



SANGRADO POR ANTIICOAGULANTES

Ángeles García Martín

S. Farmacia HULP





Seguridad: riesgo de sangrado

Sangrado por AC aumenta hasta 3,4 % pac-año:

- Intensidad de coagulación:
 - ACOD, relac D – toxicidad
 - AVK, INR > 3 duplica el riesgo vs INR 2-3
- Edad > 85 a. ↑ sangrado intracraneal (HIC) x 2,5
- Comorbilidad (IR, hepatopatía, DM), riesgo de sangrado x 2,5
- Otros medicamentos: AINEs, AAS y otros antiagregantes

Levy M et al. Critical Care 2016

Tasa hemorragias *mayores* asociadas al tratamiento con AVK:

- 2,1 (0,9-3,4) % pac-año (estudios con grupo de control) y
- 2,0 (0,2-7,6) % pac-año (estudios observacionales)

Roskell NS et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. Europace. 2013;15:787–97

CASO CLÍNICO

Historia actual: Paciente de 91 años que acude por debilidad de miembros inferiores que ha ido aumentando progresivamente hasta impedir la deambulaci3n.

Antecedentes: HBP, HTA, Tumor de cavum (2005)

Alta de hospitalizaci3n una semana antes, diagnosticado de FA (origen incierto). Inici3 tratamiento con HBPM, actualmente con Sintrom.

No dolor torácico. No alteraciones GI. No cefalea.

MMII: cambios cutáneos tr3ficos. Leves edemas simétricos con f3vea hasta rodillas en ambos miembros inferiores.

NRL: consciente y orientado en persona, lugar y tiempo. Colaborador. Lenguaje: fluencia y compresi3n conservadas.

TA 136/66 mmHg, FC 83 Imp, SatO2 basal 98%, Tª 35.9 3C, Glucemia capilar(mg/dl):102
BEG, eupneico en reposo, normohidratado, normoperfundido

Ingreso previo con alta 22/9/2018

Motivo de consulta: mareos

Antecedentes: HBP, HTA, Tumor de cavum (2005)

Diagnóstico principal (alta 22/9/18): Fibrilación auricular de origen incierto

Otros diagnósticos : ITU en remisión

Resumen de pruebas complementarias (BQ):

GLUCOSA	157 * mg/dL (74-106)
UREA	51 * mg/dL (15-39)
CREATININA	1,29 mg/dL (0,70-1,30)
FG (CKD EPI)	48,1 * mL/mn/1,73m ²

Tratamiento

Sintrom DTS 10 mg

Levofloxacino 500 mg cada 24h, cinco días

Doxazosina neo 4 mg por la noche

Bisoprolol 2,5 mg 1-0-1

Olmesartan 10 mg 1-0-0

Dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4 mg 0-0-1

Omeprazol 20 mg 1-0-0

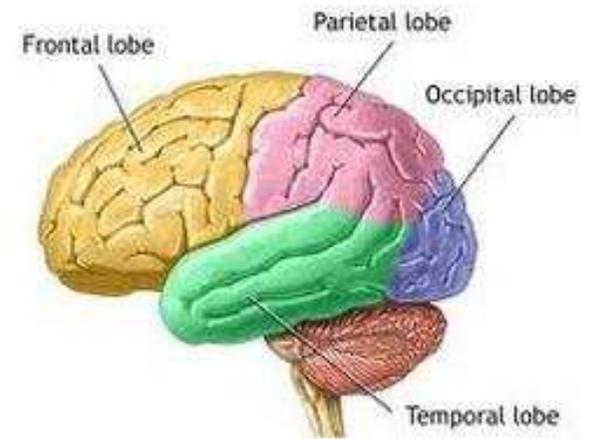
Historia actual

A. CLÍNICOS-LAB DE URGENCIAS / HEMATOLOGIA / HEMOGRAMA				
<input checked="" type="checkbox"/>	SERIE ROJA	:		
<input checked="" type="checkbox"/>	HEMATIES	↓ 3.54 x10e6/μL	4	5,65
<input checked="" type="checkbox"/>	HEMOGLOBINA	↓ 11.7 g/dL	12,5	17,2
<input checked="" type="checkbox"/>	HEMATOCRITO	↓ 34.2 %	37	49

A. CLÍNICOS-LAB DE URGENCIAS / HEMOSTASIA				
<input checked="" type="checkbox"/>	COMENTARIO COAGULACION	Determinaciones técnicamente comprobadas. Valorar extracción. D respecto a los resultados previos, se ruega enviar nueva muestra pa		
<input checked="" type="checkbox"/>	TIEMPO DE PROTROMBINA	60.3 seg		
A partir del 11/05/2018, por cambio de metodología, los resultados no ser intercambiabes con los previos. Esto debería tenerse en cue de pacientes con terapia anticoagulante.				
<input checked="" type="checkbox"/>	ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	↓ 8 %	70	120
<input checked="" type="checkbox"/>	INR	↑ 6.2	0,8	1,2
<input checked="" type="checkbox"/>	FIBRINOGENO	↑ 618 mg/dL	150	450
<input checked="" type="checkbox"/>	TIEMPO DE CEFALINA	42.9 seg		
<input checked="" type="checkbox"/>	RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA	↑ 1.6	0,8	1,2
A. CLÍNICOS-LAB DE URGENCIAS / BIOQUIMICA				
<input checked="" type="checkbox"/>	PROTEINA C REACTIVA	↑ 10.8 mg/L	0	3
<input checked="" type="checkbox"/>	GLUCOSA	96 mg/dL	74	106
<input checked="" type="checkbox"/>	UREA	↑ 60 mg/dL	15	39
<input checked="" type="checkbox"/>	CREATININA	1.21 mg/dL	0,7	1,3
<input checked="" type="checkbox"/>	FILTRADO GLOMERULAR (CKD EPI)	↓ 52.0 mL/min/1,73m2	60	999999
<input checked="" type="checkbox"/>	SODIO	138.8 mmol/L	136	145
<input checked="" type="checkbox"/>	POTASIO	4.10 mmol/L	3,5	5,1
<input checked="" type="checkbox"/>	CLORO	104.0 mmol/L	98	107

PIC a neurocirugía por hematomas subdurales agudos con signos de resangrados agudos frontoparietooccipitales bilaterales

En tratamiento con sintrom (INR 6,2). GCS 15.
Sin focalidad neurológica salvo leve paresia de ambos MMII.



PLAN:

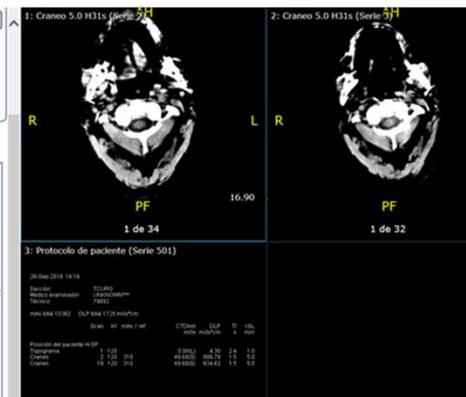
- Reversión de ACO y manejo conservador (paciente no subsidiario de neurocirugía).
- CCP 1500 UI y 10 mg de vit K iv.
- SSF 2500 ml perf iv 24h.
- Dexametasona iv 4mg cada 8 horas

paciente	4672077
Fecha de nacimiento	01-ago-1927
Sexo	Varón
Registro	HULP5342021
Fecha de estudio	28-sep-2018 16:16
Fecha del informe	28-sep-2018
Estado del informe	Finalized

Conclusiones

DATOS CLINICOS :
Hab-SALA1-Cama3-1SALA1-Cama 01. SALA 1. CAMA 1. HEMATOMAS SUBDURALES BILATERALES, TC CONTROL.

INFORME :
Se realiza TC craneal sin CIV. Se compara con TC previo del 27/09/2018 sin observar cambios significativos.
Persisten hematomas subdurales crónicos bilaterales, con signos de resangrado en su interior, de espesor similar al estudio previo (19 mm de espesor máximo derecho, 26 mm espesor máximo izquierdo). Ha aumentado discretamente la atenuación de la porción declive de hematoma subdural izquierdo, el hematoma subdural derecho presenta atenuación similar.
Desviación de línea media a la derecha de 4 mm.
No se observan signos de hemicién.
Resto de estudio sin cambios significativos respecto al previo.



Historia actual

Observaciones asociadas al paciente				
Descripción	Valor		Fecha	Hora
INR	↑ 1.3		01-10-2018	15:09
INR	↑ 1.4		27-09-2018	23:24
INR	↑ 6.2		27-09-2018	17:37

Descripción	Valor		Fecha	Hora
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	↓ 53 %		01-10-2018	15:09

Observaciones asociadas al paciente				
Descripción	Valor		Fecha	Hora
TIEMPO DE CEFALINA	23.2 seg		01-10-2018	15:08
TIEMPO DE CEFALINA	31.8 seg		27-09-2018	23:19
TIEMPO DE CEFALINA	42.9 seg		27-09-2018	17:37

1275049 MUÑOZ SERRA				
1275049 MUÑOZ SERRA	↓ 49 %		27-09-2018	23:24
1275049 MUÑOZ SERRA				
1275049 MUÑOZ SERRA	↓ 8 %		27-09-2018	17:37
1275049 MUÑOZ SERRA				
1275049 MUÑOZ SERRA				
1275049 MUÑOZ SERRA				

	P	R	C	Fecha de petición	Fecha de resolución				
(Cl)				27/09/2018 15:44	27/09/2018 17:41:38	<input checked="" type="checkbox"/>	FIBRINOGENO	↑ 618 mg/dL	150 450 27/09/18 1
En Plasma				27/09/2018 15:44	27/09/2018 17:41:37	<input checked="" type="checkbox"/>	TIEMPO DE CEFALINA	42.9 seg	27/09/18 1
Fibrinógeno				27/09/2018 15:44	27/09/2018 17:41:37	<input checked="" type="checkbox"/>	RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA	↑ 1.6	0,8 1,2 27/09/18 1
				27/09/2018 15:44	27/09/2018 17:41:37				



Consideraciones en cualquier sangrado

- Tiempo desde la última dosis (AVK)
- Hemodinamia (TA, FC, etc)
- Factores relacionados con el riesgo de hemorragia: pauta AC, otros medicamentos, alcohol, función renal, hepática, coagulopatía
- Laboratorio: INR, TP, TTPa, Hb, hematocrito, recuento plaquetas, FG, func hep

La mayoría de los sangrados responden a medidas conservadoras y suspensión de AC

- Estratificar la hemorragia
 - Sangrado mod: posiblemente, reposición de fluidos y/o transfusión sanguínea
 - Sangrado grave o de riesgo vital: reversión con vit K iv, CCP (PFC)
- Identificación del foco de sangrado
- Riesgo trombótico ↑ con la reversión de la anticoagulación



Caso clínico

¿ Está indicado anticoagular a este paciente?

- a) Sí, siempre se debe anticoagular una fibrilación auricular
- b) No, se trata de un paciente con elevado riesgo hemorrágico
- c) La edad y el riesgo hemorrágico no contraindican el tratamiento en ancianos
- d) Sí, es un candidato a anticoagulación parenteral

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revvespcardiol.org

Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular; desarrollada en colaboración con la ESC

DOCUMENTO DE CONSENSO
Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012)

CECILILOZANO, BLANCA COLL-VINENT PUIG, JORDI MORALES, JUAN CARLOS VILLALBA



ESCALA HAS-BLED

HAS-BLED	Descripción	Puntos
H (Hypertension)	Hipertensión no controlada con presión sistólica ≥ 160 mmHg	1
A (Abnormal kidney and liver function)	Función renal o hepática alterada bilirrubina > 2 veces el límite superior de normalidad, aspartato transaminasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) > 3 veces el límite superior de normalidad, etc.)	1
S (Stroke)	Historia previa de ictus	1
B (Bleeding)	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis hemorrágica)	1
L (Labile INR)	INR inestable ($< 60\%$ del tiempo dentro del rango terapéutico)	1
E (Elderly)	Edad ≥ 65 años	1
D (Drugs and/or alcohol)	Medicamentos que afecten a la hemostasia (p. ej., AAS, clopidogrel) y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 o 2
Puntuación máxima		9

Riesgo hemorrágico caso = 3

Factor de riesgo CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo	Puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva Signos/síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva	+1
Riesgo trombotico caso = 4	
Hipertensión arterial en reposo $> 140/190$ mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
Edad ≥ 75 años	+2
Diabetes mellitus Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
ACV, AIT o tromboembolia previos	+2
Enfermedad vascular Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
Edad entre 65 y 74 años	+1
Categoría de sexo (femenino)	+1

Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc



Riesgo TE (p de ETE anual)

Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553-564

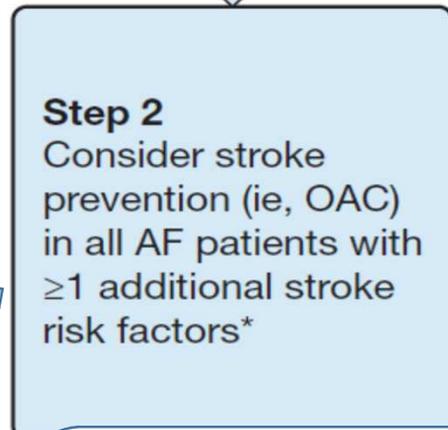
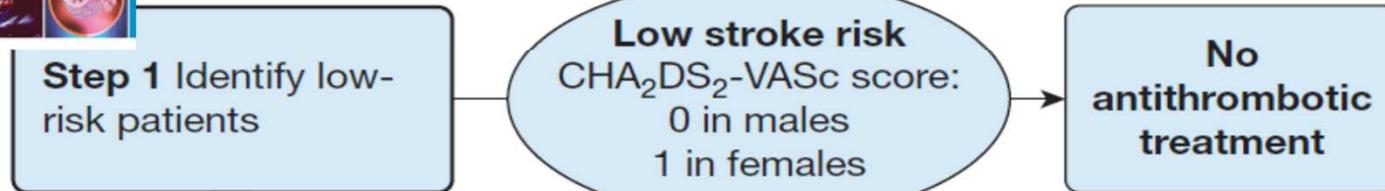
Artículo especial

Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU

D. Vivas et al. / Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553-564

Estratificación del riesgo tromboembólico de los pacientes en tratamiento anticoagulante

Riesgo	Motivo de la anticoagulación		
p ETE anual	Válvulas cardiacas mecánicas	Fibrilación auricular	Tromboembolia venosa
Alto >10 %	Posición mitral Posición tricuspídea (incluido biológicas) Posición aórtica (prótesis monodisco) Ictus/AIT < 6 meses	CHA ₂ DS ₂ -VASc* 7-9 Ictus/AIT < 3 meses Valvulopatía reumática mitral	TEV reciente (< 3 meses) Trombofilia grave (homocigosis factor V Leiden, 20210 protrombina, déficit de proteína C, S o antitrombina, defectos múltiples, síndrome antifosfolipídico)
Moderado 5-10%	Posición aórtica + 1 FR: FA, ictus/AIT previo > 6 meses, DM, IC, edad > 75 años	CHA ₂ DS ₂ -VASc 5-6 Ictus/AIT > 3 meses	TEV 3-12 meses previos Trombofilia no grave (heterocigosis para factor V Leiden o mutación 20210 A de la protrombina) TEV recurrente TEV + cáncer activo
Bajo <5%	Posición aórtica sin FR	CHA ₂ DS ₂ -VASc 1-4 Sin ictus/AIT previo	TEV > 12 meses



***Address modifiable bleeding risk factors in all AF patients.**

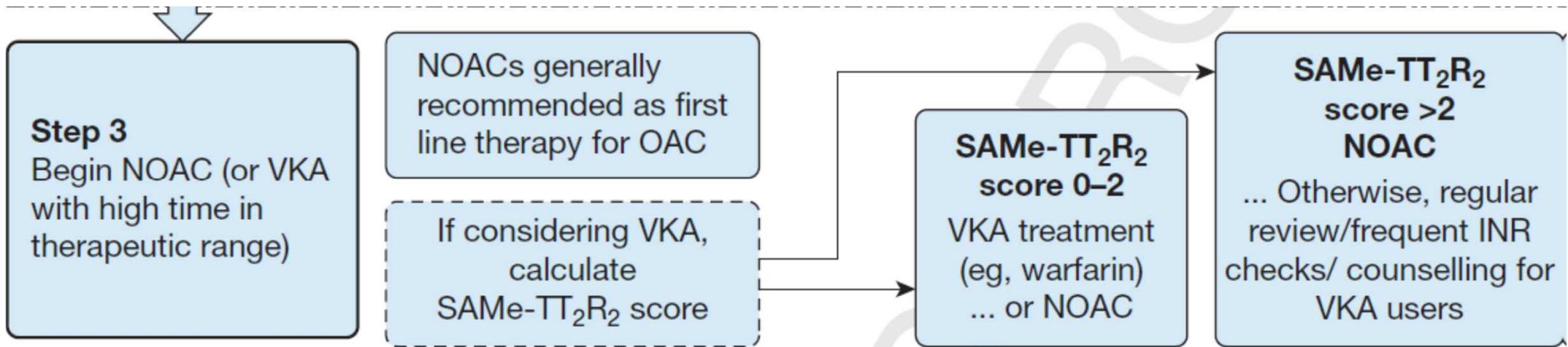
Calculate the HAS-BLED score.
If HAS-BLED ≥ 3 , address the modifiable bleeding risk factors and 'flag up' patient for regular review and follow-up.

High bleeding risk scores should not be used as a reason to withhold OAC.

Fibrilación auricular no valvular (FANV):

- CHAD₂DS₂-VASc ≥ 1 (excl. S): sugieren ACO > no tratar > AAS > AAS+ Clopidogrel
- CHAD₂DS₂-VASc ≥ 2 (H)/ 3 (M) recomiendan ACO > no tratar > AAS > AAS+Clopidogrel

Incluso con \uparrow riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3)

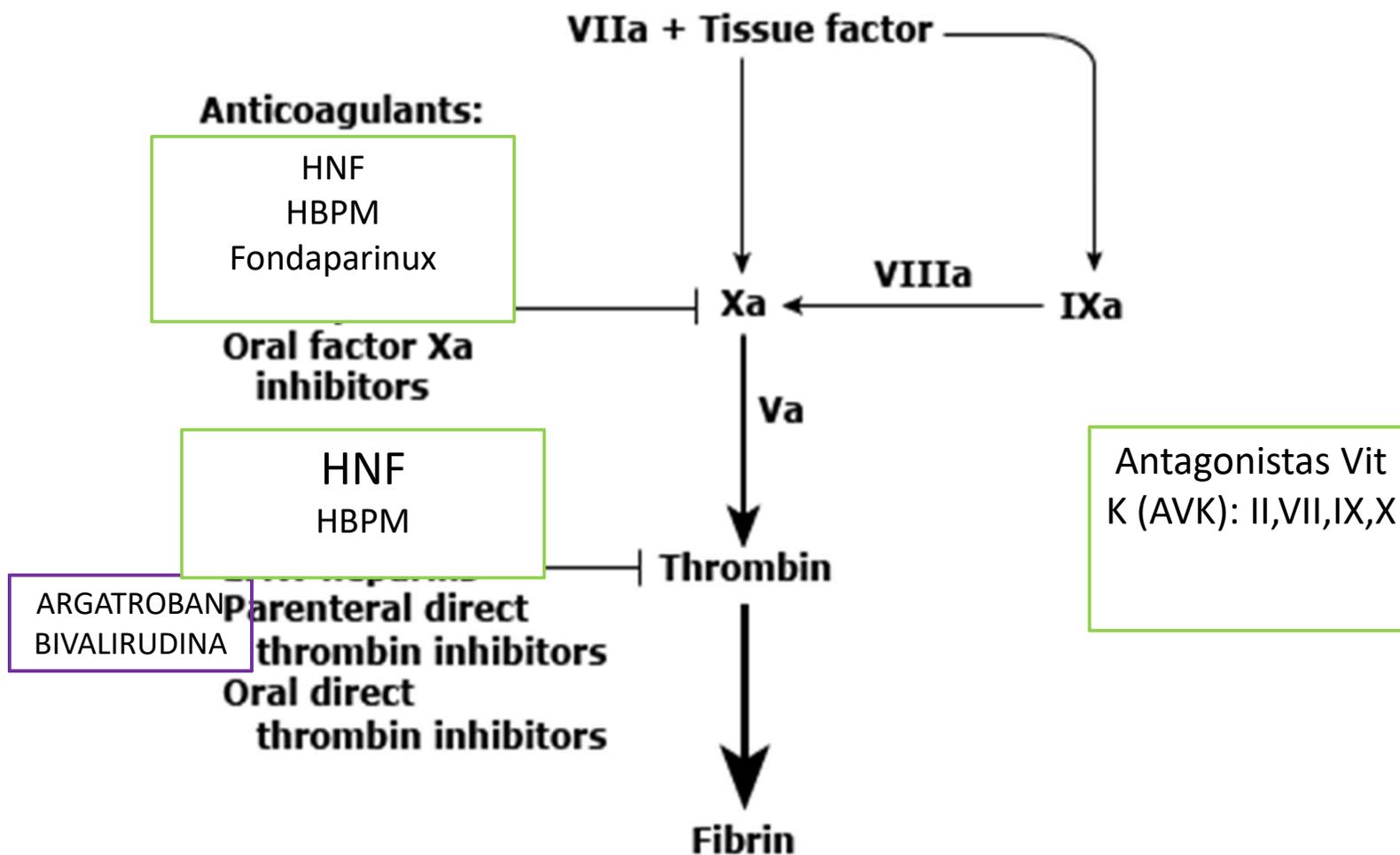


Recomienda ACODs > AVK en pacientes con FA que precisen tratamiento (Recomendación fuerte, con evidencia de calidad moderada)



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), doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.

Coagulation cascade: Anticoagulant effects



¿ Cumple el paciente alguna de estas condiciones ?:

- Nada por boca
- Embarazo
- TEV asociada a Cáncer
- Elevado riesgo de sangrado
- Pendiente de procedimiento invasivo



AC ORAL

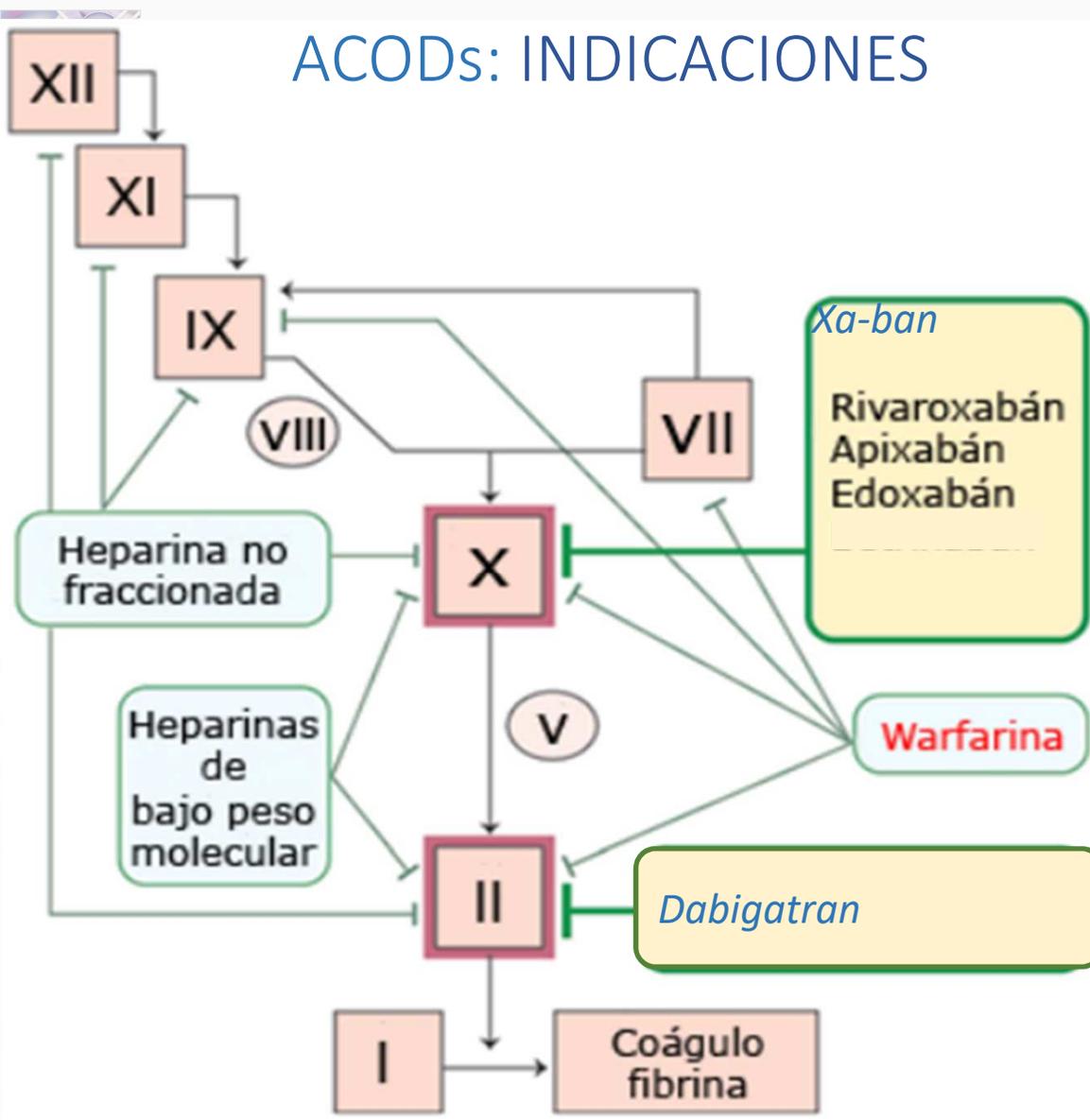


Caso clínico

¿ Está indicado anticoagular a este paciente?

- a) Sí, siempre se debe anticoagular una fibrilación auricular
- b) No, se trata de un paciente con elevado riesgo hemorrágico
- ✓ La edad y el riesgo hemorrágico no contraindican el tratamiento en ancianos
- a) Sí, es un candidato a anticoagulación parenteral

ACODs: INDICACIONES



❖ FANV, prevención de ictus y embolia sistémica adultos con CHADSVASc ≥ 2 (IPT UT_ACOD/V5/21112016):

- ✓ HIC previa o ictus isq + alto riesgo HIC
- ✓ INR lábil/ difícil acceso a seg
- ✓ Episodios TE arteriales con INR en rango
- ✓ Buena adherencia
- ✓ AVK contraindicada

Resoluc 624/2016 D.G. Coord de la Asist Sanitaria

❖ Prevención primaria de TEV en cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

❖ Trto y prev. secundaria de TEV adultos

❖ Rivaroxaban:

- ✓ SCA, prevenc. de acontec aterotrombóticos
- ✓ EACoronaria /EAP sintomática \uparrow riesgo isq

Advantages and disadvantages of oral anticoagulants (warfarin versus direct oral anticoagulants*)

	Warfarin	Direct oral anticoagulants*
Dosing	Once-daily dosing may be more convenient	May require more frequent dosing
Dietary restrictions	Need to ensure relatively constant level of vitamin K intake	None. Rivaroxaban should be taken with food when used for atrial fibrillation thromboprophylaxis. Betrixaban should be taken with food when used for VTE prophylaxis.
Monitoring therapy	PT/INR monitoring is required, which entails regular visits to a facility for most patients (point-of-care devices may be an option for some)	Not required; however, noncompliance will not be as readily apparent
Drug interactions	Many	Rivaroxaban interacts with CYP-3A4 and P-glycoprotein inhibitors; other factor Xa inhibitors interact with P-glycoprotein; dabigatran may be affected by P-glycoprotein inducers or inhibitors
Time in therapeutic range	Approximately 65% based on clinical trials	Expected to be superior to warfarin, although therapeutic ranges have not been established
Reversal agent (s)	Several available (eg, vitamin K, FFP, PCC)	For dabigatran: idarucizumab; for direct factor Xa inhibitors: andexanet alfa. Activated charcoal may be used to remove unabsorbed drug if the last ingestion was recent. Hemodialysis may be used to remove dabigatran from the circulation.
Monitoring drug activity after reversal	PT/INR can be used	TT can be used for dabigatran; anti-factor Xa activity can be used for apixaban
Effect of comorbid conditions		Renal function affects pharmacokinetics; dosing unclear in those with obesity

FC (Acenoc/Warf)	Dabigatran^{158,182}	Apixaban¹⁸³	Edoxaban¹⁸⁴	Rivaroxaban^{185,186}
Bioavailability A: 80 %	3-7%	50%	62%	15 mg/20 mg: 66% without food, 80-100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Plasma protein binding	35%	87%	55%	95%
Dialysability	50-60% (in part dialysable)	14% (in part dialysable)	n.a. (in part dialysable)	n.a. (in part dialysable)
Liver metabolism: CYP3A4 involved A/W: Sí	No	Yes [elimination, moderate contribution ($\approx 25\%$) ¹⁵]	Minimal (<4% of elimination)	Yes (hepatic elimination $\approx 18\%$) ¹⁵
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure	+39% more (see above)
Absorption with H2B/PPI	-12% to 30% (not clinically relevant)	No effect	No effect	No effect
Asian ethnicity	+25% ¹⁶⁶	No effect	No effect	No effect
Elimination half-life A: 7-9 h W: 31-48 h	12-17 h	12 h	10-14 h	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)
Tmáx	A: 1-3 h	1-3 h	1-2 h	2-4 h (retraso x alimentos)
T inicio acción	W: 1-9h	8-14 h	10-14 h	7-12 h

A: Acenocumarol
W: Warfarina



Anticoagulantes orales directos

Child-Pugh category	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5–6 points)	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction
B (7–9 points)	Use with caution	Use cautiously	Use cautiously	Do not use
C (10–15 points)	Do not use	Do not use	Do not use	Do not use

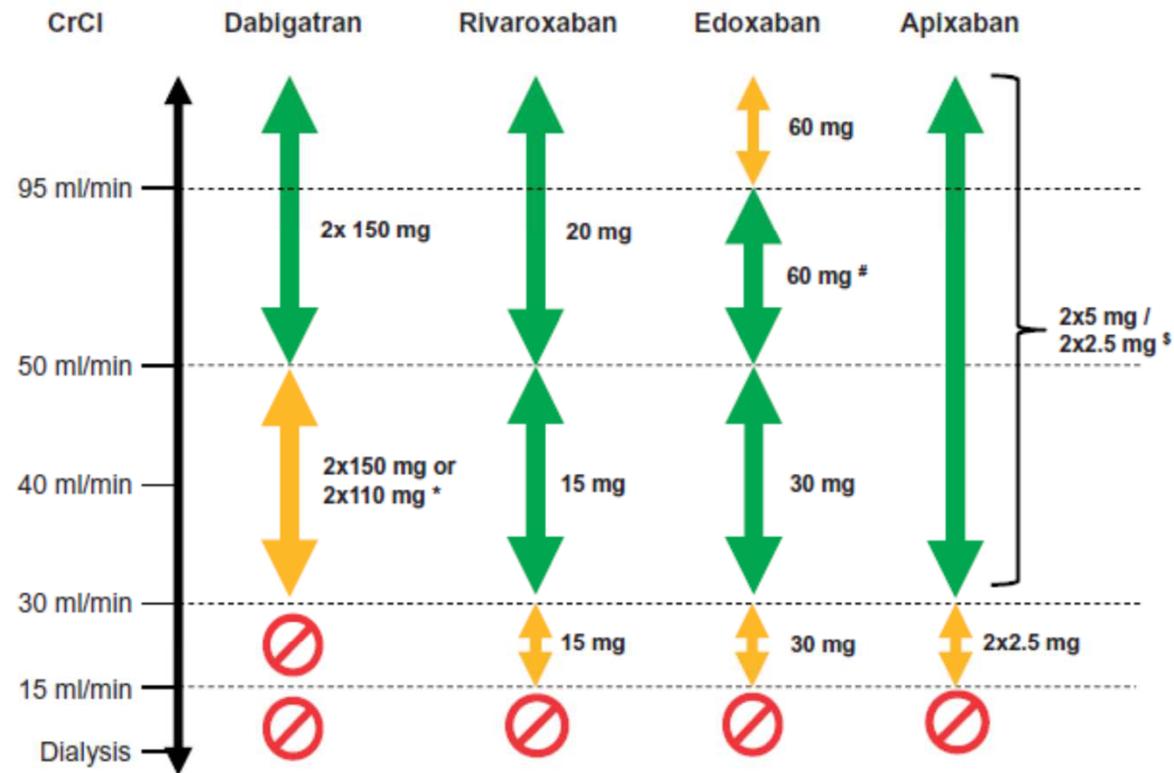


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. *2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). [#]Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). [§]2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

Anticoagulantes orales directos FANV



	Dabigatran (PRADAXA®)	Rivaroxaban (XARELTO®)	Apixaban (ELIQUIS®)	Edoxaban (LIXIANA®)
Posología habitual	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
Ajuste de dosis	<p>110 mg BID en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad \geq 80 años. - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: peso < 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel, etc.) - Tratamiento con verapamil. 	<p>15 mg OD en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min). - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min). 	<p>2,5 mg BID en:</p> <p>Pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad \geq 80 años. - Peso corporal \leq 60 kg. - Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromol/l) - Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min) 	<p>30 mg OD en:</p> <p>Pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal \leq 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol

Do not undertreat frail and elderly patients. Stroke is a severe event in these patients, frequently leading to disability and inability to return to their normal lives. NOACs have a consistent efficacy and safety (vs. VKA) also in these high-risk patients.

Table 1—[Section 1.3.2] Drug, Food, and Dietary Supplement Interactions With Warfarin by Level of Supporting Evidence and Direction of Interaction

Level of Causation	Anti-infectives	Cardiovascular	Analgesics, Antiinflammatories, and Immunologics	CNS Drugs	GI Drugs and Food	Herbal Supplements	Other Drugs
Highly probable	Ciprofloxacin	Amiodarone	Phenylbutazone	Potentiation		Boldo-fenugreek	Anabolic steroids
	Cotrimoxazole	Clofibrate	Piroxicam	Alcohol (if concomitant liver disease)	Cimetidine	Quilnggao	Zileuton
	Erythromycin	Diltiazem		Citalopram	Fish oil		
	Fluconazole	Fenofibrate		Entacapone	Mango		
	Isoniazid	Propafenone		Sertraline	Omeprazole		
	Metronidazole	Propranolol					
	Miconazole oral gel	Sulfinpyrazone					
	Miconazole vaginal suppository	(biphasic with later inhibition)					
	Voriconazole						

Cuando se introduzcan medicamentos que puedan interferir con los AVK recomendar adelantar el control del INR, efectuarlo en 7-10 días.

Chest 2012; 141, 2 suppl



ACODs: interacciones

- No se recomienda tratamiento concomitante con inhibidores potentes de gp-P ni de CYP 3A4
Inhibición competitiva de resecreción de ACODs vía co-transportador de gp-P: Verapamilo, Amiodarona, Dronedarona, Quinidina ↑ Cpl de ACODs
- Inducción/ inhibición potente de CYP 3A4 puede alterar las Cpl de ACODs: aclaramiento no metabólico de Apixaban, con excreción de > 50% sin alterar, reduce este riesgo
- Precaución con *inductores potentes CYP* (rifampicina, carbamazepina) pueden ↓ Cpl de ACODs



Anticoagulantes orales: Interacciones EHRA 2018

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ^{132–134}	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect



Consideraciones ante un sangrado

- Estratificar la hemorragia: **gravedad y repercusión**
- Signos de inestabilidad hemodinámica: **reposición de volúmenes**
- Hemograma, tiempos de coagulación: **transfusiones**
- Identificación del foco de sangrado: **hemostasia local**
- Motivo para cirugía de emergencia: **reparación Qx**



Sangrado agudo por ACO: gravedad

Hemorragia mayor
(≥ 1 factores):

- En órgano vital o localización crítica
- Inestabilidad HD
- Sangrado activo, con \downarrow Hb ≥ 2 g/ dL o ≥ 2 u de concentrados de hematíes



Retirar ACO
Control de sangrado



TABLE 1 Critical Site Bleeds

Type of Bleed	Initial Signs and Symptoms	Potential Consequences of Bleed
Intracranial hemorrhage: Includes intraparenchymal, subdural, epidural, and subarachnoid hemorrhages	Unusually intense headache, emesis Neurological signs: e.g., reduced LOC, vision changes, numbness, weakness, aphasia, ataxia, vertigo, seizures	Stupor or coma Permanent neurological deficit Death
Other central nervous system hemorrhage: Includes Intraocular, intra- or extra-axial spinal hemorrhages	Intraocular: monocular eye pain, vision changes, blindness Spinal: back pain, bilateral extremity weakness or numbness, bowel or bladder dysfunction, respiratory failure	Intraocular: permanent vision loss Spinal: permanent disability, paraplegia, quadriplegia, death
Pericardial tamponade	Shortness of breath, tachypnea Hypotension, jugular venous distension Tachycardia, muffled heart sounds, rub	Cardiogenic shock Death
Airway, including posterior epistaxis	Airway: hemoptysis, shortness of breath, hypoxia Posterior epistaxis: profuse epistaxis, hemoptysis, hypoxia, shortness of breath	Hypoxemic respiratory failure, Death
Hemothorax, intra-abdominal bleeding, and RPH	Hemothorax: tachypnea, tachycardia, hypotension Intra-abdominal (nongastrointestinal): abdominal pain, distension, hypotension, tachycardia RPH: Back/flank/hip pain, tachycardia, hypotension	Hemothorax: respiratory failure RPH: femoral neuropathy All: hypovolemic shock, death
Extremity bleeds: includes intramuscular and intra-articular bleeding	Intramuscular: pain, swelling, pallor, paresthesia, weakness, diminished pulse Intra-articular: joint pain, swelling, decreased range of motion	Intramuscular: compartment syndrome, paralysis, limb loss Intra-articular: irreversible joint damage

LOC = loss of consciousness; RPH = retroperitoneal hematoma.

HIC

- ❑ La **HIC** es una de las complicaciones (anticoagulantes orales anti-vitamina K)
- ❑ La progresión del sangrado ocurre con los ACO > frecuentes que las espontáneas
- ❑ La mayoría de HICs relacionadas con el rango terapéutico, pero asociadas a un mal pronóstico con tasas de mortalidad

Hemorragias intracraneales

Hemorragia intraparenquimatosa
Ruptura súbita de arteria intracerebral

Etiología

- HTA en <55 años
- Angiopatía amiloidea en >55 años

HTA es el principal factor de riesgo

Hemorragia subaracnoidea
Puede ser traumática o espontánea

Frecuentemente por **aneurismas**

Factores de riesgo

- Tabaquismo (mujeres)
- Alcoholismo
- HTA

Pueden presentar cefalea, náusea, vómito, **sx meníngeo**

Hematoma epidural
Lesión de la **menínea media** por trauma

Hay pérdida transitoria de memoria que se recupera para volver a sufrir deterioro del

Clinica derivada de herniación uncal
Toma forma **biconvexa**

Hematoma subdural
Ruptura de **venas puente** entre cerebro y senos duros

Toma forma de **media luna**

Tratamiento con diuréticos, corticoides, anticoagulantes, drenar sangre



Caso clínico

¿ Qué recomendaciones de tratamiento harías?

- a) Recomendaría retirar ACO
- b) Vitamina K y PFC
- c) Administrar 5 mg de vitamina K intravenosa y CPP
- d) a y c son ciertas



Sangrado agudo por ACO: gravedad

Hemorragia mayor

- Suspender ACO
- Vía aérea y acceso IV
- Soporte estándar (hem. mod o grave):
 - Control local de hemostasia (compresión/ endoscopia/Qx)
 - Reposición de fluidos (cristaloides), corrección de hipotermia y acidosis
 - Transfusiones
 - **Antifibrinolíticos**

*ac tranexámico 1g/6h IV,
desmopresina 0.3 mg/kg inf IV
(Dmáx 20 mg) , coagulopatía,
trombopatía, trauma*

- Conc hematíes para Hb objetivo (7g /dL en anemia sintomática, sangrado activo; 8 g/dL en EAC/SCA)
- Plaquetas para recuento $\geq 50.10^9/L$. *HIC en antiagregados, mayor mortalidad*
- Crioprecipitado para fibrinógeno ≥ 100 mg/dL

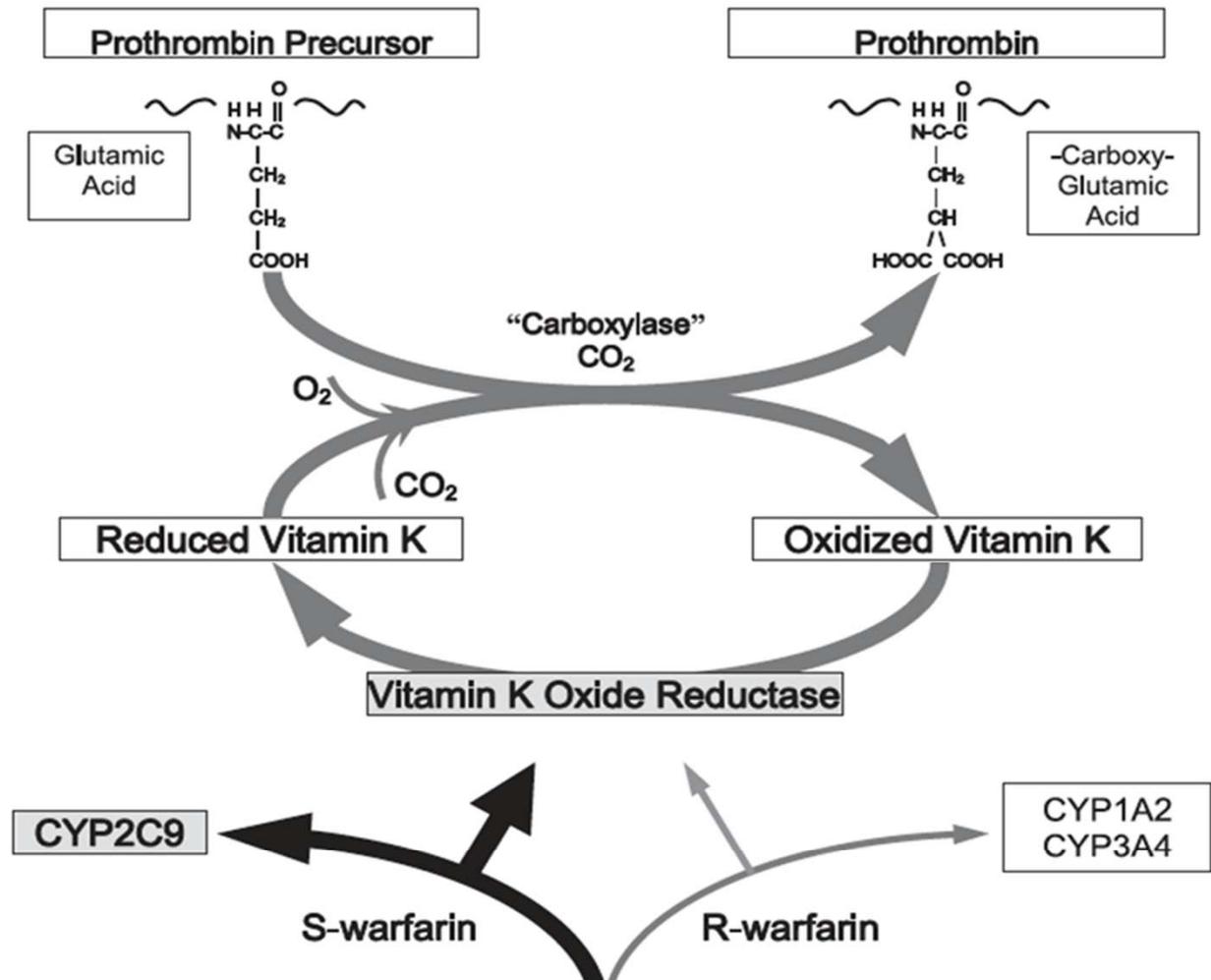
➤ Agente reversor



Agentes reversores

Reversal Agent	Vitamin K Antagonists (Warfarin)
4F-PCC (56)	First line
aPCC	Not indicated
Idarucizumab	Not indicated
Plasma	If 4-PCC is unavailable

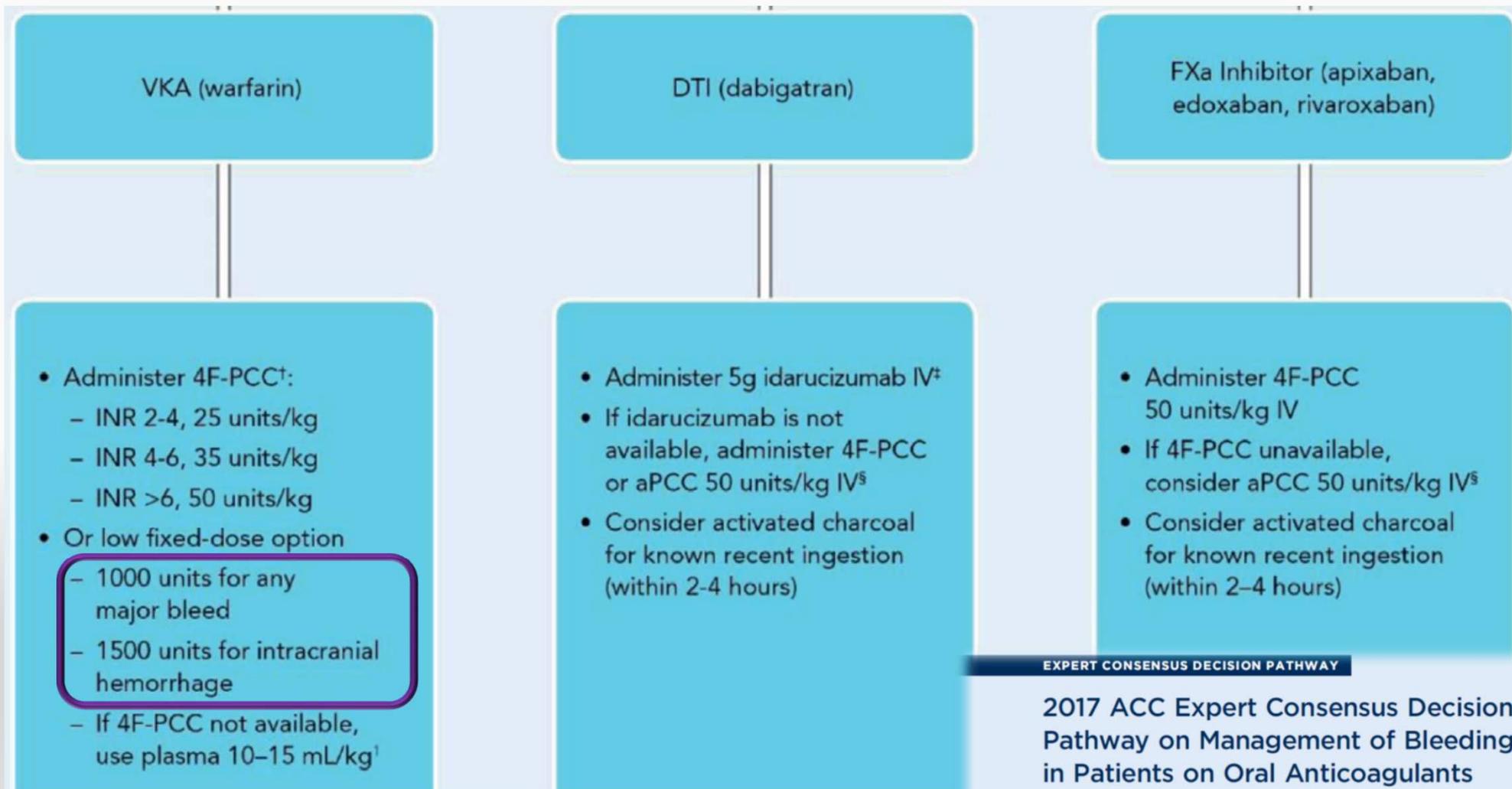
4F-PCC = 4-factor prothrombin complex concentrate.



Vitamin K 1 is reduced to vitamin KH₂. The major warfarin-sensitive enzyme in this reaction is the vitamin K oxide reductase mainly inhibited by the S-enantiomer of warfarin. S-warfarin is metabolized by the p450 cytochrome enzyme, CYP2C9. Reprinted with permission from Ansell et al.



Agentes reversores: sangrados con riesgo vital o en sitio crítico o que no pueden controlarse

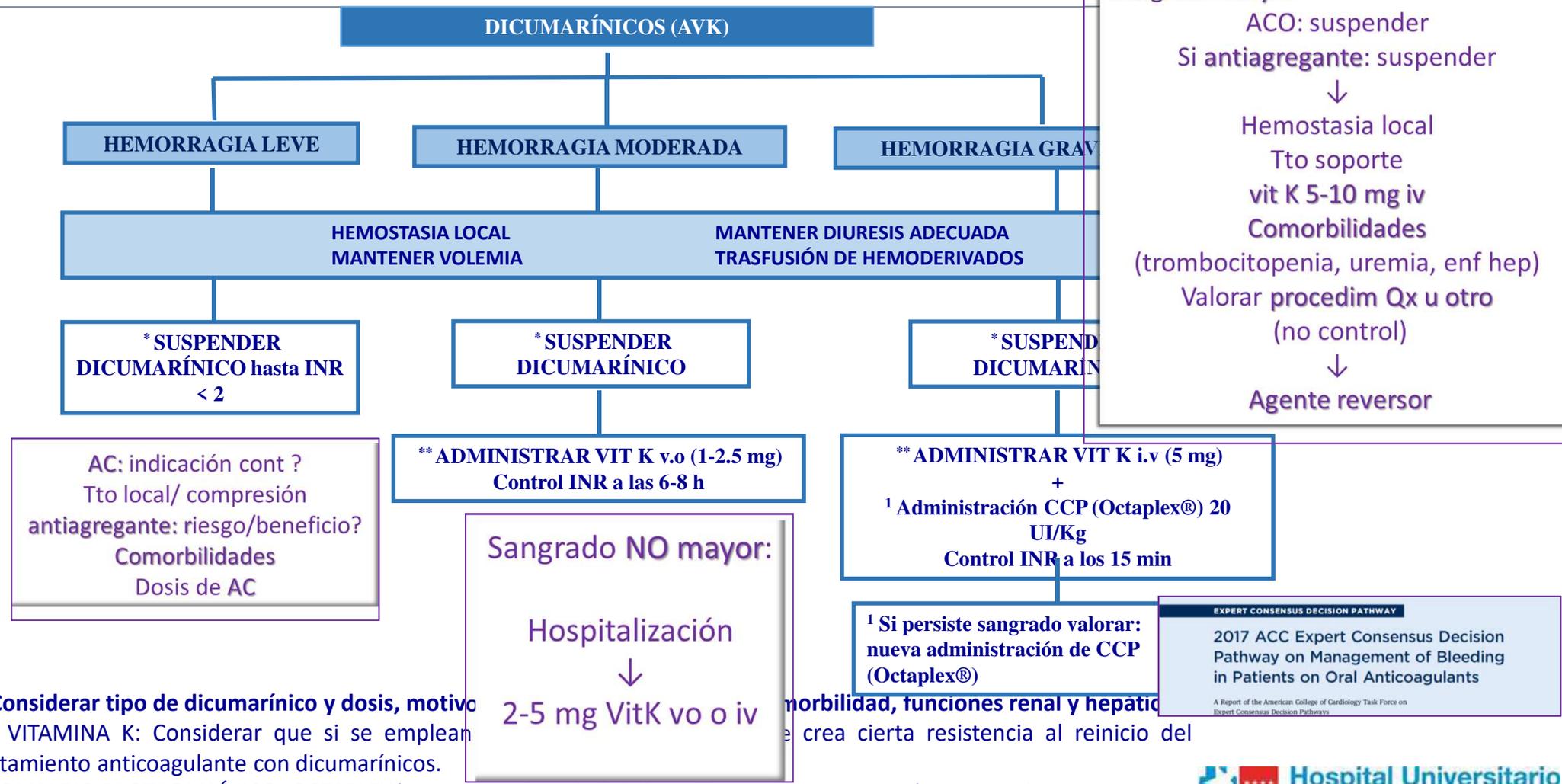


EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways

MANEJO DE LA HEMORRAGIA si TRATAMIENTO CON DICUMARÍNICOS (AVK)



* Considerar tipo de dicumarínico y dosis, motivo

** VITAMINA K: Considerar que si se emplean en el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos.

¹ COMPLEJO PROTROMBÍNICO: OCTAPLEX® en nuestro hospital. Avisar al busca de hematología de guardia.



Caso clínico

¿ Qué recomendaciones de tratamiento harías?

- a) Recomendaría retirar ACO
- b) Vitamina K y PFC
- ✓ Administrar 5 mg de vitamina K intravenosa y CPP
- a) a y c son ciertas



Uso de 4-CCP



PLASMA Y HEMODERIVADOS

REVERSIÓN ANTICOAGULACIÓN ANTIVITAMINA K



3

Don't routinely use blood products to reverse warfarin.

Patients requiring reversal of warfarin can often be reversed with vitamin K alone. Prothrombin complex concentrates or plasma should only be used for patients with serious bleeding or requiring emergency surgery.



4

Don't administer plasma or prothrombin complex concentrates for non-emergent reversal of vitamin K antagonists (i.e. outside of the setting of major bleeding, intracranial hemorrhage or anticipated emergent surgery).

Blood products can cause serious harm to patients, are costly and are rarely indicated in the reversal of vitamin K antagonists. In non-emergent situations, elevations in the international normalized ratio are best addressed by holding the vitamin K antagonist and/or by administering vitamin K.



5

Don't routinely use plasma or prothrombin complex concentrates for non-emergent reversal of vitamin K antagonists.

Patients requiring non-emergent reversal of warfarin can often be treated with vitamin K or by discontinuing the warfarin therapy. Prothrombin complex concentrates should only be used for patients with serious bleeding or for those who need urgent surgery. Plasma should only be used in this setting if prothrombin complex concentrates are not available or are contraindicated.



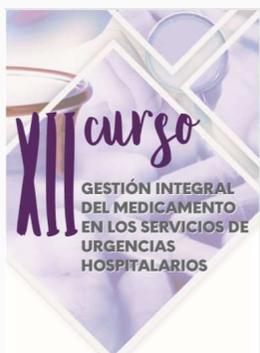
Protocolo uso de 4-CCP HULP

Recomendaciones de la Soc Esp Hematología y Hemoterapia



RECOMIENDA:

- 1** No administrar plasma o complejos protrombínicos para reversión de los antagonistas de la vitamina K en situaciones que no sean de emergencia (es decir, fuera del entorno de hemorragia grave, hemorragia intracraneal o cirugía de urgencia).
- 2** No transfundir un número mayor de concentrados de hematíes que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dl en pacientes no cardíacos estables).
- 3** No transfundir concentrados de hematíes en anemia ferropénica sin inestabilidad hemodinámica.
- 4** En pacientes adultos con anemia que reciben un estimulador de la eritropoyesis, no se recomienda la corrección rutinaria a niveles de Hemoglobina superior a 12 g/dl (ajustar dosis para nivel Hb deseado entre 10 y 12 g/dl).
- 5** No realizar PAAF para el diagnóstico de un paciente con adenopatías en la que se sospeche un origen linfoide neoplásico.



Sangrado agudo por ACO: gravedad

Hemorragia NO mayor

- Determinar naturaleza del sangrado e intensidad de la anticoagulación
- Riesgo de sangrado por interacciones, función renal o hepática, otras patologías



Retirar ACO
Control de sangrado

- No hospitalización / procedimiento/transfusión:
continuar ACO / suspensión temporal de antiagregantes



Sangrado agudo por ACO: gravedad

- Epistaxis
- Úlceras gástricas
- ITU

Antibrinolíticos locales

IBPs

Antimicrobianos

Hemorragias menores

Sangrado *menor* , cualquier elevación de INR:

- ✓ vit K v.o. 2.5 to 5 mg.
- ✓ En caso de normalización incompleta de INR en 24h, repetid D
- ✓ INR en rango, ACO a D ajustada



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED. ACCP GUIDELINES

Oral Anticoagulant Therapy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

INR supratrapéuticos secundario a ACO AVK



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Oral Anticoagulant Therapy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

INR <4.5 sin evidencia de sangrado: reducir u omitir una D AVK y seguimiento de INR

INR 4.5 to 10 : No recomendado vit K sistemáticamente (grado 2B)
 Warfarin Reversal
 CHEST Guideline Evidence Grading:

Sin evidencia de sangrado, omitir una-dos D, determ INR frecuente hasta alcanzar rango (normalización 2,5 días aprox) y reiniciar ACO

INR > 10 sin sangrado, vit K v.o. y seguim INR 24-48h (grado 2C)

Asymptomatic patients with an INR of ≥ 8 should receive 1–5 mg of oral vitamin K (1B)

En caso de riesgo de sangrado, valorad vit K 1 - 2.5 mg

1-3 mg iv

Strength of Recommendation	
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence
Grade 1B	Strong recommendation, moderate-quality evidence
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality evidence
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence
Grade 2C	Weak recommendation, low or very-low quality evidence

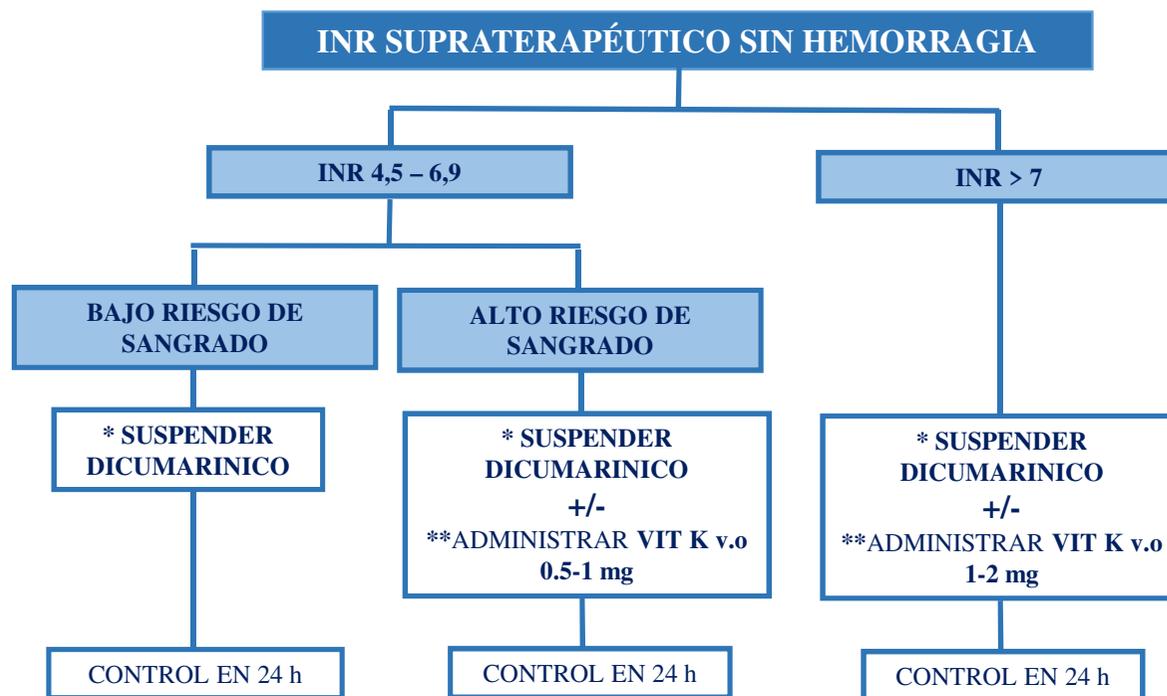
bjh guideline

Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents

Br J Haematol 2012, 160, 35–46

Mike Makris,^{1,2} Joost J. Van Veen,³ Campbell R. Tait,⁴ Andrew D. Mumford⁵ and Mike Laffan⁶ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

MANEJO DE INR SUPRATERAPÉUTICO si TRATAMIENTO CON DICUMARÍNICOS (AVK)



* Considerar tipo de dicumarínico y dosis, motivo de anticoagulación, edad, comorbilidad, funciones renal y hepática.

** VITAMINA K: Considerar que si se emplean altas dosis de Vitamina K se crea cierta resistencia al reinicio del tratamiento anticoagulante con dicumarínicos.

Tratamiento (7días, a cargo de Geriatría):

Producto	Vía
GLUCOSALINO 1/3 500 ml (V)	INTRAVENOSA
PANTOPRAZOL 40 mg comp	ORAL
MOVICOL 13,8 g sobre 25 ml	ORAL
FRESUBIN creme vainilla 2 Kcal 125 g	ORAL
ESPELANTE CLARO NM 6 g sobre	ORAL
DEXAMETASONA 4 mg amp IV/IM 1 mL	INTRAVENOSA
BISOPROLOL 5 mg comp recub	ORAL
HALOPERIDOL 5 mg amp 1 ml IM/IV	SUBCUTÁNEA
PARACETAMOL 1 g (10 mg/ml) 100 ml IV	INTRAVENOSA
METOCLOPRAMIDA 10mg amp 2ml (PRIMPERAN)	INTRAVENOSA
MEDICAMENTO NO INCLUIDO EN GUIA	ORAL
ENALAPRIL 5 mg comp	ORAL
TRAZODONA (DEPRAX) 100 mg comp	ORAL

Ayer presentó HTA, que cedió con enalapril, asintomático. Buena tolerancia a la sedestación. Ha conseguido más descanso nocturno. Apetito conservado, manteniendo medidas antidisfagia. Algo decaído por deterioro funcional

EE: TA 172/75mmHg. FC 98lpm. Afebril Sat O2 94% basal. Buen estado general. Normocoloreado. Consciente y or

- AC: arritmico, soplo sistólico. AP: MVC, no ruidos.
- ABD: RHA+.
- Extremidades NO edemas.
- Neuro: Atento. Colaborador. Lenguaje conservado. Bradilialia. Fuerza en mmss conservada. Claudicación

Análítica: Hemograma y coagulación ok. Cr 1.22 Filtrado 54 Na 147 K 3.4

IC:

- Hematomas subdurales agudos con signos de resangrado agudo frontoparietoccipitales bilaterales.
- Posible lesión isquémica crónica en bulbo.
- Deterioro funcional agudo secundario.
- FA con buen control de ritmo.
- ICC descompensado resuelto.
- Fracaso renal agudo sobre insuficiencia renal crónica.
- Hipernatremia e hipopotasemia leves.
- Hiperbilirrubinemia.
- Insuficiencia Ao y mitral moderadas. HTP moderada. FEVI ligeramente deprimida.

Plan: Mantenemos tratamiento con corticoides. Continuar rehabilitación y ver evolución. Familia informada.

Medicamento	Dosis	Frecuencia	Observaciones
MEDICAMENTO NO INCLUIDO EN GUIA	1 Sin Definir	Cena	DIARIA
ENALAPRIL 5 mg comp	5 MILIGRAMO	SI PRECISA	DIARIA si TAS>170
TRAZODONA (DEPRAX) 100 mg comp	50 MILIGRAMO	Cena	DIARIA Si insomnio

Evolutivo (Geriatría):

Mala situación clínica con bajo nivel de conciencia que impide comunicación, apertura espontánea de ojos pero no emite lenguaje.

Inquietud motriz con tendencia a retirarse la ropa de cama e intentos de cambios de postura que impresionan de dolor, también impresiona de disnea aunque no presenta trabajo respiratorio. Tos ocasional con escasas secreciones que moviliza bien. Orina en bolsa colectora de características normales.

ACP: MVC con crepitantes finos bibasales (similar a días previos). Arritmico a unos 80 lpm. ABD: RHA+, no impresiona de dolor. EE: no edemas.

JC:

Probable complicación neurológica de hematomas subdurales agudos frontoparietooccipitales bilaterales

vs

ACVA isquémico en paciente con reciente diagnóstico de FA sin tratamiento anticoagulante oral.

Poco probable episodio de IRVB por broncoaspiración en paciente con disfagia crónica secuela de radioterapia local por ca. de cavum

Plan: NO UVI, NO RCP. control de síntomas. citado TAC craneal mañana por la tarde, valorar suspender según evolución clínica.

- Insuficiencia Ao y mitral moderadas. HTP moderada. FEVI ligeramente deprimida.

NO UVI NO RCP

Geriatría: de lunes a viernes de 8 a 15h: 82734

10/10/2018

Situación de últimos días. Cuidados de confort. Cuidados de boca seca.

En dieta absoluta.

Anulado TC que estaba citado para esta tarde. No bajar.

Si pierde vía venosa periférica no canalizar otra y administrar tratamiento sintomático por vía subcutánea.

Familia informada.

Pre-éxitus

<input checked="" type="checkbox"/>	MORFINA 1% BRAUN amp 1 ml	SUBCUTÁNEA	2,5 MILIGRAMO	Cada 4h	SI PRECISA	
<input checked="" type="checkbox"/>	BUSCAPNA 20 mg amp 1 mL VP	SUBCUTÁNEA	20 MILIGRAMO	Cada 8h	SI PRECISA	
<input checked="" type="checkbox"/>	HALOPERIDOL 5 mg amp 1 ml MIV	SUBCUTÁNEA	2,5 MILIGRAMO	Cada 8h	SI PRECISA	
<input checked="" type="checkbox"/>	MORFINA 1% BRAUN amp 1 ml	SUBCUTÁNEA	5 MILIGRAMO	PERFUSION CONTINUA	DIARIA	Nuevo
<input checked="" type="checkbox"/>	BUSCAPNA 20 mg amp 1 mL VP	SUBCUTÁNEA	60 MILIGRAMO	PERFUSION CONTINUA	DIARIA	Nuevo
<input checked="" type="checkbox"/>	MDAZOLAM BRAUN 15 mg amp 3 ml	SUBCUTÁNEA	7,5 MILIGRAMO	PERFUSION CONTINUA	DIARIA	Nuevo



Caso clínico

Con la información disponible ahora, ¿recomendarías otro ACO?

- a) Sí, los ACODs se asocian a menor riesgo de HIC
- b) No hay datos de seguridad en el cambio de AVK a ACODs
- c) Sí, un ACOD. No obstante, también tienen un riesgo hemorrágico asociado
- d) Todas son ciertas



ACODs: ECI III de ef/seguridad en FANV, TEV, prev 2ia SCA

Tabla 1
Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en los ensayos clínicos de fase III en la prevención de embolias de origen cardiaco en la fibrilación auricular no valvular, en el tratamiento agudo del tromboembolismo venoso y en prevención secundaria del síndrome coronario agudo

	RE-LY ²¹ (n = 18.113)	RE-LY ²¹ (n = 18.113)	ROCKET-AF ³² (n = 14.264)	ARISTOTELE ²³ (n = 18.201)	ENGAGE AF-TIMI 48 ³⁴ (n = 21.105)	RECOVER ²¹ (n = 2.539)	RECOVER II ²⁰ (n = 2.568)	EINSTEIN-DVT ²⁴ (n = 3.449)	EINSTEIN-PE ²⁵ (n = 4.833)	AMPLIFY ²⁸ (n = 4.816)	Hokusai-VTE ³⁰ (n = 7.500)	ATLAS ACS TIMI 51 ³⁵ (n = 15.526)
Fármaco	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 110 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg/24h si ClCr 30-49 ml/min)	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si al menos 2 de estos factores: edad > 80 años, peso < 60 kg o Crp > 1,5 mg/dl)	Edoxabán 60 mg/24 h (30 mg/24 h si peso < 60 kg, ClCr 30-49 o tratamiento concomitante con Gp-P)	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 150 mg/12 h	Rivaroxabán 15 mg/12 h 3 semanas; 20 mg/24 h	Rivaroxaban 15 mg/12 h 3 semanas; 20 mg/24 h	Apixabán 10 mg/12 h 7 días; 5 mg/24 h	Edoxaban 60 mg/24 h	Rivaroxabán 2,5 o 5 mg/12 h
Comparador	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Placebo
Variable principal de eficacia	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus
	1,1% frente a 1,6% (p < 0,001)	1,5% frente a 1,6% (p = 0,41)	2,1% frente a 2,4% (p = 0,117)	1,2% frente a 1,6% (p < 0,001)	Edoxabán 60 mg: 0,8 frente a 1,4% (p = 0,08) Edoxabán 30 mg: 2,0 frente a 1,8% (p = 0,10)	2,4% frente a 2,1% (p < 0,001)	2,4% frente a 2,2% (p < 0,001)	2,1% frente a 3% (p < 0,001)	2,1% frente a 1,8% (p = 0,03)	2,3% frente a 2,7% (p < 0,001)	3,2% frente a 3,5% (p < 0,001)	9,1% frente a 10,7% (p = 0,02)
Hemorragia mayor	3,1% frente a 3,3% (p = 0,31)	3,1% frente a 3,3% (p < 0,001)	3,6% frente a 3,4% (p = 0,576)	2,1% frente a 3,0% (p < 0,001)	2,7% frente a 3,4% (p < 0,001)	1,6% frente a 1,9% (p = 0,38)	1,2% frente a 1,7%	0,8% frente a 1,2% (p = 0,21)	1,1% frente a 2,2% (p < 0,003)	0,6% frente a 1,8% (p < 0,001)	1,4% frente a 1,6% (p = 0,35)	1,8% frente a 0,6% (p < 0,001)
Hemorragia intracranial	0,3% frente a 0,7% (p < 0,001)	0,2% frente a 0,7% (p < 0,001)	0,4% frente a 0,7% (p = 0,019)	0,3% frente a 0,8% (p < 0,001)	0,2% frente a 0,4% (p < 0,001)	0% frente a eventos		< 0,1% frente a < 0,1%	0,2% frente a 0,2% (p < 0,001)	0,1% frente a 0,2% (p < 0,001)	0% frente a 0,1%	0,4% frente a 0,2 (p = 0,04)
Conclusiones del estudio	Dabigatrán 150 mg/12 h es superior a warfarina con menos hemorragia intracranial, pero hemorragia mayor equivalente	Dabigatrán 110 mg/12 h es no inferior a warfarina, con disminución de hemorragia mayor y de hemorragia intracranial	Rivaroxabán es no inferior a warfarina, sin incremento de hemorragia mayor, con menor hemorragia intracranial	Apixabán es superior a warfarina, con reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas	Edoxabán no es inferior a warfarina, con menos hemorragia intracranial y hemorragia mayor	Dabigatrán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Dabigatrán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán no es inferior a warfarina, con hemorragia equivalente	Apixabán es superior a warfarina, con reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas	Edoxabán no es inferior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán redujo el riesgo del objetivo primario de eficacia, pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor y de hemorragia intracranial

ACOD: anticoagulantes orales directos; ClCr: aclaramiento de creatinina; Crp: creatinina en suero; FANV: fibrilación auricular no valvular; Gp-P: inhibidores de la glucoproteína P; INR: razón internacional normalizada; RR: riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo; TEV: tromboembolismo venoso.

Revisión

Anticoagulantes orales directos: pue

Ana Isabel Franco Moreno*, Rosa María Martí

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz

Med Clin (Barc). 2018;151(5):198-206

- ↓ tasa de hemorragia intracraneal comparados con warfarina. Aumento de la tasa de hemorragia gastrointestinal

Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62.

- Desde el inicio de los ACODs ha habido un pequeño repunte de sangrados mayores extracraneales

Suzuki S, et al. Nine-Year Trend of Anticoagulation Use, Thromboembolic Events, and Major Bleeding in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation - Shinken Database Analysis. Circ J. 2016

- Apixaban, el mejor en ictus y emb sistemica, IM y mortalidad por todas las causas y el más seguro en hemorragia GI y mayor, seguido de edoxaban en hemorragia mayor y mortalidad x todas causas.

López-López et al. Oral anticoagulation for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost effectiveness analysis. BMJ 2017;359:j5058.

- **COMPARACIONES INDIRECTAS**
- **MORTALIDAD POR HEMORRAGIAS GRAVES: 10% no IC, 35-45 % HIC**



Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis

BMJ 2017;359:j5058

José A López-López,¹ Jonathan A C Sterne,^{1,2} Howard H Z Thom,¹ Julian P T Higgins,^{1,2} Aroon D Hingorani,³ George N Okoli,¹ Philippa A Davies,^{1,4} Pritesh N Boodia,^{5,6} Peter A Bryden,¹ Nicky J Welton,^{1,2} William Hollingworth,¹ Deborah M Caldwell,¹ Jelena Savović,^{1,4} Sofia Dias,¹ Chris Salisbury,¹ Diane Eaton,⁷ Annya Stephens-Boal,⁸ Reecha Sofat³

- < Riesgo de ictus y embolia sistémica
- < Riesgo de mortalidad por todas las causas
- < Sangrado mayor (AVK 2% *pac-año*)
- < HIC , todos (RRR > 50 % excepto rivaroxaban)
- > Sangrado GI (apixaban vs warfarina OR 0,89 (0,68-1,15))
- Apixaban se asocia a > beneficio neto y ACVAs



Algunas recomendaciones sobre el paciente



Caso clínico

Con la información disponible ahora, ¿recomendarías otro ACO?

- a) Sí, los ACODs se asocian a menor riesgo de HIC
 - b) No hay datos de seguridad en el cambio de AVK a ACODs
 - c) Sí, un ACOD. No obstante, también tienen un riesgo hemorrágico asociado
- ✓ Todas son ciertas

Sangrado por ACODs

Sangrado leve

- t desde última D ACOD y pauta
- Analítica (Hemograma, coagulación, FG, etc), Conc pl ACOD. (¿??)

Lo previo y retraso o interrupción de sig D, reconsiderar p.a.

Epistaxis, biopsia pueden precisar:

- fluidos, transfusión
- hemostasia local (química o eléctrica, compresión mecánica, ligadura, sutura)
- ac. tranexámico local/oral (25 mg/kg)
- carbón activado, última D Dabigatrán < 4h

Sangrado por ACODs

Sangrado leve /Qx no urgente

- t desde última D ACOD y pauta
- Analítica (Hb, coagulación, FG, etc), Conc plasmáticas de p.a. (¿??)

Lo previo y retraso o interrupción de sig D, reconsiderar p.a.

S. mayor no amenaza la vida (*Hdig*)/ Qx demorable

- ✓ lo *previo* (t última D, pauta, analítica), comorbilidad
- ✓ hemostasia local, endoscopia, Qx
- ✓ reposición de fluidos, mantener diuresis y oxig tisular
- ✓ ± concentrado de hematíes, plaquetas si $60 \times 10^9/L$
- ✓ ± ac. tranéxico 1g/ 6h (precaución hepatopatías)
- ✓ ± desmopresina 0,3mcg/kg Dt máx 20mcg (coagulopatías)

Estimar normalización Cpl Dabigatran

- Cl Cr > 80 ml/min: 12–24 h
- CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h
- CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h
- CrCl <30 ml/min: >_48 h
- Mantener diuresis y valorar Idarucizumab (*C activado* 2-4 h iniciales, *Hd* alternativa)

Normalización Cpl inhibFXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) 12–24 h

S. riesgo para la vida / Qx no demorable

- ✓ lo *previo*
- ✓ Idarucizumab, si Dabigatran
- ✓ Si no disponibilidad de Idarucizumab y para inhibFXa , CCP(4F) > CCPa (sin datos de beneficio clínico vs CCP)

Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis

*Luis Teodoro da Luz,¹ Mylene Marchand,² Bartolomeu Nascimento,¹ Homer Tien,¹
Avery Nathens,¹ and Prakesh Shah³*

- 4 Cohortes (2 retr y 2 prosp): CCP-4F, Andexanet, Idarucizumab
 - 8 Ecl vs PCB: 1 Andexanet, 2 Idarucizumab, 4 CCP-4F y 1 CCP-3F
- Variables: reversión sangrado, parámetros coag, seguridad

- ❖ 4 CCP, reversión parcial del sangrado:
 - frente a Apixaban, 25-37,5 ui/kg,
 - y vs Rivaroxaban o Edoxaban con 50 ui/kg
 - no consigue reversión vs Dabigatran
- ❖ Baja sensibilidad de test detecc de efecto anticoagulantes de ACODs

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways

DTI (dabigatran)

FXa Inhibitor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

- Administer 5g idarucizumab IV[†]
- If idarucizumab is not available, administer 4F-PCC or aPCC 50 units/kg IV[§]
- Consider activated charcoal for known recent ingestion (within 2-4 hours)

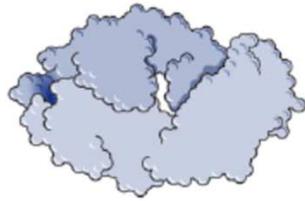
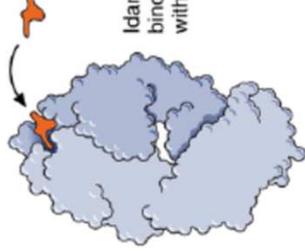
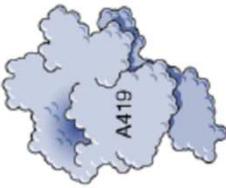
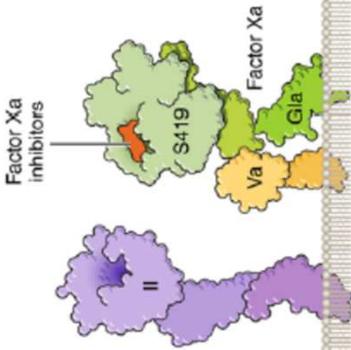
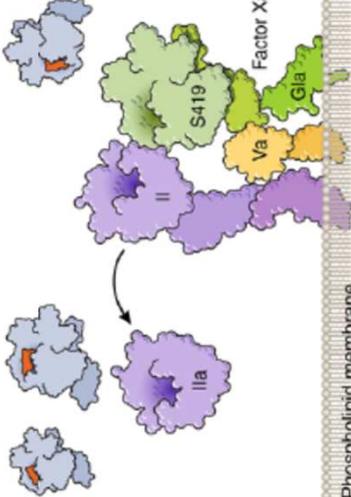
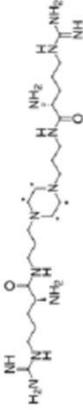
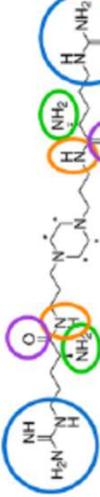
- Administer 4F-PCC 50 units/kg IV
- If 4F-PCC unavailable, consider aPCC 50 units/kg IV[§]
- Consider activated charcoal for known recent ingestion (within 2-4 hours)

Estrategias de reversión de anticoagulación por ACODs en sangrado mayor



- ✓ *Eliminación:* Carbón activado, hemodiálisis (Dabi)
- ✓ *Bypass:* Factores coagulación
- ✓ *Secuestrar:* agentes específicos

AGENTES DE REVERSIÓN ESPECÍFICOS

 <p>Idarucizumab</p>	 <p>Dabigatran</p>	 <p>Idarucizumab binds Dabigatran with high affinity</p>
 <p>Andexanet alpha</p>	 <p>Factor Xa inhibitors</p> <p>S419</p> <p>Factor Xa</p> <p>Gla</p> <p>Va</p>	 <p>Factor Xa</p> <p>S419</p> <p>Gla</p> <p>Va</p> <p>II</p> <p>IIa</p> <p>Phospholipid membrane</p>
 <p>Ciraparantag (PER977)</p>	<p>Apixaban</p> <p>Argatroban</p> <p>Edoxaban</p> <p>Dabigatran</p> <p>Rivaroxaban</p> <p>UFH</p> <p>LMWH</p> <p>Fondaparinux</p>	 <p>Dabigatran</p> <p>Edoxaban</p> <p>Dabigatran</p> <p>Rivaroxaban</p> <p>Apixaban</p> <p>Argatroban</p> <p>UFH/LMWH</p> <p>Fondaparinux</p> <p>Fondaparinux</p> <p>Edoxaban</p> <p>Apixaban</p> <p>Computer-aided energy minimization modeling predicts 8 non-covalent binding sites on ciraparantag for NOACs or heparins</p>

USAR ESTA TABLA PERO VER CHEST a cont

AGENTES DE REVERSIÓN ESPECÍFICOS

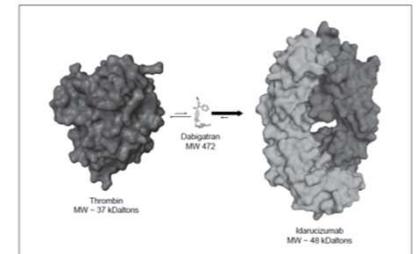
P.A	Estructura (PM Da) Mecanismo	Indicación	Pauta	Eficacia y seguridad	Eliminación	Medida reversión	Conservación Coste
Idarucizuma b Praxbind® Canadá, EEUU, Europa	Ac monoclonal humanizado (fragmento, 47 800) U a Dabigatran y metabolitos y a Dabigatran-Trombina <i>Afinidad x 350 (Dabi-FIIa)</i>	<ul style="list-style-type: none"> o Interv o proced Qx de urgencia o Hemorragias potencialm mortales o no controladas 	5g: 2x2,5g/50ml en 5-10' consecutivos No ajuste renal, hep ni edad	<ul style="list-style-type: none"> o 92% pac, homeostasia normal o 100% revers, <5' Sostenida 24h en el 98% pac TE: 6,3% a 90 d (2/3 pac no AC) Ac: 5,6%	Renal, inalterado	TTd, TCE (TTPA para Idarucizumab)	Nevera, no congelar TA máx 48h Protegido de la luz (expuesto, máx 6h)
Andexanet alfa	FXa recombinante modificado, inactivo enzimáticam (39 000) U a inhibidores de FXa Compite con FXa dir e indir (U a Antitromb) Afinidad similar <i>U a IFTisular , no inhibe FT-FVIIa</i>	<i>Reversión anticoagulación x ACOD antiFXa y parenterales indirectos.</i> ANNEXA-4 Pac sangr mayor (GI> HIC) y Xa-ban (Apix, Edox, Rivaroxaban) 18h previas Enoxaparina (18h previas). Seguim 30 días	D Enoxaparina, Edoxaban, Rivaroxaban ≤7h 800mg iv dir+ inf 960mg/ 2h D Apixaban, Rivaroxaban > 7h: 400mg iv dir+ 480mg/2h	5' 12h Control de hemostasia 12h: 79 % pac (84% HGI, 80% HIC) t1/2 corta: efectos AC 1-3h tras fin de la infusión TE: 18% , 30 días (92% no reinició AC)		↓ Anti Xa calibrado a las 2h: Rivarox, 89% Apixaban, 93%	Nevera
Ciraparantag	Molécula hidrosoluble catiónica (512), actúa med U no covalentes de H e interacc x carga iónica U a inhibidores de FXa y de IIa	<i>Reversión anticoagulación x ACOD e indirectos</i> <i>Fase I y Fase I/II doble ciego cohortes de sanos: Edoxaban 60mg vs PCB y Enoxaparina/PCB</i>	100-300 mg iv dir 4h después	Edoxa: 10' (PCB: 12 h) Enoxa: 1 h Hasta 24h Sofocos, escalofríos, disgeusia (15%)	Renal (metabolito principal)	t coagulación de sangre completa	T ambiente

AGENTES DE REVERSIÓN ESPECÍFICOS

	Idaracizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
Company	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Chemical structure	Humanized monoclonal antibody fragment	Recombinant truncated human factor Xa variant (decoy)	Synthetic water-soluble cationic small molecule consisting of 2 L-arginine units connected with a piperazine containing linker chain
Binding	Noncompetitive binding to dabigatran, metabolitos y dabigatran-FIIa	Competitive binding to direct factor Xa inhibitors or to indirect factor Xa inhibitor-activated antithrombin	Covalent hydrogen bonding
Target affinity	Approximately 350x greater affinity for dabigatran than factor IIa	Affinity for direct factor Xa inhibitors similar to that of native factor Xa	Not reported
Onset	< 5 min	2 min	5-10 min
Half-life	Initial: 47 min Terminal: 10.3 h	Terminal: approximately 6 h	Duration of action 24 h
Elimination	Kidney (protein catabolism)	Not reported	Not reported
Anticoagulant(s) reversed	Dabigatran	Direct and indirect factor Xa inhibitors ^a	- Dabigatran - Argatroban - Low-molecular-weight heparins - Unfractionated heparin - Oral and parenteral factor Xa inhibitors
	Administered as 2 doses of 5-10 min, 15 min dosing can be repeated for recurrent bleeding. May require second dose if elevated coagulation parameters)	400-800 mg IV bolus (30 mg/min) followed by infusion of 4-8 mg/min ^b	100-300 mg IV bolus
Storage	Refrigerated	Refrigerated	Room temperature

Praxbind®
 Nevera, no congelar
 TA máx 48h
 Protegido de la luz
 (expuesto, máx 6h)

IDARUCIZUMAB: RE-VERSE AD



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D.,

Grupo A, sangrado mayor

- GI 137 (45,5%)
 - Intracraneal 98 (32,6%)
 - Trauma 78 (25,9%)
- N=301

En el grupo B, interv urgente

- GI 49 (24,3%)
 - Fractura o artritis séptica 41 (20,3%)
 - Cardiovascular 37 (18,3%)
- N=202

D= 5g, reversión rápida y completa de anticoagulación, \tilde{x} 100% (IC 95%: 100-100), en 98% pacientes, en las primeras 4h.

A: t reversión (\tilde{x}), fin de sangrado activo = 2,5h.

B: t inicio de la intervención (\tilde{x}) = 1,6h en 93,4 % pac

No pudo evaluarse en 98 p. con sangrado intracraneal

IDARUCIZUMAB: RE-VERSE AD: SEGURIDAD

Mortalidad posiblemente relacionada con el evento índice o comorbilidad, similar en ambos grupos

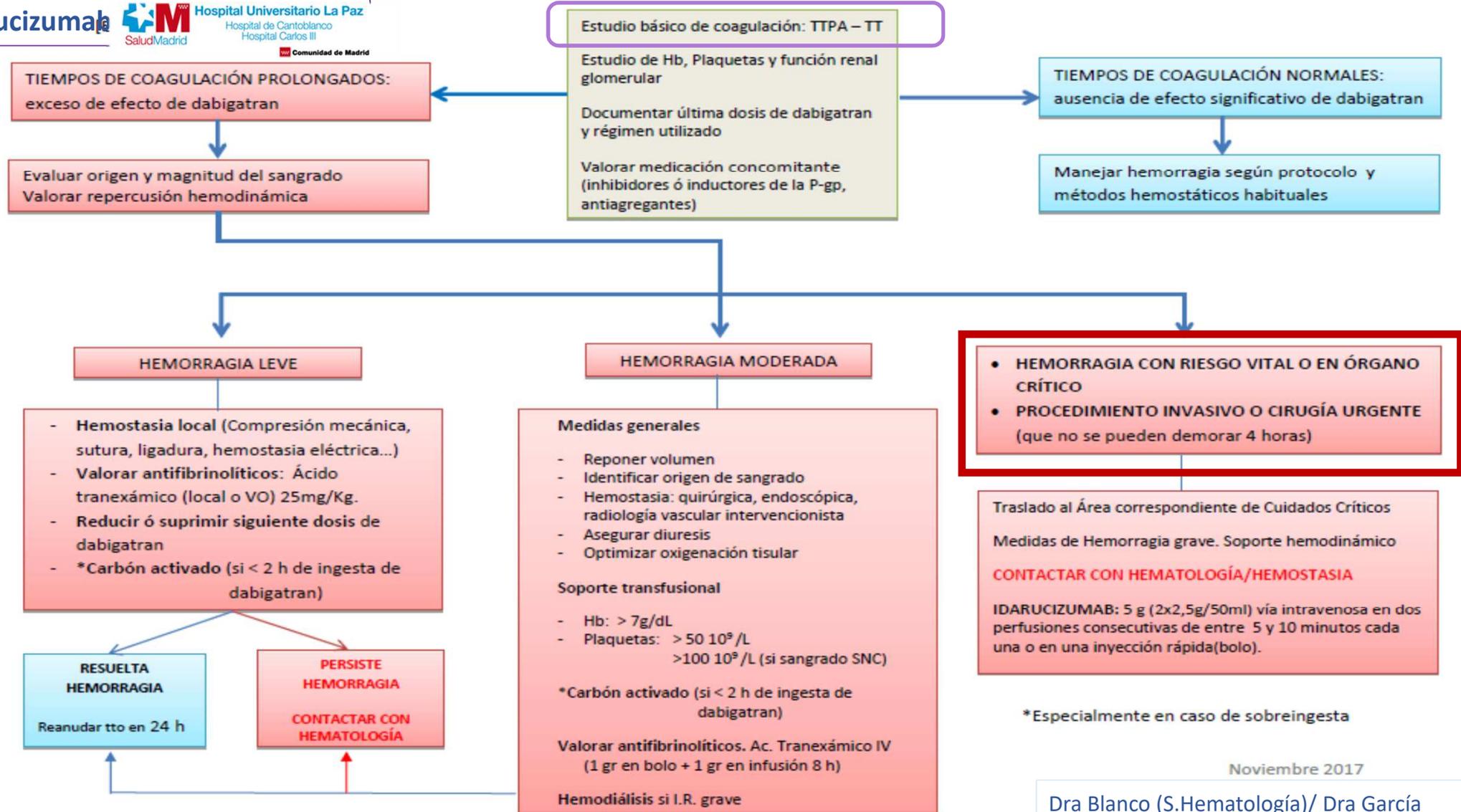
(13,5/12,6 % a 30d; 18,8/18,9 % a 90 d)

TE: 4,8% a 30d; 6,3% a 90 d (dabigatran a las 72h en 22% A y 66,8% B)

Anticuerpos en 28 (5,6%) : preexistentes en 19, desarrollados durante el tratamiento en 9.

Hipersensibilidad potencial, tres casos: rash, vómitos y pérdida de consciencia e hipotensión durante la administración.

8 - Esquema de manejo de la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatran



- **Test coagulación habitual**

TTPa prolongado, aPTT prolongado
 TP prolongado indica
 TTPa y TP normal en plasma

Hepatopatía, ↓ metabolismo

- **Los test específicos he**

- **No hay consenso ac**
hemorrágico no hay p
que enfrentarnos

- **Cpl Dabigatran > 30 r**
reversion con idaruciz

Table 9 Plasma levels and coagulation assays in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

	Dabigatran ^{229,230}	Apixaban ²³¹ , SmPc	Edoxaban ^{184,232}	Rivaroxaban ^{131,186}
Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF (based on dTT/ECA for dabigatran and anti-FXa activity for Xa inhibitors)				
Expected range of plasma levels <i>at peak</i> for standard dose (ng/mL) ^a	64–443	69–321	91–321	184–343
Expected range of plasma levels <i>at trough</i> for standard dose (ng/mL) ^a	31–225	34–230	31–230	12–137
Expected impact of NOACs on routine coagulation tests				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	—	—	—

Ranges indicate the P5/95 percentiles for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban, and the interquartile ranges for edoxaban.

The reagents influence the sensitivity of the PT for FXa inhibitors and of the aPTT for dabigatran. When a sensitive assay is used, normal aPTT excludes above on-therapy levels in dabigatran-treated patients, and normal PT excludes above on-therapy levels in rivaroxaban and edoxaban, but not apixaban treated patients. Point-of-care INR devices developed to monitor vitamin K antagonists do not accurately reflect the anticoagulant status of NOAC treated patients.

ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECA, ecarin clotting assay; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

Tomaselli et al. 2017 ACC ECDP

Levy 2016, Subcommittee on Control of Anticoagulation of ISTH on the use of specific antidotes for the reversal of DOACs Guidance

TABLE 2 Suggestions for Laboratory Measurement of DOACs When Specialized Assays are Available

Drug	Clinical Objective		
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Measure On-Therapy or Above On-Therapy Drug Levels
	Suggested Test	Interpretation	Suggested test
Dabigatran	Dilute TT ECT ECA	Normal result probably excludes clinically relevant* levels	Dilute TT ECT ECA
Apixaban, edoxaban, or rivaroxaban	Anti-Xa	Absent chromogenic anti-Xa assay activity probably excludes clinically relevant* levels	Anti-Xa†

*The term "clinically relevant" refers to DOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimum DOAC level that may contribute to bleeding or surgical

TABLE 3 Suggestions for Laboratory Measurement of DOACs When Specialized Assays are not Available

Drug	Clinical Objective			
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Determine Whether On-Therapy or Above On-Therapy Levels Are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT, aPTT	Normal TT excludes clinically relevant* levels Prolonged TT does not discriminate between clinically important and insignificant levels Normal aPTT usually excludes clinically relevant* levels, if a sensitive reagent is used.	aPTT	Prolonged aPTT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal aPTT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive aPTT reagent is used
Apixaban	None	Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal PT may not exclude on-therapy or above on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used
Edoxaban or rivaroxaban	None	Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal PT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used

Tomaselli et al. 2017 ACC ECDP on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

Procedimiento invasivo de alto riesgo

CASO CLÍNICO 2: punción lumbar NO programada

Motivo de ingreso: Status epiléptico

AP:

FA permanente

AIT carotídeo izdo (2014), infarto cerebral (2016) e ictus isquémico, todos de posible etiología cardioembólica (2018). ACO: acenocumarol → rivaroxaban → dabigatran, sucesivamente.

Ateromatosis carotídea y aórtica.

Pruebas complementarias

Tccraneal, AngioTCcerebral y troncos supraaórticos, sin cambios apreciables

RM cerebral: compatible con edema en fase aguda

Posible encefalitis vírica

Otras pruebas: puncion lumbar

INTERRUPCIÓN ACOD SEGÚN RIESGO DE SANGRADO Y FUNCIÓN RENAL

TABLE 4

Recommended Durations for Withholding DOACs Based on Procedural Bleed Risk and Estimated CrCl When There Are No Increased Patient Bleed Risk Factors

CrCl, mL/min	Dabigatran					Apixaban, Edoxaban, or Rivaroxaban		
	≥80	50-79	30-49	15-29	<15	≥30	15-29	<15
Estimated drug half-life, h	13	15	18	27	30 (off dialysis)	6-15	Apixaban: 17 Edoxaban: 17 Rivaroxaban: 9	Apixaban: 17 (off dialysis) Edoxaban: 10-17 (off dialysis) Rivaroxaban: 13 (off dialysis)
Procedural bleed risk								
Low	→ ≥24 h	≥36 h	≥48 h	≥72 h	No data. Consider measuring dTT and/or withholding ≥96 h	≥24 h	≥36 h	No data. Consider measuring agent-specific anti Xa level and/or withholding ≥48 h
Uncertain, intermediate or high	→ ≥48 h	≥72 h	≥96 h	≥120 h	No data. Consider measuring dTT	≥48 h	No data. Consider measuring agent-specific anti Xa level and/or withholding ≥72 h	

NOTE: The duration for withholding is based upon the estimated DOAC half-life withholding times of 2 to 3 half-lives for low procedural bleeding risk and 4 to 5 drug half-lives for uncertain, intermediate, or high procedural bleeding risk (47-55).

CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; dTT = dilute thrombin time.

Table 11 Timing of last non-vitamin K antagonist oral anticoagulant intake before start of an elective intervention

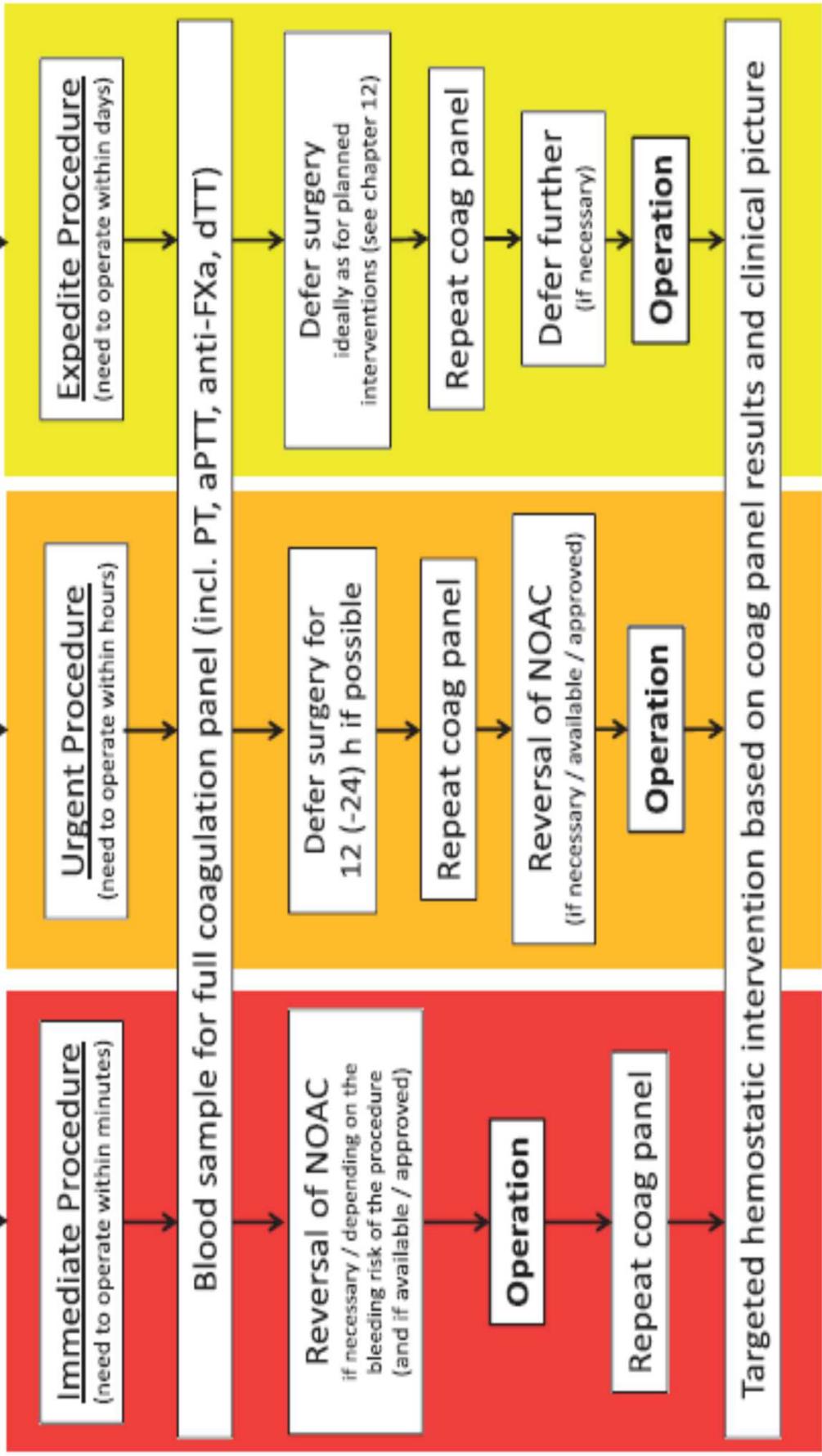
	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				

Riesgo de sangrado ↓ y/o hemostasia local: procedim en niveles valle (12-24h de última D)
Continuar tto después de 24h (↓ riesgo) y 48-72 h (↑ riesgo)

RIESGO DE SANGRADO EN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Interventions with minor bleeding risk			
Dental interventions			
Extraction of 1–3 teeth	Interventions with low bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)		
Paradental surgery			
Incision of abscess	Endoscopy with biopsy	Interventions with high bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)	
Implant positioning	Prostate or bladder biopsy		
Cataract or glaucoma intervention	Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures, see below)		
Endoscopy without biopsy or resection			
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; ...)	Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see Patients undergoing a planned invasive procedure, surgery or ablation section)		
	Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)		
			Complex endoscopy (e.g. polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
			Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
		Thoracic surgery	
		Abdominal surgery	
		Major orthopaedic surgery	
		Liver biopsy	
		Transurethral prostate resection	

Patient requiring unplanned surgery

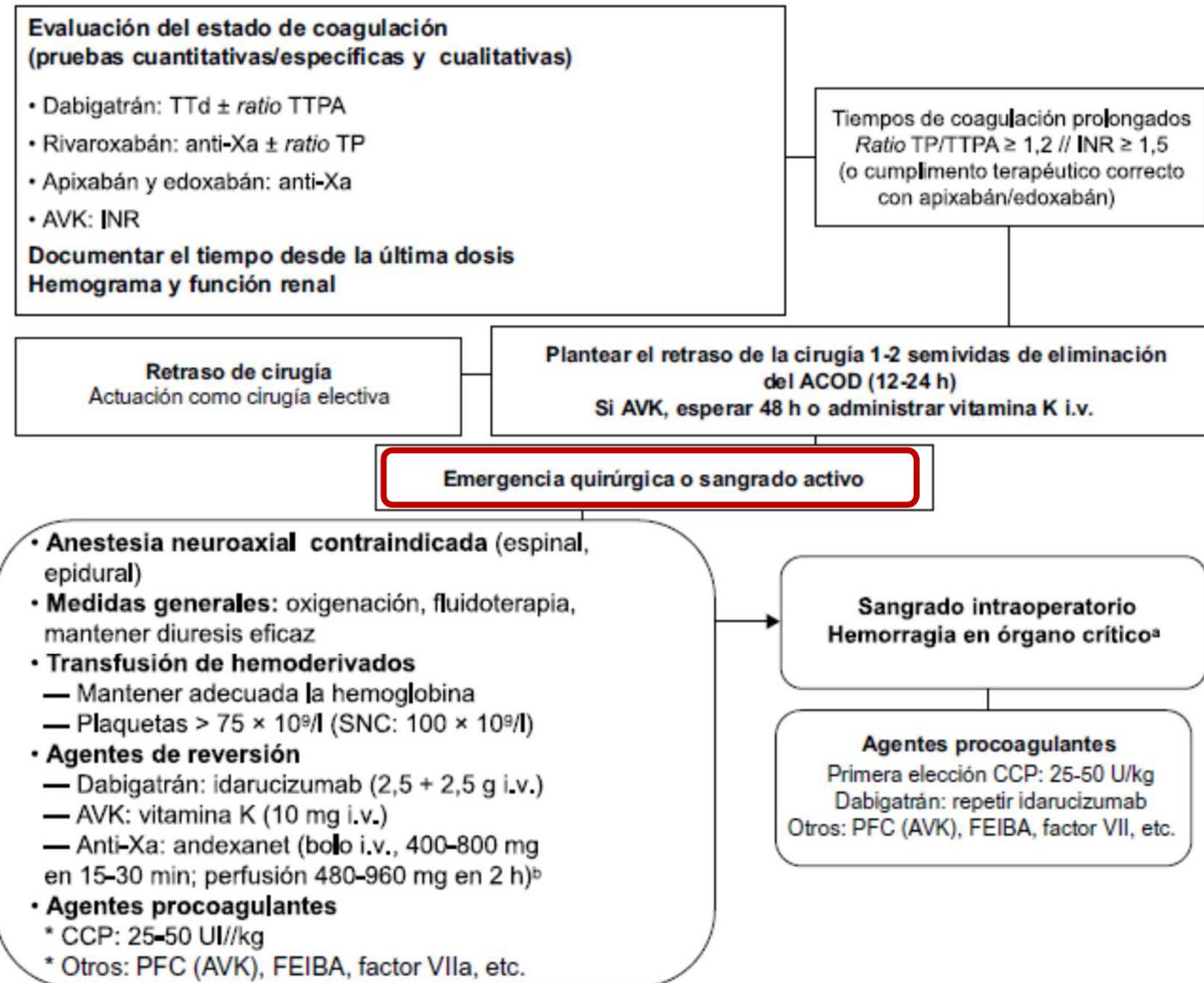


Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU

✓ Suspendenr sintrom 3 d preQx, warfarina 5 d (si INR en rango en los 7d previos). No siempre hay que suspender ACO

✓ Reinicio s/ riesgo 24-72h (T. puente si riesgo TE alto) Alto TE riesgo: HBPM (HNF, IR) cuando INR < 2 (u omitir 2-3 D AVK)

✓ Riesgo TE ↓: NO Terapia puente Riesgo de sangrado > tromboembólico





Protocolo uso de 4-CCP HULP

Tabla 1. Algoritmo terapéutico del Hospital Universitario La Paz para la reversión urgente de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en caso de cirugía urgente o necesidad de procedimiento invasivo

El manejo de este tipo de pacientes viene condicionado por la premura con la que se precise realizar la intervención y/o procedimiento invasivo:

- < de 60 minutos: Administraremos CCP según INR*, más vitamina K (10 mg iv en infusión lenta):
 - INR: 1,6-1,9 → 5-10 UI/Kg
 - INR: 2,0-5,9 → 10-15 UI/Kg
 - INR: > 6 → 20-25 UI/Kg
- ≤ 8 horas: Administraremos vitamina K (10 mg iv) y realizaremos nuevo control de INR a las 4-6 horas. Si continúa siendo mayor de 1,5, se administrará CCP.
- > 24 horas: Interrumpimos el tratamiento con AVK y administramos vitamina K (2,5 mg vo) repitiendo control a las 8 horas. Si INR > 1,5, nueva dosis de vitamina K.

CCP: Concentrado de complejo protrombínico; AVK: Antagonista de la vitamina K; INR: Ratio normalizado internacional; iv: intravenoso; vo: vía oral; *pauta modificada ficha técnica CPP.



Cuándo reiniciar AC

- En general, una INTERRUPCIÓN TEMPORAL de CORTA DURACIÓN es válida para la > de pacientes sin riesgo trombótico elevado
- CAMBIAR ACO, si hay factores de riesgo identificables

Cuándo NO reiniciar AC

- FA paroxística con $CHA_2DS_2-VASc \leq 1$
- Indicación *temporal* de AC : profilaxis postQx, IAM anterior sin trombo en VI, cardiomiopatía de estrés recuperada, TEV provocado (1er episodio, > 3 meses atrás), válvula bioprotésica hace > 3 meses)



Cuándo reiniciar AC

A.- Factores reversibles que pudieron contribuir al sangrado:

- INR elevado (antivK)
- IR (ACOD)
- Interacciones (med, alimentos, alcohol)

Modifiable bleeding risk factors

Hypertension/elevated SBP

INR control (target 2.0-3.0)^a; target TTR \geq 65%

Concomitant APTs and NSAIDs

Excessive alcohol intake

Nonadherence to OAC/APT

Avoidance of hazardous hobbies/occupations

Avoidance of bridging therapy with OAC

Appropriate choice of OAC and correct dose^b

Potentially modifiable bleeding risk factors

Extreme frailty \pm excessive falls risk^c

VKA management strategy^d

Anemia

Reduced platelet count or function

Renal impairment (CrCl $>$ 30 mL/min)



Indication

Patient Characteristics

Mechanical valve prosthesis

- Mechanical valve + additional thrombotic considerations: AF, CHF, prior stroke/TIA
- Caged-ball or tilting disc aortic valve prosthesis
- Stroke/TIA within 6 months

AF

- AF with CHADS₂ score ≥ 4 (or CHA₂DS₂-VASc score ≥ 6) (84)
- Stroke/TIA within 3 months
- Stroke risk $\geq 10\%$ per year
- Rheumatic valve disease or mitral stenosis

VTE

- VTE within 3 months
- History of unprovoked or recurrent VTE
- Active cancer and history of cancer-associated VTE

Prior thromboembolism with interruption of anticoagulation

Left ventricular or left atrial thrombus

Left ventricular assist device (LVAD)

↑ Riesgo tromboembólico → → AC

Inmediatamente:

- Paciente estable
- Hemostasia controlada

AF = atrial fibrillation; CHF = congestive heart failure; TIA = transient ischemic attack; VTE = venous thromboembolism.



Riesgo de resangrado moderado-elevado y trombótico elevado

- HNF perfusión iv: ↓ $t_{1/2}$, reversión rápida por protamina, inicio 1-3 días post-evento (la mayoría de casos)
- HNF o HBPM, Di profilaxis hasta alcanzar D terapéuticas

Ambos riesgos muy elevados: alternativa no farmacológica



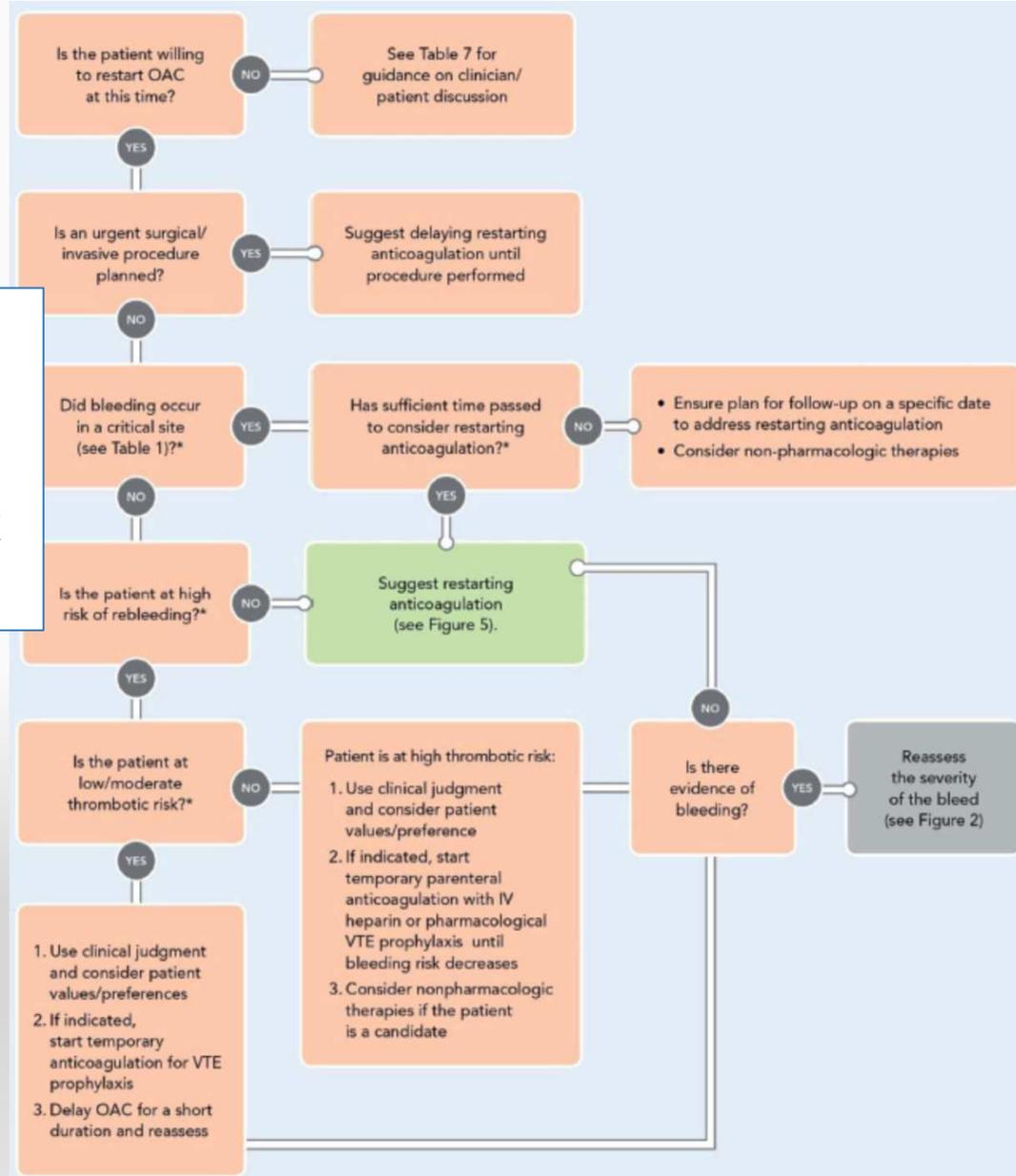
Cuándo retrasar reinicio de ACODs

B.- Características del sangrado:

- Origen no identificado
- Localización crítica
- Previsión de procedimiento invasivo/Qx
- Sangrado espontáneo

C.- Riesgo tromboembólico vs sangrado: ↑ riesgo de sangrado

PREFERENCIAS DEL PACIENTE



Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Sigrun Halvorsen, Robert F. Storey, Bianca Rocca, Dirk Sibbing, Jurrien ten Berg, Erik Lerkevang Grove, Thomas W. Weis, Jean-Philippe Collet, Felicità Andreotti, Dietrich C. Gullba, ... Show more

Table 1 Consensus definitions of thrombotic risk categories

Risk category	Risk of athero-thrombotic events (stable CAD, ACS or after PCI)	Risk of cardio-embolic events (AF or mechanical valves)
Very high	ACS or PCI with newer generation DES <8 days BVS <30 days	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc >=6 Mechanical mitral valves Cardiac assist devices.
High	ACS or PCI with newer generation DES 8–30 days ago. BVS 1–12 months ago	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 4–5 Mechanical aortic valves (bileaflet)
Moderate	ACS or PCI with newer generation DES 1–12 months ago	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 2–3
Low-to-moderate	Stable CAD (>12 months after ACS or PCI with newer generation DES), but complex cases (left main, bifurcations, recurrent ACS)	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 (male) or 2 (female)
Low	Stable CAD (>12 months after ACS or PCI with newer generation DES) without additional risk factors	AF with CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 (male) or 1 (female)

ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; BVS, biovascular scaffolds; CAD, coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc, Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points)—Vascular disease, Age 65–74, Sex category; DES, drug eluting stent; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 2 Consensus definitions of recurrent bleeding risk categories

Risk category	Bleeding source and severity	Clinical setting	factors for bleeding
Very high	Intracranial bleeding where no treatment is possible or effective. Life-threatening extracranial bleeding where the source is either not identified or identified but not treated effectively.	No precipitating or reversible factor identified (e.g. trauma, invasive procedure, hypertension, drug overdosing) Cessation of antithrombotic therapy discouraged because of very high-thrombotic risk, e.g. mechanical heart valve	HAS-BLED ≥ 5
High	Major extracranial bleeding where the source is identified but not treated effectively.	No reversible factor identified. Cessation of antithrombotic therapy discouraged because of very high thrombotic risk.	HAS-BLED 3–4
Moderate	Intracranial bleeding where cause of bleeding and relevant risk factors have been treated. Extracranial major bleeding where the source has been identified and treated effectively.		HAS-BLED = 2
Low-to-moderate	Extracranial minor bleeding	Bleeding caused by antithrombotic drugs which can be discontinued	HAS BLED = 1
Low	Extracranial minimal bleeding	Bleeding caused by antithrombotic drugs which can be discontinued	HAS BLED = 0

To be in the low-risk category for recurrent bleeding, both bleeding source/severity, clinical setting and patient risk factors for bleeding must be low. To be in the high-risk category, it is sufficient that one variable is high risk.

HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65), Drugs/alcohol concomitantly; PCI, percutaneous coronary intervention



Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Sigum Halvorsen, Robert F. Storey, Bianca Rocca, Dirk Sibbing, Jürrien ten Berg, Erik Lenkeweg, Thomas W. Weis, Jean-Philippe Collet, Felicia Andreotti, Dietrich C. Gubbels, ... Show more
European Heart Journal, Volume 38, Issue 19, 14 May 2017, Pages 1455–1462.



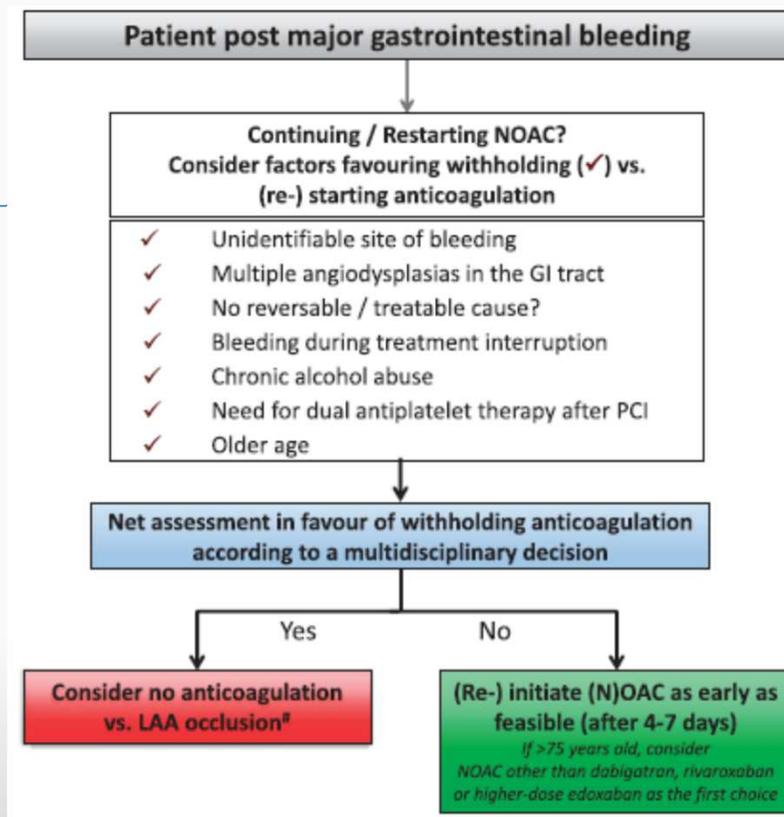
Cuándo reiniciar AC (B)

Sangrado GI, cuando esté controlado (ACO):

- ↓ riesgo TE y de muerte (HR: 0,68 y 0,76)
- ↑ riesgo de sangrado (HR: 1,2 NS)

Chai-Adisaksopha C. Thromb Haemost. 2015;114:819–25.

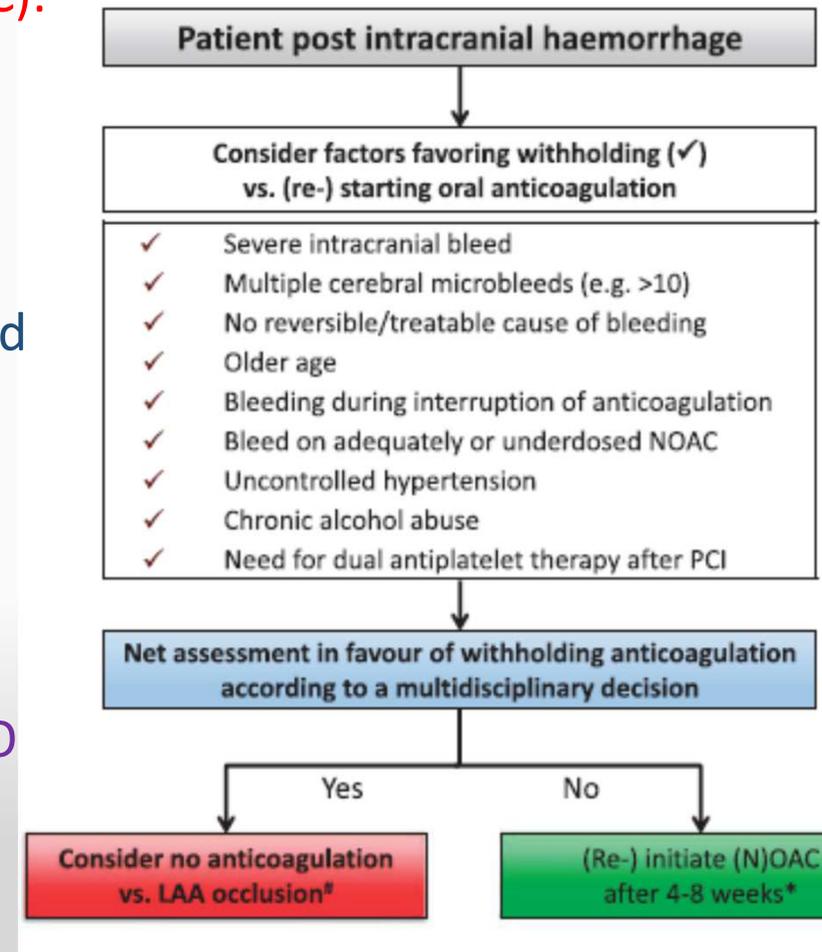
ACC 17: reinicio en 7 días mejora la supervivencia y reduce el riesgo tromboembólico



Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper
Europ Soc of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2016;38(19):1455-1462

HIC (mortalidad 50% y 20% espontáneas relacionadas con AC):

- ACO ↓ trombosis y muerte (50-70%). Reinicio tras un min de 4 semanas, si riesgo TE no muy elevado
- < riesgo de HIC con ACODs, no demostrado la seguridad del cambio de AVK a ACODs.
- si reinicio con ACOD, min D efectiva para prevenc ictus
- *H. Subaracnoidea* con etiología no modificable: **no** ACO
- *Hematoma epidural o subdural*: no traumático con pauta adecuada de ACOD o no ACOD, no reiniciar





Cuándo reiniciar AC (B)

Después de procedimiento invasivo/Qx **no precedido de sangrado** con interrupción /reversión (urgencia, emergencia) de AC:

Bajo riesgo sangrado, en 24 h

Riesgo mayor, 48 – 72 h

NO usar terapia puente para reinicio de antiV_K en FA no valvular: ↑ riesgo de sangrado, no ↓ de TE (en pac con elevado riesgo TE, una vez alc hemostasia)

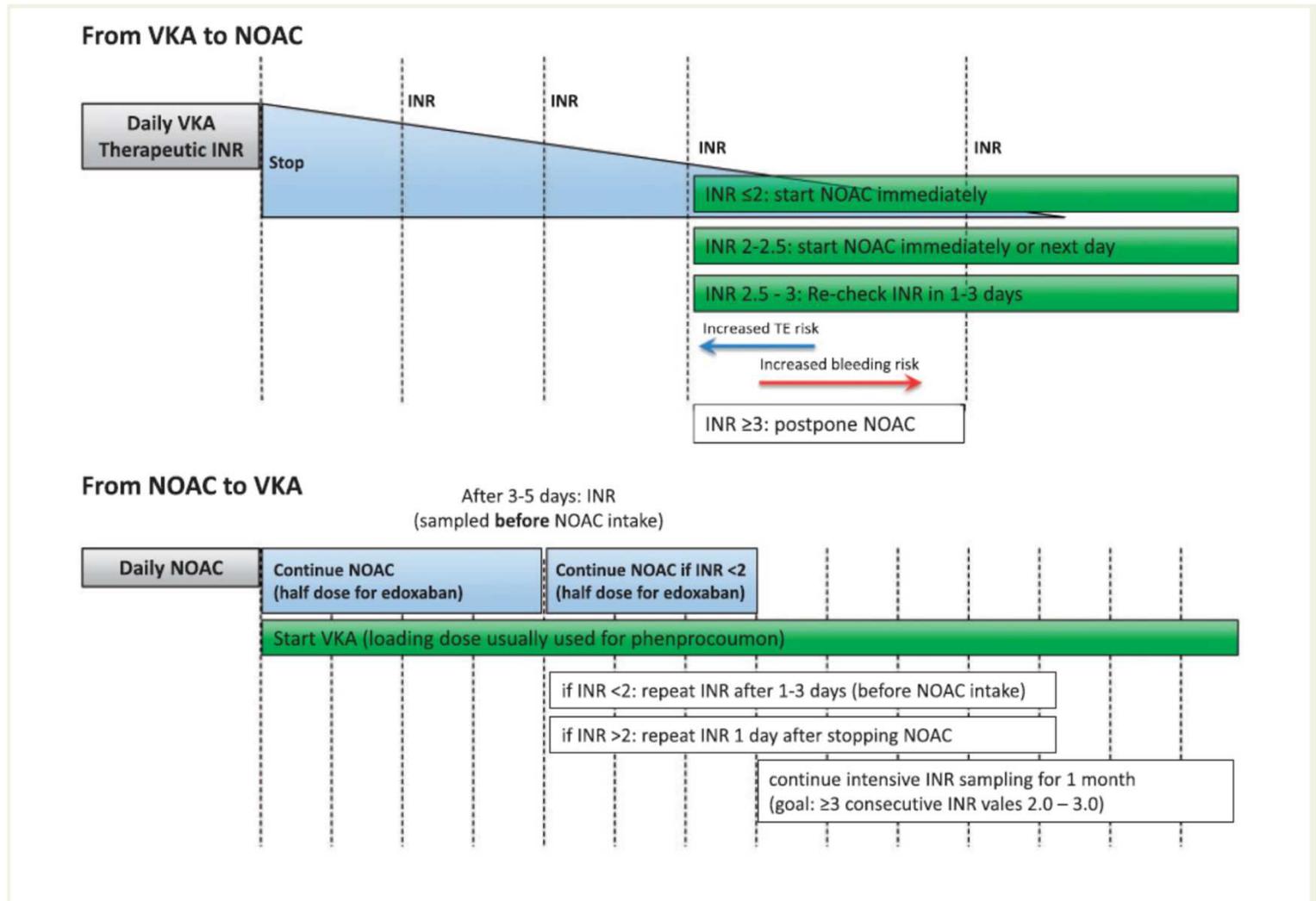
Nunca terapia puente para ACOD postprocedimiento

Si el procedimiento fue para **control de sangrado**, según características (identificado, corregido y hemostasia adecuada)

EHRA 2017



Intercambio ("Switching")



2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF



Intercambio ("Switching")

ACOD a HNF o HBPM: secuencial (cuando toque la sig admón)

HNF a ACOD: 2 (-4 h) después de la última D de HNF ($t_{1/2}$ 2h)

HBPM a ACODs, inicio en lugar de la próx D de HBPM (precaución en caso de IR, puede prolongarse la eliminación de la HBPM)



Intercambio ("Switching")

Factor	Preferred Anticoagulant	Qualifying Remarks
Cancer	LMWH	More so if: just diagnosed, extensive VTE, metastatic cancer, very symptomatic; vomiting; on cancer chemotherapy.
Parenteral therapy to be avoided	Rivaroxaban; apixaban	VKA, dabigatran, and edoxaban require initial parenteral therapy.
Once daily oral therapy preferred	Rivaroxaban; edoxaban; VKA	
Liver disease and coagulopathy	LMWH	NOACs contraindicated if INR raised because of liver disease; VKA difficult to control and INR may not reflect antithrombotic effect.
Renal disease and creatinine clearance <30 mL/min	VKA	NOACs and LMWH contraindicated with severe renal impairment. Dosing of NOACs with levels of renal impairment differ with the NOAC and among jurisdictions.
Coronary artery disease	VKA, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Coronary artery events appear to occur more often with dabigatran than with VKA. This has not been seen with the other NOACs, and they have demonstrated efficacy for coronary artery disease. Antiplatelet therapy should be avoided if possible in patients on anticoagulants because of increased bleeding.
Dyspepsia or history of GI bleeding	VKA, apixaban	Dabigatran increased dyspepsia. Dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban may be associated with more GI bleeding than VKA.
Poor compliance	VKA	INR monitoring can help to detect problems. However, some patients may be more compliant with a NOAC because it is less complex.
Thrombolytic therapy use	UFH infusion	Greater experience with its use in patients treated with thrombolytic therapy
Reversal agent needed	VKA, UFH	
Pregnancy or pregnancy risk	LMWH	Potential for other agents to cross the placenta
Cost, coverage, licensing	Varies among regions and with individual circumstances	



22-24 Octubre 2018

SANGRADO POR ANTIACOAGULANTES

Ángeles García Martín

mariadelosangeles.garcia.martin@salud.Madrid.org

S. Farmacia HULP



RedFastER  **Hospital Universitario La Paz** 
FARMACIA ASISTENCIAL EN URGENCIAS 