

REVISIÓN

Hemorragias en pacientes anticoagulados: utilidad real de los antidotos y modo de actuación con los nuevos anticoagulantes orales

MIQUEL SÁNCHEZ¹, GINÉS ESCOLAR², JOAN CARLES REVERTER²

¹Área de Urgencias, ²Servicio de Hemoterapia y Hemostasia (CDB), Hospital Clínic, Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Sánchez
Director Urgencias
Hospital Clínic
C/Villarroel, 170
08036 Barcelona, España
E-mail: msanchez@clinic.ub.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

11-1-2013

FECHA DE ACEPTACIÓN:

14-8-2013

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Una de las complicaciones más temidas de los anticoagulantes son las hemorragias. Aunque en muchas ocasiones la suspensión de la anticoagulación y medidas de soporte es suficiente, en otras ocasiones exigen un tratamiento más específico. Clásicamente se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención a largo plazo de las complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, éstos presentan numerosas limitaciones que complican su manejo clínico. Los nuevos anticoagulantes orales, además de tener una eficacia al menos similar a los AVK con una menor incidencia de hemorragias intracraneales, no necesitan controles rutinarios de la coagulación y se pautan a dosis fijas. Sin embargo, no están exentos de presentar complicaciones hemorrágicas. Con la única diferencia de que los AVK tienen un antidoto específico, el manejo de las hemorragias con los nuevos anticoagulantes orales es muy similar al de la hemorragia asociada a los AVK. [Emergencias 2013;25:482-490]

Palabras clave: Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban. Anticoagulantes orales. Hemorragia. Tratamiento. Antagonistas de la vitamina K.

Introducción

Hasta la reciente aparición de los nuevos anticoagulantes orales, el único tratamiento anticoagulante oral disponible eran los antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina)¹. Aunque eficaces, tienen numerosas desventajas. En primer lugar, tienen una estrecha ventana terapéutica, por debajo de la cual se expone al paciente a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, y por encima de la cual el riesgo de hemorragias aumenta de forma exponencial². Además, los AVK tienen numerosas interacciones con otros fármacos y alimentos, y la respuesta anticoagulante es impredecible. Esto hace que sea necesario realizar controles periódicos de anticoagulación, así como ajustes frecuentes de dosis para mantener al paciente en un rango terapéutico entre 2,0 y 3,0 de INR (*International Normalized Ratio*)³. Asimismo, los AVK tienen un comienzo y final de acción lentos, lo que obliga a emplear terapia puente ante cualquier intervención, generalmente con heparinas de bajo peso molecular⁴. Los nuevos anticoagulantes orales aportan una solución práctica a muchos de

los problemas planteados en el manejo de los AVK. En contraposición con el tratamiento anticoagulante clásico, los nuevos anticoagulantes orales tienen una cinética y actividad anticoagulante predecible, sin interacciones con los alimentos y escasas interacciones con otros fármacos, lo que hace que no sea necesaria la realización de controles rutinarios de la coagulación, y que se puedan emplear a dosis fijas. Asimismo, tienen un inicio y final de acción rápidos, y no es necesario el empleo de terapia puente con las heparinas⁵. Además, los diferentes ensayos clínicos han demostrado que poseen una eficacia igual o incluso superior a los AVK, y que son más seguros⁶⁻⁸.

En la actualidad existen 3 nuevos anticoagulantes orales comercializados: dabigatran, rivaroxaban y apixaban. En el momento de editar este artículo, dabigatran está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de remplazo total de cadera o rodilla, así como en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo (antecedentes de ictus, ataque isquémico

transitorio o embolia sistémica, fracción de eyección ventricular izquierda inferior a 40%, insuficiencia cardíaca sintomática, edad igual o superior a 75 años o igual o superior a 65 años asociada a diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión)⁹. Rivaroxaban tiene aprobada la indicación para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de remplazo de cadera o rodilla, para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de recurrencias, y para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo (antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio, edad igual o superior a 75 años, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus)¹⁰. Finalmente, apixaban está indicado en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía electiva de remplazo de cadera o rodilla, así como para la prevención del ictus en los pacientes con FA no valvular, si bien con respecto a esta última indicación está pendiente del precio de comercialización en España^{11,12}.

Aunque los nuevos anticoagulantes han demostrado ser más seguros que los AVK, principalmente en la reducción del riesgo de hemorragias intracraneales, no están exentos de presentar complicaciones hemorrágicas⁶⁻⁸. Uno de los grandes argumentos utilizados en contra de la utilización de estos fármacos es la falta de un antídoto específico capaz de revertir rápidamente los efectos anticoagulantes en caso de presentar el paciente una hemorragia grave, mientras que los AVK cuentan con la vitamina K como antídoto de sus efectos anticoagulantes. Teniendo en cuenta que se prevé un incremento en el uso de los nuevos anticoagulantes orales, es importante conocer en profundidad las particularidades en el manejo de las hemorragias en pacientes anticoagulados con los fármacos clásicos y nuevos, en busca de vías comunes de actuación para optimizar su tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas de los antagonistas de la vitamina K

Los AVK inhiben los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K II, VII, IX, y X y también las proteínas anticoagulantes C y S. En consecuencia, uno de los principales objetivos en el manejo de las hemorragias relacionadas con estos fármacos será incrementar la concentración de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K¹³.

La warfarina es absorbida completamente tras su administración oral, y alcanza la concentración máxima a las 4 horas. La eliminación de la warfarina se realiza casi por completo al ser metabolizada, y sólo en una pequeña proporción es excretada sin modificación en la orina y en la bilis. El metabolismo ocurre principalmente en el hígado vía citocromo P450, fundamentalmente mediante la isoenzima CYP2C9. La vida media varía entre 20 y 60 horas (media de 40 horas), por lo que la duración de su efecto se sitúa entre 2 y 5 días. El acenocumarol es absorbido rápidamente por vía oral, y alcanza la concentración máxima tras 1-3 horas de la ingesta. Es extensamente metabolizado, principalmente por el citocromo P4502C9, aunque también por el CYP1A2 y CYP2C19. La vida media del acenocumarol es de 8-11 horas. Sin embargo, el acenocumarol prolonga el INR en aproximadamente 36-72 horas dependiendo de la dosis inicial. Igualmente, el valor de INR se normaliza en pocos días tras la suspensión del acenocumarol. Las interacciones con los AVK son frecuentes, lo que interfiere de una manera importante con el control del INR. También la edad juega un papel importante, ya que los ancianos pueden presentar una respuesta exagerada a la warfarina. Todo esto hace que la monitorización del INR tenga que ser más frecuente al comenzar, finalizar o cambiar la dosis de la medicación concomitante^{14,15}.

Manejo de la hemorragias con los antagonistas de la vitamina K

Como es común a todos los tratamientos anticoagulantes, los AVK tienen un riesgo inherente de sangrado. En consecuencia, es fundamental conocer cómo actuar ante esta situación. Una ventaja teórica de los AVK con respecto a otros anticoagulantes es que los AVK tienen un antídoto específico, la vitamina K. Desafortunadamente, el mecanismo de acción de la vitamina K es lento, de tal forma que se ha demostrado que cuando se administra de manera intravenosa, existe un inicio en la normalización del INR a partir de las 6 horas de su administración, aunque el efecto completo puede tardar 24 horas o más en obtenerse, incluso a altas dosis, dependiendo de los valores de partida del INR¹⁴. La vitamina K administrada por vía oral es aún más lenta. Por otra parte, no se recomienda el empleo de la vitamina K por vía intramuscular o subcutánea, ya que la respuesta es impredecible y en algunos casos hasta más lenta. Además, la inyección intramuscular puede causar un hematoma. La administración oral de la vitamina K es la forma de elección

cuando no sea necesaria una reversión rápida del efecto anticoagulante de los AVK, como en el caso de la detección en un paciente asintomático de un valor INR por encima de 5. En caso de urgencia, cuando existe una hemorragia, el empleo únicamente de la vitamina K es insuficiente^{13,14,16-18}.

Dado que la reversión de la anticoagulación por la vitamina K es lenta, si se necesita revertir de manera rápida el efecto de los AVK se puede emplear bien plasma fresco congelado (PFC) o concentrados de complejo protrombínico (CCP)¹³. Los CCP son capaces de normalizar la coagulación en un corto periodo de tiempo, y existen algunos autores que consideran que se toleran mejor que el PFC. Sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan comparado los diferentes tratamientos que reviertan los efectos de los AVK. En un estudio publicado recientemente en el que se analizó de manera prospectiva el uso de CCP en pacientes con sangrado relacionado con el uso de AVK, los resultados indicaron que el manejo de estos pacientes debía mejorarse, en especial en lo que respecta a la dosis de CCP, la monitorización del INR o la administración de vitamina K. Asimismo, también se observó que no había diferencias en los valores de INR tras la infusión del CCP en aquellos pacientes que recibieron vitamina K en comparación con aquellos que no la recibieron, independientemente del momento en el que se midiera el INR¹⁹.

Como en toda hemorragia, es fundamental valorar la situación hemodinámica del paciente, así como la gravedad del sangrado. Si la hemorragia es significativa, puede ser necesaria la administración de sueroterapia o incluso la transfusión de concentrados de hemáties. Para el cese de la hemorragia se realizará compresión mecánica o intervención quirúrgica según los casos. Asimismo, se interrumpirá el tratamiento con AVK, y se administrará vitamina K iv (5-10 mg) y se valorará la administración de CCP y/o PFC. En caso de que se sospeche sobredosis, si el paciente está consciente y orientado, y nos hallamos en las primeras 2 horas tras la ingesta del fármaco, se puede considerar el empleo de carbón activado^{13,14}.

Propiedades farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales

Las propiedades farmacológicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes han sido revisadas exhaustivamente²⁰. Dabigatran etexilato es un profármaco que no tiene actividad farmacológica por sí mismo, pero que tras su ingesta se absorbe de manera rápida tanto

en el estómago como en el intestino, y tras su hidrólisis en el plasma y en el hígado se transforma en dabigatran, la forma activa con actividad anticoagulante^{9,21-25}. Dabigatran inhibe de manera competitiva y reversible la trombina libre y la unida al coágulo, así como la actividad plaquetaria inducida por la trombina. La biodisponibilidad de dabigatran es baja, alrededor del 6,5% y el tiempo hasta lograr la concentración máxima en sangre de 0,5-2 horas. La vida media de eliminación en voluntarios sanos es de 12-14 horas, pero aumenta con el empeoramiento de la función renal. Como la unión a las proteínas plasmáticas es baja, se trata de un fármaco dializable. Es importante destacar que su principal vía de eliminación es la urinaria (85%) (Tabla 1)^{9,21-25}. En la posología de dabigatran es fundamental tener en cuenta la función renal. Así por ejemplo, en el caso de la FA no valvular, mientras que no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con un aclaramiento renal entre 50 y 80 ml/min y se recomienda la dosis de 150 mg 2 veces al día, en sujetos con un aclaramiento entre 30 y 50 ml/min, si bien la dosis inicial recomendada es la de 150 mg 2 veces al día, debería reducirse a 110 mg 2 veces al día si existiese un riesgo incrementado de sangrado. Además, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica. Finalmente, en aquellos sujetos con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min dabigatran está contraindicado⁹.

Rivaroxaban es un inhibidor oral directo y altamente selectivo del factor Xa. La biodisponibilidad es del 80-100% para rivaroxaban 10 mg, y es independiente de la ingesta, pero para la dosis de 20 mg es del 66%. Con los alimentos se incrementa un 39%, por lo que las dosis de 15 y 20 mg se deben tomar con alimentos. La absorción es rápida, y las concentraciones máximas se alcanzan de 2 a 4 horas tras la ingesta del fármaco. Rivaroxaban presenta una unión a las proteínas plasmáticas elevada (92-95%), por lo que no es dializable. Aproximadamente dos tercios de rivaroxaban sufren degradación metabólica (la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal), y un tercio es directamente excretado por vía renal. Rivaroxaban se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, el CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. Asimismo, es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp. La vida media de eliminación es de 5-9 horas en jóvenes, y de 11-13 horas en los sujetos de edad avanzada (Tabla 1)^{10,21,26,27}. La dosis de rivaroxaban debe ajustarse a 15 mg al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de crea-

Tabla 1. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales⁹⁻¹¹

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor directo de trombina. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición directa del factor Xa. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición directa del factor Xa.
Biodisponibilidad oral	<ul style="list-style-type: none"> 6,5%. 	<ul style="list-style-type: none"> 80-100% para rivaroxaban 10 mg, independientemente de la ingesta. 66% para rivaroxaban 20 mg. Con los alimentos se incrementa un 39%. 	<ul style="list-style-type: none"> Aproximadamente del 50%.
Concentración máxima (Cmax)	<ul style="list-style-type: none"> 0,5-2 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> 2-4 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 horas.
Unión a proteínas plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> 34-35%. 	<ul style="list-style-type: none"> 92-95%. 	<ul style="list-style-type: none"> 87%.
Metabolismo y eliminación	<ul style="list-style-type: none"> Se elimina principalmente por vía urinaria (85%); la excreción es fecal del 6%. 	<ul style="list-style-type: none"> Alrededor de 2/3 sufre degradación metabólica y 1/3 es directamente excretado vía renal. Se metaboliza a través del CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Asimismo, es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recuperó aproximadamente el 25% de la dosis como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal constituye el 27% del aclaramiento total. Se metaboliza fundamentalmente por el CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Asimismo, es sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp.
Interacciones relevantes	<ul style="list-style-type: none"> No inhibe/induce las principales isoenzimas del citocromo P450. Inhibidores potentes de las P-gp (amiodarona, verapamilo, quinidina) aumentan la concentración de dabigatran: ser cautos en su coadministración (si el paciente toma verapamilo la dosis de dabigatran debe ser 110 mg/12 h). Los inductores potentes de la P-gp (carbameceptina, fenitoína o rifampicina) deberían evitarse. Contraindicado el tratamiento concomitante con ketoconazol, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus. No coadministrar con dronedarona. 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda el uso concomitante de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp (antimicóticos azólicos o los inhibidores de la proteasa). Se recomienda precaución con los inductores potentes del CYP3A4 (carbameceptina, fenitoína, fenobarbital, o rifampicina). 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda el uso concomitante de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp (antimicóticos azólicos o los inhibidores de la proteasa). Se recomienda precaución con los inductores potentes del CYP3A4 (carbameceptina, fenitoína, fenobarbital o rifampicina).
Vida media de eliminación	<ul style="list-style-type: none"> 12-14 horas (voluntarios sanos). ClCr ≥ 80 ml/min: 13,4 horas. ClCr ≥ 50-80 ml/min: 15,3 horas. ClCr ≥ 30-50 ml/min: 18,4 horas. ClCr < 30 ml/min: 27,2 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> 5-9 horas (jóvenes). 11-13 horas (edad avanzada). 	<ul style="list-style-type: none"> 12 horas.

tinina de 30 a 49 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) cuando se utiliza para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular. No se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior 15 ml/min¹⁰.

Apixaban es un inhibidor oral, directo y selectivo del factor Xa. Apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. La biodisponibilidad de apixaban es del 50%, y las concentraciones máximas se alcanzan a las 3-4 horas de la ingesta del fármaco. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada (87%), por lo que tampoco es dializable. La excreción renal de

apixaban constituye el 27% del aclaramiento total. La vida media de eliminación de apixaban es de unas 12 horas. Apixaban se metaboliza fundamentalmente por el CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Además, es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y Bcrp (Tabla 1)^{11,28-30}. Los ensayos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan, por lo que apixaban debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Apixaban no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Nuevos anticoagulantes orales y pruebas de coagulación

Como ya se ha comentado anteriormente, mientras que con los AVK es necesario monitorizar su actividad anticoagulante mediante el INR, debido a la cinética predecible de los nuevos anticoagulantes, no es necesario monitorizar su actividad de manera rutinaria. Sin embargo, en algunas circunstancias como en caso de sobredosis, accidental o voluntaria, cuando exista un sangrado activo, o cuando haya necesidad de intervención quirúrgica urgente, podría ser útil la monitorización de la actividad anticoagulante de estos nuevos fármacos^{1,31-34}. También podría ser útil la monitorización para conocer si el paciente está tomando la medicación, si existen complicaciones tromboembólicas, para la evaluación de efectos adversos o de posibles interacciones con otros fármacos³⁴.

A la hora de interpretar de manera correcta los resultados de las pruebas de coagulación, es fundamental conocer las características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes. En todos ellos el tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas es corto, y globalmente la vida media se sitúa entre las 9-12 horas, si bien en el caso de dabigatran ésta es muy dependiente de la función renal⁹⁻¹¹. Por ello es importante conocer la función renal, la dosis del anticoagulante oral suministrada, la hora en la que se tomó la última dosis y la medicación concomitante³⁴.

Dabigatran prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y mínimamente el tiempo de protrombina (TP). A concentraciones terapéuticas de dabigatran, el TTPA no es una medida sensible de anticoagulación, y sólo proporciona una medida cualitativa, pero no cuantitativa de su actividad anticoagulante. El TP sólo se eleva de manera modesta a concentraciones terapéuticas. En cambio, el tiempo de ecarina (TE), que es una prueba

específica de generación de trombina, proporciona una información más precisa del efecto anticoagulante, ya que es más sensible y exacta que el TTPA, y se afecta de forma dosis-dependiente. Puede servir para distinguir niveles plasmáticos del fármaco. El tiempo de trombina (TT) también es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma, si bien no sirve para monitorizar la dosis. El test del inhibidor de la trombina Hemoclot® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francia), un método de TT diluido, y puede proporcionar información en urgencias acerca de la actividad anticoagulante de dabigatran (Tabla 2)^{1,9,31-35}.

Rivaroxaban prolonga tanto el TTPA como el TP, y no tiene efecto sobre el TT. El TP, medido en segundos, es modificado por rivaroxaban de una manera dosis-dependiente, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas cuando se emplea neoplastin para el análisis. El INR no es útil para monitorizar los efectos de rivaroxaban, ya que sólo está validado para los dicumarínicos. Rivaroxaban modifica la actividad anti-factor Xa. De hecho, la determinación de la actividad anti-Xa mediante métodos cromogénicos con calibradores específicos para rivaroxaban y controles (Technoclone, Hyphen-Biomed, Stago) tiene una mayor sensibilidad y precisión que el TP. Los resultados se expresan en ng/ml de rivaroxaban (Tabla 2)^{1,10, 34,36-39}.

Apixaban, que al igual que rivaroxaban, inhibe de manera directa y selectiva el factor Xa de la coagulación, y también prolonga el TP y el TTPA. Sin embargo, los cambios observados son pequeños y presentan un grado de variabilidad elevado, de tal forma que no se recomiendan para valorar el efecto anticoagulante de apixaban. En cambio, dado que la actividad antifactor Xa tiene una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixaban, el empleo de métodos que emplean sustratos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa, como el ensayo

Tabla 2. Efecto de los nuevos anticoagulantes orales sobre las pruebas de coagulación^{1,9-11,31-39}

Fármaco	Pruebas de coagulación
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonga el TTPA y mínimamente el TP. • TTPA sólo proporciona una medida cualitativa, pero no cuantitativa. • El TE proporciona una información más precisa del efecto anticoagulante (más sensible y exacto que TTPA). • El TT es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma, pero no sirve para monitorizar dosis. • El ensayo del inhibidor de la trombina Hemoclot® puede proporcionar información en urgencias acerca de la actividad anticoagulante.
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonga el TTPA y el TP, y no tiene efecto sobre el TT. • El INR no es útil para monitorizar los efectos de rivaroxaban. • La determinación de la actividad anti-Xa mediante métodos cromogénicos (Technoclone, Hyphen-Biomed, Stago) tiene una mayor sensibilidad y precisión que el TP.
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonga el TP y el TTPA de manera discreta, con un elevado grado de variabilidad. • Métodos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa, como el ensayo cromogénico de Rotachrom Heparin podrían ser útiles en situaciones como sobredosis, hemorragia o cirugía de urgencia.

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: tiempo de protrombina; TE: tiempo de ecarina; TT: tiempo de trombina.

cromogénico de Rotachrom Heparin, podrían ser útiles en ciertas situaciones como sobredosis, hemorragia o cirugía de urgencia (Tabla 2)^{11,34,39}.

Nuevos anticoagulantes orales: ¿cómo se puede revertir su efecto anticoagulante?

Los nuevos anticoagulantes orales no están exentos de presentar complicaciones hemorrágicas. Se ha indicado que la falta de un antídoto específico podría suponer un problema en el manejo de las hemorragias en pacientes que están tomando los nuevos anticoagulantes orales^{13,40,41}. Al respecto, existen algunos ejemplos de fármacos anticoagulantes sin antídoto o con antídotos de efecto parcial, que se utilizan desde hace décadas en nuestro medio sin que hayan supuesto un riesgo añadido a los pacientes. El sulfato de protamina (antídoto específico para la heparina no fraccionada), tiene un efecto parcial o nulo sobre las heparinas de bajo peso molecular, por lo que su utilidad es relativa en el manejo de hemorragias en pacientes tratados con estos fármacos. Fondaparinux es un inhibidor directo del factor X inyectable que se utiliza en nuestro medio como anticoagulante desde hace diez años, y no cuenta con un antídoto específico para revertir sus efectos¹³.

Por otro lado, los nuevos anticoagulantes orales tienen una vida media corta, lo que hace que en la mayoría de los casos de hemorragia, con suspender su administración, observación y tratamiento de soporte sea suficiente. Sólo en las situaciones más graves será necesario el empleo de tratamientos que sean capaces de revertir el efecto anticoagulante de estos fármacos^{13,40}.

El carbón activado oral adsorbe en su superficie, a su paso por el tracto gastrointestinal, fármacos y toxinas, evitando así su absorción a nivel sistémico. Cuando la administración del anticoagulante ha sido reciente, la administración de carbón activado oral podría disminuir su absorción. Sin embargo, dado que con estos fármacos la concentración máxima se alcanza rápidamente, sólo es útil en las primeras horas tras su ingesta. La utilidad del carbón activado sólo se ha demostrado con dabigatran, aunque también se considera una opción útil en el caso de rivaroxaban y apixaban^{9-11,34,41}.

La administración de PFC se ha empleado en el tratamiento de la hemorragia en pacientes que estaban tomando AVK¹³. En un estudio realizado en ratones, la administración de PFC fue capaz de reducir el volumen de hemorragia intracraneal en aquéllos que tomaban dosis altas de dabigatran, pero no en aquellos con dosis bajas. Además, la administración de PFC no fue capaz de reducir la

mortalidad en los ratones⁴². Por otra parte, no se conoce su efecto en pacientes tratados con rivaroxaban o con apixaban^{13,41}. En consecuencia, su uso no se recomienda como tratamiento reversor de los nuevos anticoagulantes orales, si bien sí se recomienda para el tratamiento de la coagulopatía (coagulopatía dilucional, coagulación intravascular diseminada) que se puede desarrollar en procesos hemorrágicos graves^{13,41}.

La información disponible sobre la reversión de los nuevos anticoagulantes orales procede de guías, opiniones y recomendaciones de expertos^{40,41,43,44}. En general, las recomendaciones se basan en estudios en modelos animales de experimentación y en la experiencia de casos aislados^{20,45}. Estudios realizados en animales indican que la administración del factor VII recombinante activado es capaz de revertir de manera eficaz el efecto anticoagulante de dabigatran^{13,46}. Sin embargo, estudios realizados en primates muestran que el factor VII recombinante activado tiene un efecto modesto en la reversión del sangrado con rivaroxaban^{13,47}. La información sobre apixaban es más limitada, aunque parece que el factor VII recombinante activado y el complejo protrombínico podrían tener utilidad⁴⁸. En su ficha técnica se señala que actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban, mientras que en la de rivaroxaban se indica que la experiencia clínica es limitada, y las recomendaciones sobre el factor VIIa están basadas en datos no clínicos, de tal forma, que en caso de hemorragia con estos fármacos podría plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis, dependiendo de la respuesta de la hemorragia^{10,11}.

En cuanto al CCP, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 12 voluntarios sanos, el CCP fue capaz de revertir de manera inmediata y completa el efecto anticoagulante de rivaroxaban 20 mg, pero no tuvo ningún efecto sobre el efecto anticoagulante de dabigatran⁴⁹.

En un estudio realizado en 70 pacientes sometidos a cirugía de remplazo de cadera, todos ellos tratados con rivaroxaban como trombopprofilaxis, a 37 se les añadió ácido tranexámico perioperatorio. Antes de la cirugía no hubo diferencias significativas ni en la pérdida de volumen sanguíneo ni en las tasas de eventos tromboembólicos o isquémicos o hematoma. Sin embargo, las pérdidas sanguíneas tras la cirugía fueron significativamente más bajas en el grupo de pacientes tratados con ácido tranexámico en comparación con el grupo control. Además, mientras que en el grupo de pacientes tratados con ácido tranexámico no

Tabla 3. Manejo general del paciente con hemorragia en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales^{13,14}

Adaptación del esquema propuesto por la Guía SEHH SEHE ³⁴		
Medidas generales		<ul style="list-style-type: none"> • Establecer la severidad de la hemorragia (leve, moderada o severa), así como su localización. • Obtención de una analítica general, que incluya la hemoglobina y la función renal. • Registrar cuándo se tomó la última dosis del fármaco.
Sangrado leve		<ul style="list-style-type: none"> • Retrasar o suspender temporalmente el fármaco. • Si es posible, realizar hemostasia local.
Sangrado moderado		<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión del anticoagulante oral. • Control de la situación hemodinámica del paciente (asegurar un acceso venoso adecuado, así como la reposición de volumen precisa, incluyendo la transfusión sanguínea en caso necesario). • Si la ingesta fue inferior a 2 horas, podría ser útil lavado con carbón activado. • Localización y control de la hemorragia y corrección mediante endoscopia o cirugía.
Sangrado grave o con compromiso hemodinámico		<ul style="list-style-type: none"> • Mismas medidas propuestas en los pacientes con sangrado moderado y además: <ul style="list-style-type: none"> – Si la hemorragia es secundaria a dabigatran y han pasado menos de 4 horas desde la ingesta, podría ser útil la diálisis o la hemofiltración con carbón activado. – En el caso de dabigatran, se podría administrar concentrado del complejo protrombínico activado* o el factor VIIa recombinante. – En el caso de rivaroxaban o apixaban, se podría administrar el concentrado del complejo protrombínico*.
Adaptación del esquema propuesto por W. Frank Peacock, <i>et al</i> ³		
Rivaroxaban	Sangrado leve Sangrado moderado a grave	<ul style="list-style-type: none"> • Retrasar la siguiente dosis o discontinuar el tratamiento según los casos. • Tratamiento sintomático. • Compresión mecánica. • Intervención quirúrgica. • Reposición de fluidos. • Soporte hemodinámico. • Carbón activado si la ingesta es inferior a 2 horas. • Considerar concentrado de complejo protrombínico.
	Sangrado con compromiso vital	
Dabigatran	Sangrado leve Sangrado moderado a grave	<ul style="list-style-type: none"> • Retrasar la siguiente dosis o discontinuar el tratamiento según los casos. • Tratamiento sintomático. • Compresión mecánica. • Intervención quirúrgica. • Reposición de fluidos. • Soporte hemodinámico. • Carbón activado si la ingesta es inferior a 2 horas. • Hemodiálisis. • Considerar factor VIIa recombinante. • Filtración con carbón activado.
	Sangrado con compromiso vital	

*Dosis concentrado de complejo protrombínico (CCP): 50 UI/kg; dosis CCP activado (FEIBAR): 80 UI/kg, en los casos de hemorragia severa con amenaza para la vida del paciente.

se realizó ninguna transfusión, hubo 4 transfusiones en el grupo control⁵⁰.

En un estudio en el que se incluyeron a 6 pacientes en hemodiálisis por enfermedad renal terminal a los que se administró dabigatran etexilato, la diálisis fue capaz de extraer a las 2 horas el 62% de dabigatran, y a las 4 horas el 68%⁵¹. También se ha indicado que la hemoperfusión con carbón activado podría ser un método objetivo para la eliminación de dabigatran⁵². Debido a la elevada unión a proteínas de rivaroxaban o apixaban, es poco probable que la hemodiálisis pueda ser útil en su eliminación^{10,11,13}.

En resumen, y como señalan la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, para revertir el efecto anticoagulante de los nuevos anticoagulantes en el caso de hemorragias graves con compromiso vital que no respondan a las medidas de soporte habituales, se podrá emplear el factor VIIa recombinante en aquellos pacientes tratados con dabigatran, o

bien el CCP en el caso de rivaroxaban o apixaban³⁴. Sin embargo, datos recientes señalan que el empleo del factor VIIa recombinante se debería limitar a un uso compasivo, no pudiendo considerarse como el fármaco de elección para la reversión del efecto anticoagulante del dabigatran, al haber sido considerado como un fármaco de perfil trombogénico, que no presenta un claro efecto de reversión en los estudios animales publicados, y sin experiencia en humanos⁵³. Por otra parte, se ha indicado que de una forma indirecta, la acción anticoagulante de dabigatran podría revertirse más eficazmente por los CCP activados que con los CCP no activados^{54,55}.

Manejo de los pacientes con hemorragia activa bajo tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales

Ante cualquier paciente en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales y que presenta una

hemorragia, es importante en primer lugar establecer la gravedad de la hemorragia (leve, moderada o grave), así como su localización. Asimismo, hay que obtener una analítica general, que incluya la hemoglobina y la función renal. Del mismo modo, también es fundamental conocer cuándo se tomó la última dosis del fármaco. Esto es importante si se está en las primeras 2-3 horas de la ingesta, el carbón activado podría tener un papel en su manejo. Además, conocer el tiempo desde la ingesta es imprescindible para poder interpretar correctamente las pruebas de coagulación^{9-11,34}.

Si la hemorragia es leve, además de realizar medidas de hemostasia local, será suficiente con retrasar la siguiente dosis o incluso suspender de manera temporal el fármaco. Si la hemorragia es moderada, en primer lugar obviamente se suspenderá el anticoagulante oral. Es imprescindible estabilizar la situación hemodinámica del paciente (asegurar un acceso venoso y una reposición de volumen adecuada). Si hace menos de 2-3 horas desde la ingesta del fármaco, el lavado con carbón activado podría tener cierta utilidad. Asimismo, también son útiles aquellas medidas encaminadas a terminar con la hemorragia (localización de la hemorragia y control endoscópico y/o quirúrgico de la misma). Si a pesar de estas medidas la hemorragia no se controla o hay un deterioro hemodinámico significativo, si el paciente está siendo tratado con dabigatran, y se está en las primeras 4 horas tras la ingesta, puede ser útil la diálisis o la hemofiltración con carbón activado. En caso contrario, se podría emplear factor VIIa recombinante. En cambio, si el anticoagulante es rivaroxaban o apixaban, se podrá emplear el CCP^{13,34,56}. En la Tabla 3 se presentan 2 algoritmos sobre el manejo del paciente en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales y una hemorragia activa. En definitiva, como se puede observar, el manejo de la hemorragia con los nuevos anticoagulantes es muy similar al de la hemorragia asociada a los AVK.

Bibliografía

- Pollack CV Jr. New oral anticoagulants in the ED setting: a review. *Am J Emerg Med.* 2012;30:2046-54.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowley M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Supl):160S-198S.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in noncardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30:2769-812.
- Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el *urgenciólogo*. *Emergencias.* 2013;25:123-36.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- European Medicines Agency (EMA). Pradaxa[®]. "Summary of Product Characteristics". (Consultado 4 Septiembre 2012). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Xarelto[®]. "Summary of Product Characteristics". (Consultado 20 Enero 2012). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Eliquis[®]. "Summary of Product Characteristics". (Consultado 20 Junio 2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Eliquis. (Consultado 21 Septiembre 2012). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500132869.pdf
- Frank Peacock W, Gearhart MM, Mills RM. Emergency Management of Bleeding Associated With Old and New Oral Anticoagulants. *Clin Cardiol.* 2012;35:730-7.
- Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2004;181:492-7.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1998;114(Supl 5):445S-469S.
- Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications—clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res.* 2008;122(supl 2):S13-S18.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107:1692-711.
- Soedirman JR, De Bruijn EA, Maes RA, Hanck A, Gruter J. Pharmacokinetics and tolerance of intravenous and intramuscular phyloquinone (Vitamin K1) mixed micelles formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:517-23.
- Desmettre T, Dehours E, Samama CM, Jhundoo S, Pujeau F, Guillaudin C, et al. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care.* 2012;16:R185.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1-22.
- Ordoñas Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new oral anticoagulants. *Farm Hosp.* 2009;33:125-33.
- Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa[®]) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1053-62.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292-303.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:386-99.
- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26:27-32.
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:675-86.

- 28 He K, Luetzgen JM, Zhang D, He B, Grace JE Jr, Xin B, et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;36:129-39.
- 29 Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:448-58.
- 30 Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Crain EJ, He B, et al. Metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the factor Xa inhibitor apixaban in rabbits. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29:70-80.
- 31 Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;119:3016-23.
- 32 Madlener K, Hamm C. New anticoagulant drugs for atrial fibrillation. Feasibility and necessity of monitoring. *Herz.* 2012;37:378-83.
- 33 Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:593-603.
- 34 Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Schilling V. Guía SEHH-SETH sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de trombosis y Hemostasia). (Consultado 10 Diciembre 2012). Disponible en: <http://www.sehh.es/documentos/53/GUIA%20NAO%20MODIFICADA%20diciembre%202012-R.pdf>
- 35 Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francia). (Consultado 10 Diciembre 2012). Disponible en: www.hyphen-biomed.com.
- 36 Samama MM, Contant G, Spiro TE. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost.* 2012;107:379-87.
- 37 Beauloye C, Dogné JM, Douxfils J, Goethals M, Hainaut P, Heidbuchel H, et al. Rivaroxaban. A Practical Guide V1.0. (Consultado 6 Julio 2012). Disponible en: http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/sites/default/files/Rivaroxaban%20Practical%20Guide%20V1%200_06-07-2012.pdf
- 38 Turpie AG, Kreuz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108:876-86.
- 39 Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104:1263-71.
- 40 Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol.* 2012;87(Supl 1):S119-26.
- 41 Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* 2012;87(Supl 1):S141-5.
- 42 Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011;42:3594-9.
- 43 Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* 2011;106:868-76.
- 44 Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2012;108:625-32.
- 45 Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion.* 2012;52(Supl 1):455-555.
- 46 van Ryn J, Ruehl D, Priepke H. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor Dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. Copenhagen, Dinamarca: 13th Congress of the European Hematology Association. Copenhagen; 2008. p 148.
- 47 Gruber A, Marzec UM, Holcomb JB. Potential of activated prothrombin complex concentrate and activated factor VII to reverse the Anticoagulant effects of rivaroxaban in primates. San Francisco, CA: 50th ASH Annual Meeting and Exposition; 2008.
- 48 Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC, Villalta J, Sanz V, Molina P, et al. Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood. *Circulation.* June 2012. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/06/20/CIR.0b013e3182611cc2.shor>.
- 49 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-9.
- 50 Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: A case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98:484-90.
- 51 Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259-68.
- 52 van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M. Adsorption of Dabigatran etexilate in water or Dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. Nueva Orleans: 51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009.
- 53 Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2013;34:489-98.
- 54 Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albadalejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217-224.
- 55 Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel CJ, Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:222-4.
- 56 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.

Bleeding in patients on anticoagulant therapy: the real utility of antidotes and how to manage bleeding in patients on new-generation oral anticoagulants

Sánchez M, Escolar G, Carles Reverter J

Bleeding is one of the most feared complications of anticoagulant therapy. Discontinuing the anticoagulant and establishing of support measures will often resolve the emergency, but some cases require more specific treatment. Vitamin K antagonists (VKAs) have traditionally been used for long-term prevention of thromboembolic complications, but these drugs have many limitations that complicate clinical management. The new-generation of oral anticoagulants are similar in efficacy to VKAs but are associated with a lower incidence of intracranial hemorrhage, do not require routine scheduling of laboratory tests, and can be prescribed at fixed dosages. However, these drugs are not complication-free. The management of acute bleeding is very similar for patients on either VKA or a new oral anticoagulant, with the single exception that a specific antidote is available to reverse the effect of a VKA. [Emergencias 2013;25:482-490]

Keywords: Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban. Oral anticoagulants. Hemorrhage. Treatment. Vitamin K antagonists.