de enoxaparina (hasta dosis única máxima de 50mg)		
• Si se administró enoxaparina dentro de las 8-12 h, administrar 0.5 mg de protamina por 1mg de enoxaparina		
• Tras 3-5 días médicos, probablemente no se necesite protamina		
3b) Dalteparina, andexaparina, tinzaparina, 1mg de protamina por 100 unidades anti-Xa de HBPM en las últimas 3-5 vidas medias del fármaco (hasta dosis única máxima de 50mg)	Fuente	Moderada
3c) Si persiste sangrado que amenaza la vida o insuficiencia renal, readministrar protamina (0.5mg/anti-Xa o 1mg de enoxaparina)	Condicional	Muy baja
4.- Considerar rFVIIa (90mg/kg IV) si la protamina está contraindicada	Condicional	Muy baja
5.- Evitar la reversión de la HBPM en pacientes que reciben dosis profilácticas de HBPM	Declaración de buena práctica clínica	
6.- No revertir el sangrado con protina	Condicional	Baja
7.- Revertir sangrado con dosis única de 90mg/kg IV de rFVIIa	Condicional	Muy baja
Evitar el uso de PFC, CPP o CPPa para revertir la HBPM	Condicional	Baja

HIC: Hemorragia intracerebral; IV: Intravenosa; HBPM: Heparina bajo peso molecular; rFVIIa: factor recombinante VIIa; CPP: Complejo protrombínico; PFC: Plasma fresco congelado; CPPa: Complejo protrombínico activado

Tabla 5. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en

tratamiento con heparinas de bajo peso molecular

Tabla 6. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con trombolíticos

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Administrar 10g de crio precipitado en pacientes que hayan recibido un agente trombolítico en las 24 h previas	Condicional	Baja
3.- Si no hay disponibilidad o hay contraindicación de crio precipitado administrar ácido tranexámico 10-15 mg/kg IV durante 20min o ácido ε-aminocaproico 4-5g IV	Condicional	Muy baja
4.- Administrar crio precipitado adicional si el nivel de fibrinógeno tras la reversión es menor a 150 mg/dL	Condicional	Muy baja

HIC: Hemorragia intracerebral; IV: Intravenosa

Tabla 6. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con trombolíticos

Tabla 7. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con agentes antiplaquetarios

MEDIDA RECOMENDADA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
1.- Suspender el tratamiento ante la aparición o la sospecha de HIC	Declaración de buena práctica clínica	
2.- Evitar la transfusión de plaquetas en pacientes que no se someterán a un procedimiento neuroquirúrgico	Condicional	Baja
3.- Transfunde plaquetas en HIC asociada a inhibidores de aspirina o ADP que se someterán a un procedimiento neuroquirúrgico	Condicional	Moderada
3a) Comprobar la función plaquetaria previa a la transfusión de plaquetas	Fuente	Moderada
3b) Transfunde de forma empírica cuando no se pueda realizar los pruebas de función plaquetaria	Condicional	Baja
3c) Transfunde plaquetas en pacientes con función plaquetaria documentada dentro de límites normales o con resistencia antiplaquetaria	Fuente	Moderada
4.- No transfundir plaquetas en HIC relacionada con ADNs o inhibidores de GP IIb/IIIa, incluso en el contexto de intervención neuroquirúrgica	Condicional	Muy baja
5.- Transfunde una dosis inicial de una unidad de aféresis de un solo donante de plaquetas. Se sugieren pruebas de plaquetas antes de la transfusión repetida de plaquetas, si está disponible, y la transfusión repetida debe usarse solo para aquellos con pruebas de función plaquetaria persistentemente anormales y/o sangrado continuo	Condicional	Baja
6.- Considerar dosis de 0.4 mg/kg IV de desmopresina en HIC asociada aspirina, inhibidores de la COV-1 o inhibidores de la ADP. Esta se puede asociar a transfusión de plaquetas en pacientes que se considere necesario	Condicional	Baja

HIC: Hemorragia intracerebral; IV: Intravenosa; ADP: Adenosín difosfato

Tabla 7. Recomendaciones en manejo de pacientes con hemorragia cerebral en tratamiento con agentes antiplaquetarios

Correspondencia al autor

José Vicente Catalá Ripoll

jose.catalaripoll@gmail.com

MIR 4 Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor.

Hospital General Universitario de Albacete.

Aceptado para blog en abril de 2018.

