

Manejo de la sobreanticoagulación y el sangrado en pacientes anticoagulados

Fernán Mendoza Beltrán, MD.

Introducción

Los cumarínicos, o antagonistas de la vitamina K, han sido la principal terapia anticoagulante por más de cincuenta años. Sus beneficios fueron definidos por estudios clínicos realizados en prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso, en la prevención del embolismo sistémico en pacientes con válvulas protésicas y fibrilación auricular, para la prevención primaria del infarto agudo del miocardio en pacientes de género masculino de alto riesgo y para la prevención de infarto recurrente, la enfermedad cerebrovascular o la muerte en pacientes con infarto agudo del miocardio (1-3).

Estos medicamentos tienen una ventana terapéutica estrecha y entre pacientes se presenta una considerable variabilidad en respuesta a una dosis determinada, pues hay interacción con fármacos y alimentos; el control del laboratorio puede ser difícil de estandarizar y existen problemas en dosificación como resultado de la no adherencia al tratamiento o por dificultades en la comunicación entre el paciente y el médico (1-3).

El problema inherente a la terapia anticoagulante es el riesgo de hemorragia. La incidencia anual de hemorragia mayor (usualmente definida como hemorragia intracraneal o hemorragia que causa muerte o necesita transfusión u hospitalización), está en el rango de 1,2 y 7 episodios por 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes. En estudios clínicos con poblaciones de pacientes seleccionadas, este rango está ente 0,5 y 4,2 por 100 pacientes.

Los episodios de sangrado menor que no tienen consecuencias ni costos, tienen una incidencia anual de 2 a 24 episodios por 100 pacientes (1-3,16).

Eventos adversos asociados a la sobreanticoagulación

Dentro de estos eventos adversos se encuentran las hemorragias. Fihn y colaboradores (4) propusieron las siguientes tres categorías para clasificar el sangrado: menor (reportado pero no requiere pruebas adicionales, remisión o visitas), mayor (requiere

tratamiento, evaluación médica o por lo menos dos unidades de sangre), que compromete la vida (conduce a paro cardíaco, intervención quirúrgica o angiográfica o secuelas irreversibles) (4).

Otros investigadores dividen los eventos adversos en menores y mayores. Los eventos mayores incluyen sangrados fatales o sangrados que comprometen la vida (intracraneal o retroperitoneal) o sangrados con descenso en la hemoglobina, con necesidad de transfusión de un número determinado de unidades o necesidad de hospitalización (1-4).

Manejo de los niveles de la tasa internacional normalizada no terapéuticos

Las fluctuaciones en los niveles de la Tasa Internacional Normalizada (INR), pueden ocurrir por diferentes razones como: inexactitud en la prueba, cambios en la absorción de la vitamina K o de la warfarina, cambios en el metabolismo, utilización de manera concomitante con otros medicamentos, y cambios en la síntesis o metabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (1-3,16).

El manejo de pacientes con INR fuera del rango terapéutico es controversial porque muchas de las opciones no han sido comparadas en estudios clínicos.

Las intervenciones incluyen: administración de vitamina K1, infusión de plasma fresco, concentrados de protrombina y factor VII activado recombinante (5-7).

La elección del tratamiento se basa en el juicio clínico, el potencial riesgo de sangrado, la presencia de sangrado activo, el tipo y el sitio de sangrado y el nivel de INR.

Si la decisión es usar vitamina K1 debe administrarse una dosis que disminuya rápidamente el INR dentro de niveles seguros pero no en rangos subterapéuticos, ni que se asocie a resistencia una vez que la warfarina es reiniciada y además sin exponer al paciente a un riesgo de anafilaxis. Las dosis altas de vitamina K1 son efectivas pero disminuyen el INR más de lo necesario y producen resistencia a la anticoagulación por una semana o más, cuando se reinicia la warfarina (8-10).

La inyección intravenosa puede asociarse con reacciones anafilácticas, aunque estas reacciones han sido descritas también con otras rutas de administración.

La respuesta a la vitamina K1 por vía subcutánea es menos predecible comparada con la vitamina K1 oral, y sus efectos son más demorados.

Algunos estudios han confirmado que la administración oral es predecible y efectiva y tiene ventajas de seguridad sobre la ruta parenteral (11-14).

Una dosis de 1 a 2,5 mg de vitamina K1 oral, es efectiva cuando el INR está entre 5 y 9 y se requieren dosis de 5 mg con INR mayores a 9.

En situaciones críticas de urgencias que ameritan una manera rápida de revertir la anticoagulación, se puede utilizar infusión intravenosa de 5 a 10 mg de vitamina K en 30 minutos (11-14).

Recomendaciones según la Séptima Conferencia del Colegio Americano de Medicina Torácica sobre la terapia antitrombótica y trombolítica (1)

1. Para pacientes con INR por fuera del rango terapéutico pero menor de 5 y con sangrado no significativo, se debe bajar la dosis u omitir una dosis, monitorizar con más frecuencia el INR y reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR esté en un nivel terapéutico (Grado 2 C).

2. Para pacientes con INR ≥ 5 pero menor a 9 y sangrado no significativo, se debe omitir una o dos dosis, monitorizar el INR de manera frecuente y reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR está en un nivel terapéutico. Otra alternativa es omitir una dosis y administrar vitamina K1 (1 a 2,5 mg) vía oral, principalmente, si el paciente tiene riesgo alto de sangrado. Si es necesario revertir de manera rápida porque el paciente requiere cirugía urgente, vitamina K1 (≤ 5 mg) vía oral con la posibilidad de reducir el INR en 24 horas. Si el INR está aún alto, se deben adicionar 2 mg de vitamina K1 vía oral (Grado 2C).

3. Para pacientes con $\text{INR} \geq 9$ y sangrado no significativo, se debe retirar la warfarina y administrar una dosis alta de vitamina K1 (5 a 10 mg) vía oral, con la posibilidad de reducir el INR en 24 a 48 horas. Si es necesario, se monitoriza el INR de manera frecuente y se usa vitamina K1 adicional. Se debe reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR esté en niveles terapéuticos (Grado 2C).

4. En pacientes con sangrado serio y niveles elevados de INR, se recomienda suspender warfarina y dar vitamina K1 (10 mg) en infusión intravenosa lenta con plasma fresco. El concentrado de protrombina o el factor VII activado recombinante, son útiles de acuerdo con la urgencia de la situación. La vitamina K1 puede repetirse cada 12 horas (Grado 1C).

5. En pacientes con sangrados que comprometen la vida y niveles elevados de INR, se recomienda suspender warfarina y administrar concentrado de protrombina o factor VII activado recombinante o plasma fresco, suplementado con 10 mg de vitamina K1 en infusión intravenosa lenta. Se debe repetir la dosis si es necesario dependiendo del INR (Grado 1C).

6. En pacientes con INR elevados de manera leve o moderados sin sangrado mayor, se sugiere que cuando se suministra vitamina K se haga por vía oral más que por vía subcutánea (Grado 1 A).

Hay que tener en cuenta que en casos de sobreanticoagulación con sangrado mayor, la admi-

nistración de vitamina K1 no debe ser la primera ni la única conducta ya que su efecto máximo ocurre después de 12 a 24 horas (16).

En esta situación, se recomienda utilizar plasma o concentrado del complejo de protrombina. Los pasos a seguir para calcular el volumen de plasma (en mililitros) o la dosis de concentrado del complejo protrombina son los siguientes (16):

Primer paso

Decidir la meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica (Tabla 1).

Segundo paso

Convertir el INR a complejo de protrombina (expresado como un porcentaje de plasma normal (Tabla 2).

Tercer paso

Calcular la dosis

Fórmula para calcular la dosis (nivel blanco como porcentaje-nivel presente como porcentaje) X peso corporal en kg = mL de plasma o unidades internacionales (UI) de concentrado complejo-protrombina.

Ejemplo: un paciente con embolismo pulmonar hace tres meses, ahora tiene sangrado intestinal mayor, INR actual = 7,5. Meta de INR = 1,5

Peso corporal = 80 kg

$(40 - 5) \times 80 =$ dosis de 2.800 mL de plasma o 2.800 UI de concentrado de complejo – protrombina.

Tabla 1

META EN EL NIVEL DE INR DE ACUERDO CON LA SITUACIÓN CLÍNICA

SITUACIÓN CLÍNICA	INR BLANCO
Sangrado moderado con alto riesgo de trombosis	2,0 - 2,1
Sangrado serio, moderado riesgo de trombosis	1,5
Sangrado serio que compromete la vida, bajo riesgo de trombosis	1,0

Tabla 2	CONVERSIÓN DE INR A COMPLEJO DE PROTROMBINA (EXPRESADO COMO % DE PLASMA NORMAL)	
	INR	% APROXIMADO
Sobreanticoagulación	> 5	5
	4,0 - 4,9	10
Rango terapéutico	2,6 - 3,2	15
	2,2 - 2,5	20
	1,9 - 2,1	25
Rango subterapéutico	1,7 - 1,8	30
	1,4 - 1,6	40
Reversión completa a la normalidad	1,0	100

Los factores de riesgo para eventos adversos como sangrado son (1, 2):

- a. Intensidad óptima del tratamiento: se sabe que el rango óptimo no es el mismo para todas las indicaciones y que el método utilizado para monitorizar debe estar bien estandarizado en laboratorios de alta calidad.
- b. Características del paciente: historia de sangrado, comorbilidades como falla renal, anemia, hipertensión y edad entre otras.
- c. Tiempo de tratamiento.
- d. Medicamentos concomitantes.

El manejo a largo plazo de pacientes con sangrado recurrente o no explicado pero que requieren seguir con protección contra embolismo sistémico (válvulas protésicas), es problemático y difícil (1, 2, 16).

Se pueden considerar las siguientes opciones: identificar y revertir las causas del sangrado y examinar la posibilidad de disminuir la intensidad de la anticoagulación.

Los esfuerzos deben dirigirse para tratar la causa del sangrado (ejemplo: terapia antiulcerosa agresiva, que es una condición potencialmente reversible).

Como se comentó, el riesgo de sangrado se relaciona con la intensidad del efecto anticoagulante. Por lo tanto, en pacientes que continúan sangrando, el INR debe mantenerse en un límite inferior del rango terapéutico.

La decisión de disminuir la intensidad de la terapia para evitar el sangrado debe discutirse con el paciente, entendiendo y balanceando los riesgos de trombosis con los riesgos de sangrado.

Cuando ocurre sangrado, especialmente del aparato gastrointestinal o urinario, debe considerarse la presencia de lesiones ocultas, dentro de las cuales se deben descartar lesiones malignas. Un sangrado con INR dentro del rango terapéutico puede aumentar la sospecha de cáncer u otros procesos patológicos en el sitio de sangrado y puede requerir una disminución temporal, con un INR meta de aproximadamente 1,5 (16).

Cómo revertir los efectos anticoagulantes de la heparina

El tratamiento de un sangrado clínicamente severo durante la utilización de heparina incluye suspender la heparina, utilizar terapia anti-heparina, instaurar tratamiento de soporte y hacer terapia transfusional.

El efecto de la heparina no fraccionada puede ser antagonizado de manera rápida con un bolo intravenoso de protamina. La protamina es una proteína básica derivada del esperma del pescado que se liga a la heparina formando una sal estable (1, 2, 15, 17).

Un miligramo de protamina neutraliza 100 unidades de heparina no fraccionada. Por lo tanto, el paciente que

sangra inmediatamente después de administrar 5.000 unidades en bolo de heparina no fraccionada requerirá la administración de 50 mg de protamina (15, 17).

Cuando la heparina no fraccionada se da en infusión intravenosa, sólo se incluye en el cálculo de la dosis la heparina administrada durante las horas precedentes. Esta explicación se basa en la corta vida media de la heparina no fraccionada intravenosa (aproximadamente 60 segundos). Por tanto, un paciente que recibió infusión de 1.250 unidades/hora de heparina no fraccionada intravenosa, requerirá aproximadamente 30 mg de protamina (15, 17).

La neutralización de la dosis subcutánea de heparina no fraccionada puede requerir una infusión prolongada de protamina. El TPT a puede usarse para evaluar la efectividad de la terapia anti-heparina.

El riesgo de reacciones adversas severas como hipotensión y bradicardia, puede minimizarse con la administración de protamina de manera lenta (un tiempo mayor de 1 a 3 minutos).

Los pacientes que han recibido insulina que contiene protamina, les han realizado vasectomía o tienen una alta sensibilidad al pescado, presentan alto riesgo de desarrollar anticuerpos anti-protamina y experimentar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis (15, 17).

Los pacientes con alto riesgo de alergia a la protamina pueden ser tratados con corticoides y antihistamínicos.

Se han usado otros métodos para neutralizar los efectos de la heparina no fraccionada. Éstos incluyen hexadimetrina, heparinasa (neutralase), remoción de heparina extracorpórea, PF4 (factor plaquetario 4) y variantes de protamina sintética. Esas terapias no están disponibles en la actualidad (15, 18-23).

Revertir los efectos antitrombóticos de las heparinas de bajo peso molecular

No hay un método probado para neutralizar las heparinas de bajo peso molecular. Estudios en animales *in vitro* han demostrado que la protamina neutraliza la actividad anti-trombótica de las heparinas de bajo peso

molecular. Sin embargo, parece que la protamina sólo neutraliza aproximadamente el 60% de la actividad del anti-factor Xa este tipo de heparinas (15, 24).

La interacción entre protamina y heparina está influenciada por el peso molecular de la segunda; el significado clínico de la completa neutralización anti-factor Xa de las heparinas de bajo peso molecular por protamina no es del todo claro.

No hay estudios en humanos que demuestren o refuten el efecto benéfico de la protamina sobre el sangrado relacionado al uso de heparinas de bajo peso molecular.

Recientemente, se han publicado estudios con animales y reportes de casos con factor VII activado, variantes de protamina sintética y con adenosina trifosfato con la ventaja de ser menos tóxicas que la protamina (15, 17).

Los anteriores agentes no están disponibles para uso clínico.

Recomendación

El siguiente procedimiento se recomienda en situaciones clínicas en las cuales el efecto anti-trombótico de las heparinas de bajo peso molecular requiere neutralización (15).

Si las heparinas de bajo peso molecular fueron administradas dentro de 8 horas, la protamina puede ser dada en una dosis de 1 mg por 100 unidades anti-factor Xa de heparinas de bajo peso molecular (1 mg de enoxaparina es aproximadamente igual a 100 unidades anti-factor Xa).

Se puede administrar una segunda dosis de 0,5 mg de protamina por 100 unidades anti-factor Xa si el sangrado continúa. Se necesitarán pequeñas dosis si la heparinas de bajo peso molecular fue inyectada en un tiempo mayor a 8 horas antes del evento que requiere neutralización (15).

Bibliografía

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204S-233S.

2. Levine MN, Raskob G, Beyth R, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
3. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
4. Fihn SD, Mc Donnell M, Martin D, et al. Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520.
5. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-480.
6. Nitu IC, Perry DJ, Lee CA. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 363-367.
7. Deveras RAE, Kessler GM. Reversal of warfarin - induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VII a concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137:884-888.
8. Crowther MA, Julian J, McCarty D et al. Treatment of warfarin -associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1551-1553.
9. Shetty HG, Backhouse G, Bentley OP et al. Effective reversal of warfarin - induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67: 13-15.
10. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 175-183.
11. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin associated coagulopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 251-254.
12. Weibert RE, Le DT, Kayser SR, et al. Correction of excessive anticoagulation with low dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997; 125: 959-962.
13. Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2136-2140.
14. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001; 115: 145-149.
15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low - molecular - weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
16. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-83.
17. Hirsh J, Anand S, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2294-301.
18. Cooney A, Mann TJ. Recent experiences with hexadimethrine bypass. *Anesth Intensive Care* 1999; 27: 298-300.
19. Kikura M, Lee MK, Levy JH. Heparin neutralization with methylene blue, hexadimethrine or vancomycin after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1996; 83: 223-227.
20. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al. In vitro reversal of heparin effect with heparinase: evaluation with whole blood prothrombin time and activated partial thromboplastin time in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 79: 670-674.
21. Dehmer GJ, Fisher M, Tate DA, et al. Reversal of heparin anticoagulation by recombinant platelet factor 4 in humans. *Circulation* 1995; 91: 2188-2194.
22. Tao W, Deyo DJ, Brunston RL Jr, et al. Extracorporeal heparin absorption following cardiopulmonary bypass with a heparin removal device: an alternative to protamina. *Crit Care Med* 1998; 26: 1096-1102.
23. Hulin MS, Wakefield TW, Andrews PC, et al. A novel protamina variant reversal of heparin anticoagulation in human blood in vitro. *J Vasc Surg* 1997; 26: 1043-1048.
24. Woltz M, Weltermann A, Nieszpaur, Los M, et al. Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. *Thromb Haemost* 1995; 73: 493-443.