

## ORIGINAL

## Perspectivas clínicas del manejo de la hemorragia en el paciente tratado con anticoagulante oral: estudio DECOVER

Vicente Vicente<sup>1</sup>, Alfonso Martín<sup>2</sup>, Ramón Lecumberri<sup>3</sup>, Blanca Coll-Vinent<sup>4</sup>, Coral Suero<sup>5</sup>, José Ramón González-Porras<sup>6</sup>, Pascual Marco<sup>7</sup>, José Mateo<sup>8</sup>, Vanesa Roldán<sup>1</sup>, Stéphane Soulard<sup>9</sup>, Carlos Crespo<sup>9</sup>, Míriam Camats<sup>10</sup>, Grupo DECOVER

**Objetivo.** Evaluar el grado de acuerdo entre hematólogos y *urgenciólogos* respecto a las mejores prácticas para el manejo de hemorragias y la reversión de la anticoagulación oral.

**Método.** Estudio Delphi multicéntrico español con médicos expertos en anticoagulación y manejo de hemorragias. Se realizaron dos rondas de preguntas entre abril y septiembre de 2015. Se obtenía consenso cuando el 75% o más de los panelistas puntuaban en el mismo tercil.

**Resultados.** Se encuestó a 15 hematólogos y 17 *urgenciólogos* de 14 comunidades autónomas. La hemodiálisis y la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCP) activado fueron tratamientos consensuados para antagonizar una hemorragia relevante/mayor en pacientes tratados con dabigatrán. Para rivaroxabán y apixabán solo se consideró el CCP. El panel no valoró ningún CCP como eficaz y seguro a la vez. Los tiempos de tromboplastina parcial activado, trombina, ecarina y de trombina diluido se indicaron para pacientes tratados con dabigatrán y la actividad anti-Xa específica para los tratados con rivaroxabán y apixabán cuando presentan una hemorragia. Disponer de un antídoto específico para el tratamiento de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) sería útil en caso de hemorragia grave (97%) y supondría un cambio sustancial en el algoritmo de tratamiento actual (97%).

**Conclusiones.** Los resultados estuvieron en general alineados con las guías de práctica clínica, pero mostraron que existen áreas de mejora en la unificación de criterios sobre el manejo de los pacientes con hemorragias, y destacan la necesidad de disponer de antídotos específicos para ACOD.

**Palabras clave:** Manejo clínico. Hemorragias. Anticoagulantes orales. Encuesta. Delphi.

### *Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action REVERsal)*

**Objective.** To evaluate the level of agreement between hematologists and emergency medicine physicians regarding the best clinical practices for managing bleeding and anticoagulant reversal.

**Methods.** Nationwide Spanish multicenter Delphi method study with a panel of experts on anticoagulation and the management of bleeding. Two survey rounds were carried out between April and September 2015. Consensus was reached when more than 75% of the panelists scored items in the same tertile.

**Results.** Fifteen hematologists and 17 emergency medicine specialists from 14 Spanish autonomous communities participated. Consensus was reached on the use of both hemodialysis and an activated prothrombin complex concentrate (PCC) to antagonize significant/major bleeding in patients taking dabigatran. Use of an activated PCC was considered sufficient for patients on rivaroxaban or apixaban. The panel did not consider any PCC to be both effective and safe. Tests for activated partial thromboplastin, thrombin, diluted thrombin, and ecarin clotting times were considered useful in patients treated with dabigatran. A specific anti-Xa activity assay was suggested for patients who developed bleeds while treated with rivaroxaban or apixaban. Specific antidotes for direct-acting oral anticoagulants would be useful when severe bleeding occurs according to 97% of the panelists. Such antidotes would substantially change current treatment algorithms.

**Conclusion.** The points of consensus were generally in line with clinical practice guidelines, but the Delphi process revealed that there are aspects of the clinical management of bleeding that require unified criteria. The need for specific antidotes for direct-acting oral anticoagulants was emphasized.

**Keywords:** Clinical management. Bleeding. Oral anticoagulants. Surveys. Delphi method.

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y de Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

<sup>4</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Axarquía, Málaga, España.

<sup>6</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España.

<sup>7</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario, Alicante, España.

<sup>8</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

<sup>9</sup>Boehringer Ingelheim España, S.A., Barcelona, España.

<sup>10</sup>Adelphi España.

**Contribución de los autores:** Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Autor para correspondencia:** Alfonso Martín Martínez  
Jefe de Servicio Urgencias  
Hospital Universitario Severo Ochoa  
Avda. Orellana, s/n  
28911 Leganés, Madrid, España

**Correo electrónico:**  
alfonso\_martin2@yahoo.es

**Información del artículo:**  
Recibido: 11-4-2015  
Aceptado: 15-7-2015  
Online: 16-1-2017

**Editor responsable:**  
Francisco Javier Martín Sánchez,  
MD, PhD.

## Introducción

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) dabigatrán, rivaroxabán y apixabán representan una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la profilaxis y el tratamiento de episodios tromboembólicos en el contexto de la fibrilación auricular no valvular<sup>1</sup>.

Presentan una biodisponibilidad estable, farmacocinética lineal, curva dosis-respuesta predecible, efecto máximo alcanzado en pocas horas, semivida relativamente corta, pocas interacciones farmacológicas y dietéticas, administración a dosis fijas y además no requieren monitorización<sup>2-5</sup>, manteniendo un perfil de seguridad igual o superior al de los AVK<sup>2</sup>.

Debido a que los ACOD son fármacos relativamente nuevos, todavía no existen guías detalladas en cuanto al manejo de las complicaciones hemorrágicas, ni en situaciones de necesidad de reversión urgente del efecto anticoagulante<sup>1,3,6</sup>. Las recomendaciones realizadas por las principales guías de práctica clínica se basan en la opinión de los especialistas y en la información de estudios con un número limitado de pacientes<sup>1,3,7</sup>. El Proyecto DECOVER (DELphi en antiCOagulación oral y reVERsión de la acción) evalúa el grado de acuerdo entre hematólogos y *urgenciólogos* respecto a las mejores prácticas para el manejo de hemorragias y la reversión de la anticoagulación, al objeto de identificar áreas concretas de mejora de la calidad asistencial.

## Método

Estudio multicéntrico español, de carácter exploratorio, realizado por médicos expertos en anticoagulación y manejo de sus complicaciones.

La técnica Delphi se utiliza para obtener una visión colectiva de un grupo de expertos sobre un tema, y permite obtener y depurar los juicios del grupo. Su capacidad de predicción se basa en la utilización sistemática de un juicio intuitivo, emitido por un grupo de expertos, que permite conocer el grado de consenso y los puntos de discrepancia respecto a un tema concreto<sup>8</sup>.

Los 9 miembros del comité científico, compuesto por profesionales expertos en hematología y medicina de urgencias, elaboró un cuestionario online<sup>9,10</sup> (material suplementario disponible en [http://formaciones.el-medicointeractivo.com/emergencias/ANEXOS\\_C12-12621\\_VICENTE.pdf](http://formaciones.el-medicointeractivo.com/emergencias/ANEXOS_C12-12621_VICENTE.pdf)).

Todas las preguntas debían ser respondidas en la primera ronda. En la segunda ronda, solo se consultaron aquellos ítems en los que no se había obtenido consenso previamente, es decir aquellos que no habían obtenido un 75% de respuestas agrupadas en las puntuaciones 1-3 (consenso en el desacuerdo) o en las puntuaciones 7-9 (consenso en el acuerdo).

El primer cuestionario (ronda 1) se realizó entre abril-mayo de 2015. Tras su análisis, se preparó el segundo cuestionario (ronda 2) que se contestó entre julio-septiembre de 2015, incluyendo las mismas pregun-

tas. En ese momento los médicos podían contrastar confidencialmente sus opiniones personales con la opinión agregada del panel reconsiderando, si lo estimaban pertinente, sus criterios iniciales en las preguntas que no habían sido objeto de consenso. Se recopilaban las respuestas y se valoraron estadísticamente los resultados para determinar el nivel de acuerdo.

Los autores firmantes del presente estudio, profesionales de reconocida trayectoria en el área, constituyeron el comité científico del proyecto, que seleccionó al panel de expertos en base a las siguientes características profesionales: más de 4 años de experiencia en su especialidad y en terapia anticoagulante oral, y estar en activo en el momento de la encuesta. Fueron invitados 40 profesionales, 20 *urgenciólogos* (18 miembros del Grupo de Arritmias Cardiacas y 2 miembros del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, ETEV-SEMES) y 20 hematólogos miembros de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). El análisis previo de estudios similares aconsejó que un número superior a 30-40 participantes no aportaría información adicional<sup>11</sup>.

Para la valoración de los resultados se utilizó la escala Likert y la escala de prioridad para el manejo. Se discutieron los resultados en sesión presencial del comité científico<sup>9,12</sup>. Las respuestas se dispusieron en una escala tipo Likert ordinal –de 1 a 9– (1: oposición, 9: aceptación). Las diferencias significativas en el consenso de las respuestas del panel de expertos, que se consideraron relevantes, fueron las que incluyeron un cambio en alguna de las tres categorías de la escala Likert: desacuerdo (1-3), ni en acuerdo ni desacuerdo (4-6), de acuerdo (7-9)<sup>13</sup>.

Los valores obtenidos se agruparon por terciles y se calculó la frecuencia de respuesta en cada uno de los terciles. Se utilizó la definición de consenso basada en el llamado “método del uso apropiado de RAND<sup>14</sup>” que considera acuerdo/consenso cuando el 75% o más de los panelistas puntúan en el mismo tercil.

Para valorar la prioridad de las medidas de neutralización del efecto anticoagulante de un ACOD en el manejo de una hemorragia se empleó una escala de prioridad (1: poco prioritario, 9: muy prioritario) y se calculó una puntuación basada en la estimación de medias robustas<sup>15</sup> donde el valor mínimo teórico fue de 32 y el máximo de 288 para el tamaño de muestra de nuestro estudio (n = 32).

Se analizaron los datos de manera global y en función de la especialidad (hematólogos *vs* *urgenciólogos*). El análisis comparativo se realizó mediante los test estadísticos ji cuadrado o Fisher. El análisis comparativo por rondas se realizó mediante el test de Bowker. La significación estadística fue del 0,05 (bilateral). Los cruces realizados en función de especialidad médica se realizaron con los datos obtenidos en la ronda 2.

El paquete estadístico utilizado para el análisis de este manuscrito fue SAS/STAT software, Version 9.2, of the SAS System for Windows® SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.

## Resultados

Un total de 32 expertos (15 hematólogos y 17 *urgenciólogos*) de 14 comunidades autónomas diferentes aceptaron participar en el estudio (Tabla 1). La media anual de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) atendidos por cada participante era de 1.524 pacientes, de los cuales un 6% estaban en tratamiento con ACOD. La mayoría (82%) de los pacientes que recibían ACOD era en el contexto de una fibrilación auricular no valvular (Tabla 1). Los expertos señalaron diferencias importantes en la incidencia de hemorragias en función del tratamiento seleccionado, siendo menores las complicaciones para los ACOD (ACOD 7% vs AVK 22%). En caso de hemorragia, la escala de riesgo HAS-BLED estaba registrada en el 16% de las historias clínicas. La proporción de pacientes tratados con AVK con un resultado de INR en intervalo supratrapéutico fue del 68%. La mayoría de los panelistas consideraron muy útiles (88%) y con un alto grado de adherencia (94%) los protocolos/guías de actuación en pacientes

tratados con ACOD que presentan una hemorragia. El detalle de las recomendaciones de los protocolos y guías de actuación también se presentan en la Tabla 2.

### *Evaluación del grado de acuerdo respecto al manejo de hemorragias en pacientes tratados con ACO*

Los expertos encuestados unánimemente consideraron que la localización de la hemorragia influye en la elección del tratamiento (Figura 1), seguido por la gravedad del estado general del paciente (97%), el volumen (97%) y etiología de la hemorragia (94%) y el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco (94%). En la segunda ronda, se alcanzó acuerdo en que la administración de antiagregantes (81%), el anticoagulante utilizado (78%) y el riesgo trombótico (75%) son parámetros que también influyen en el manejo de la hemorragia. No hubo diferencias significativas entre especialidades.

El panel consideró que las pruebas de coagulación útiles en pacientes tratados con dabigatrán son: tiempo de

**Tabla 1.** Características de los expertos, los pacientes tratados y los tratamientos farmacológicos anticoagulantes

Características de los médicos expertos participantes	Total (%)		
Varones	56,3		
Edad			
< 35 años	3,1		
35-45 años	28,1		
46-55 años	46,9		
56-65 años	21,9		
Especialidad médica			
Medicina de Urgencias	53,1		
Hematología	46,9		
Cargo profesional			
Jefe de Servicio	12,5		
Jefe de Sección	15,6		
Adjunto	71,9		
Años de experiencia en el tratamiento anticoagulante			
< 10 años	18,7		
10-20 años	37,5		
> 20 años	43,8		
> 20 pacientes con hemorragia asociada a anticoagulante (3 últimos meses)	28,0		
Características del centro	Total (%)		
Centro público	90,6		
Hospital con >500 camas	71,9		
Fármacos anticoagulantes disponibles			
Antagonistas de la vitamina K	100		
Inhibidores indirectos de la trombina-Factor Xa	96,9		
Inhibidores directos de la trombina-Factor IIa orales (dabigatrán)	87,5		
Inhibidores directos de la trombina-Factor IIa parenterales	50		
Inhibidores directos del Factor Xa (rivaroxabán, apixabán)	81,3		
Otros	12,5		
Disponibilidad de protocolo/guía de actuación para ACOD	78,1		
Características de los pacientes y los tratamientos	Total	H	MU
Nº de pacientes atendidos por año:			
ACO (media)	1.524,8	2.867,1	419,4
ACOD (media)	94,3	149,8	48,6
Pacientes con ACOD para prevención de ictus/embolia sistémica	82,2	84,4	80,4
Pacientes atendidos con AVK con cualquier hemorragia	21,5	18,3	24,1
Pacientes atendidos con AVK con hemorragia grave/moderada	8,0	4,4	7,6
Pacientes atendidos con ACOD con cualquier hemorragia	6,9	6,1	10,9
Pacientes atendidos con ACOD con hemorragia grave/moderada	3,4	1,9	4,6
Pacientes tratados con AVK, INR en rango supratrapéutico y con hemorragia clínicamente revelante/mayor asociada	67,5	60,4	73,8

Continúa

**Tabla 1.** Características de los expertos, los pacientes tratados y los tratamientos farmacológicos anticoagulantes (Continuación)

Pruebas de laboratorio recomendadas por el protocolo/guía utilizados según tipo de ACOD	Total (%)	
Dabigatrán (en > 45%)		
TTPa	87,5	
TT	81,3	
Hemoclot	56,3	
TE	46,9	
Apixabán (en > 45%)		
Actividad anti-Xa específica	71,9	
TP	65,6	
Rivaroxabán (en > 45%)		
Actividad anti-Xa específica	71,9	
TP	87,5	
Medidas recomendadas por protocolo para hemorragia en pacientes con ACOD	Sangrado Leve (%)	Sangrado Moderado/Grave (%)
Medidas diagnósticas		
Hemograma	78,1	100
Estudio de coagulación básico y función renal	81,3	100
Endoscopia/Radiología intervencionista	9,4	71,9
Medidas generales (en > 80%)		
Establecer localización y gravedad de la hemorragia	90,6	96,9
Registrar última dosis del fármaco	90,6	90,6
Aplicar medidas locales	100	84,4
Realizar hemostasia local	100	81,3
En caso de epistaxis/gingivorragias: antifibrinolíticos tópicos	81,3	40,6
Hemodiálisis	3,1	59,4
Hemoderivados	12,5	96,9
Cambiar por HBPM	21,9	40,6
Control de la situación hemodinámica del paciente	34,4	93,8
Suspender anticoagulación oral	34,4	96,9
Retrasar temporalmente el fármaco	87,5	53,1
Valorar cirugía	9,4	81,3
Medidas para antagonizar la hemorragia		
Administrar antifibrinolíticos tópicos	81,3	31,3
Administración de carbón activado oral (si ingesta < 2 horas)	18,8	78,1
Hemodiálisis/Hemoperfusión	3,1	62,5
Administrar CCPa	0	68,8
Administrar CCP	3,1	75,0
Administrar Factor VIIa recombinante	0	56,3
Administrar PFC	3,1	62,5
Transfusión de crioprecipitados	0	18,8
Transfusión de concentrado de hematíes	0	0

H: hematólogos; MU: médicos de Urgencias; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: international normalized ratio; HBPM: heparina de bajo peso molecular; CCP: concentrados de complejo protrombínico; CCPa: concentrados de complejo protrombínico activado; PFC: plasma fresco congelado; TTPa: tiempo parcial de protrombina activado; TT: tiempo de trombina; TE: tiempo de ecarina; TP: tiempo de protrombina.

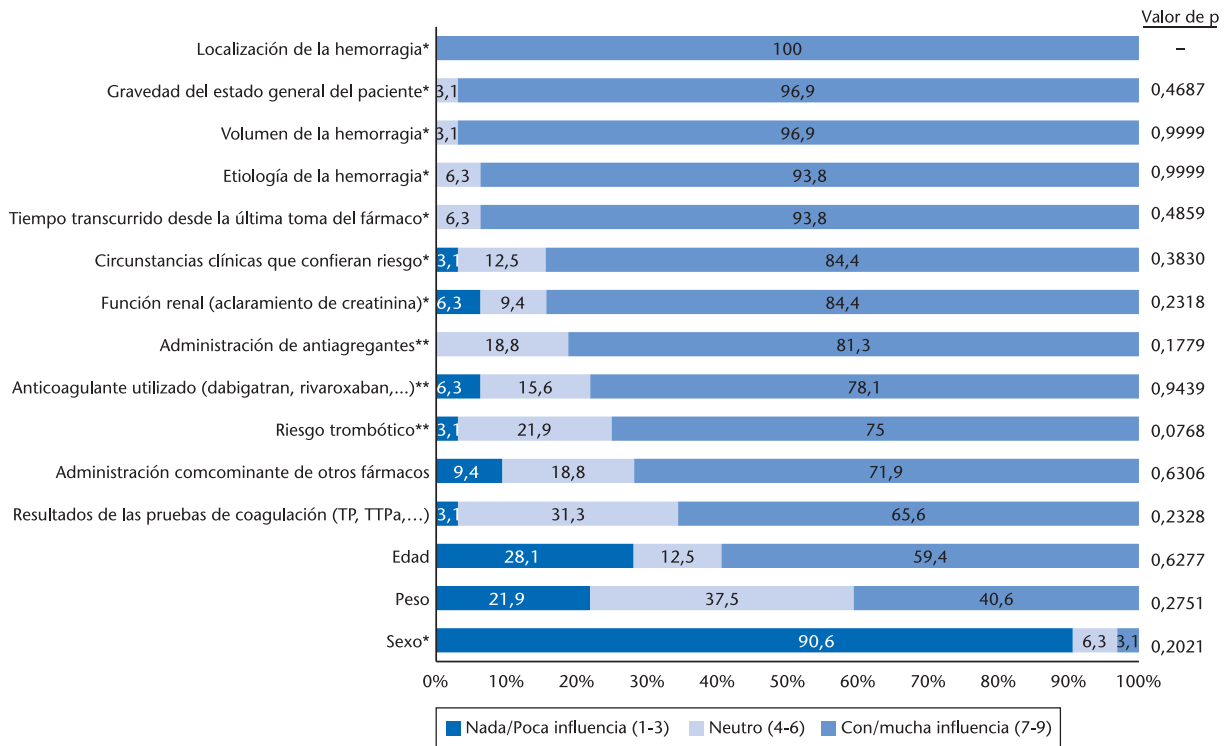
tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina (TT), tiempo de ecarina (TE) (ronda 2) y tiempo de trombina diluido. Para pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán se consensó la actividad anti-Xa específica. También se obtuvo consenso en utilizar la prueba de tiempo de protrombina (TP) cuando el paciente recibe rivaroxabán (material suplementario disponible en [http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS\\_C12-12621\\_VICENTE.pdf](http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS_C12-12621_VICENTE.pdf)), mientras que el INR no estaría indicado para ninguno de los ACOD.

La transfusión de concentrados de hematíes (84%), concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa) (84%) y concentrados de complejo protrombínico no activado (CCP) (78%) sobresalieron en el manejo de las complicaciones hemorrágicas mayores en pacientes anticoagulados con ACOD (Figura 2).

En pacientes tratados con dabigatrán y hemorragia mayor hubo consenso para indicar hemodiálisis y la administración de carbón activado (si toma del dabigatrán < 4 horas), y la administración de CCPa (material

suplementario disponible en [http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS\\_C12-12621\\_VICENTE.pdf](http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS_C12-12621_VICENTE.pdf)). Sin embargo, no se obtuvo consenso en cuanto a la percepción de la eficacia (69%) y seguridad (47%) del CCPa (Figura 3). En cuanto a los pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán, se alcanzó el consenso en que la administración de CCP estaría indicado para hemorragias clínicamente relevantes/mayores (84% y 75% respectivamente) (material suplementario disponible en [http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS\\_C12-12621\\_VICENTE.pdf](http://formaciones.elmedico interactivo.com/emergencias/ANEXOS_C12-12621_VICENTE.pdf)). El CCP se consideró eficaz en pacientes tratados con rivaroxabán y apixabán (84% y 75% respectivamente), pero no existía consenso acerca de su seguridad (69%) (Figura 3).

En los pacientes tratados con AVK, la vitamina K, el CCP o el CCPa fueron considerados eficaces/muy eficaces (81%, 78% y 88% respectivamente), pero de todos ellos solo la vitamina K y el CCP fueron considerados seguros (91% y 84% respectivamente) (Figura 3).

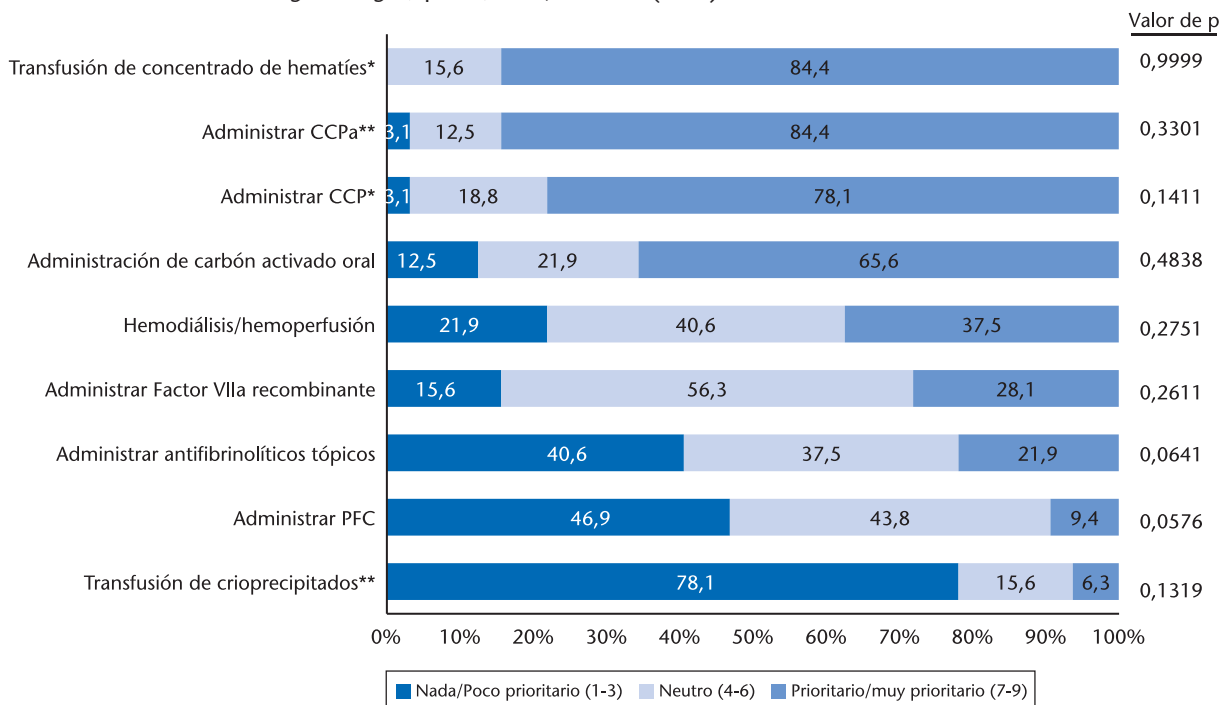


**Figura 1.** Parámetros a tener en cuenta para el manejo de una hemorragia moderada/grave en pacientes tratados con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD). \*Acuerdo en ronda 1. \*\*Acuerdo en ronda 2.

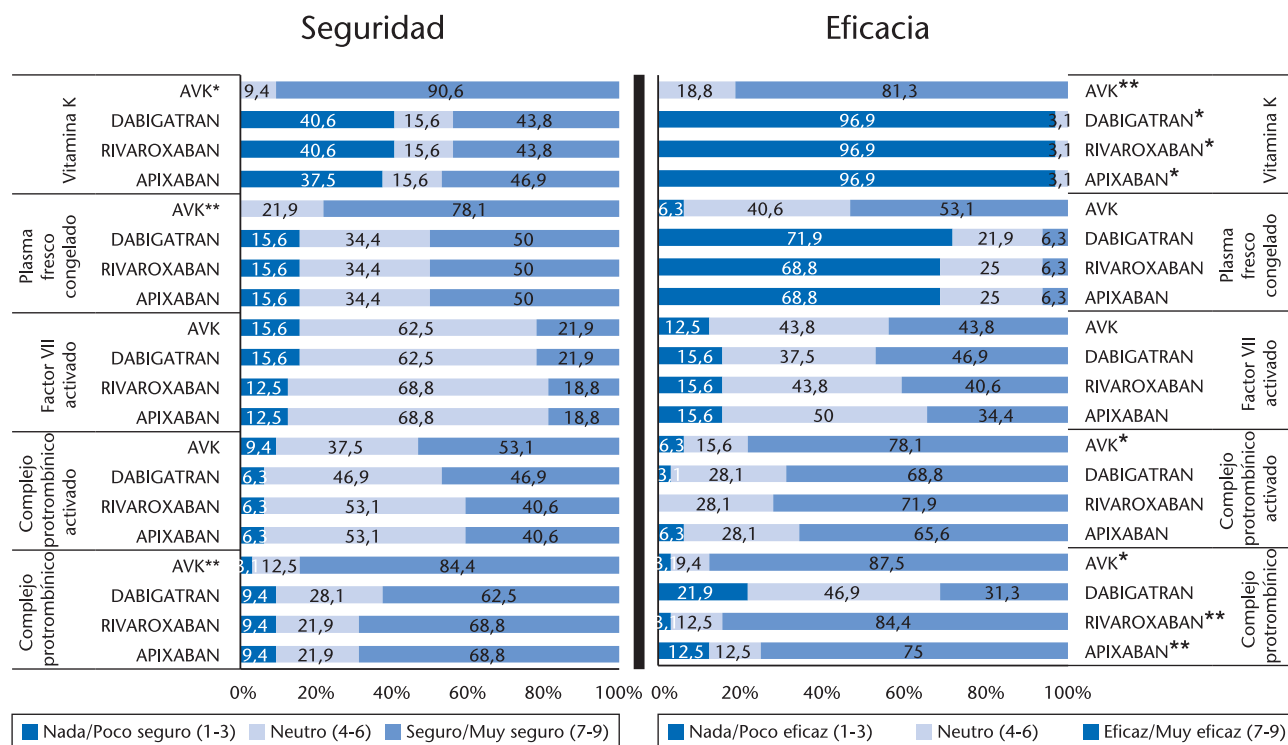
Se observaron diferencias estadísticamente significativas por especialidad en el uso de plasma fresco para controlar las hemorragias en pacientes tratados con ACOD (87% de los hematólogos no lo consideraban prioritario vs el 35% de los *urgenciólogos*,  $p < 0,0097$ ).

### Manejo de las hemorragias leves

En el tratamiento de complicaciones hemorrágicas leves en pacientes tratados con ACOD, se consideró prioritaria la administración de antifibrinolíticos tópicos (75%).



**Figura 2.** Tratamientos prioritarios para el manejo de complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes/mayores. \*Acuerdo en ronda 1. \*\*Acuerdo en ronda 2.



**Figura 3.** Percepción de la eficacia y seguridad de los productos o agentes en el tratamiento de hemorragias asociadas a anticoagulantes de la vitamina K (AVK) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). \*Acuerdo en ronda 1. \*\*Acuerdo en ronda 2.

### Recomendaciones específicas sobre la reversión del efecto de los ACO

Los expertos estuvieron de acuerdo (97%) en que disponer de un antídoto específico para un ACOD sería útil en la práctica clínica en caso de hemorragia grave. Los *urgenciólogos* alcanzaron consenso (76%) en que sería también útil en los casos de hemorragia moderada, aunque solo el 33% de los hematólogos estuvieron de acuerdo. El panel reconoció la necesidad de una buena coordinación entre los profesionales de la salud para la buena utilización del antídoto (81%), ya que no todos los centros podrían disponer del mismo y sería imprescindible crear circuitos de acceso rápido al tratamiento (Figura 4).

Para el manejo de una hemorragia moderada o grave y de riesgo vital/de órgano crítico (Tabla 2), el antídoto para ACOD resultó máxima prioridad (puntuación de 233 en el caso de una hemorragia moderada/grave,  $p < 0,0001$  y 243 en el caso de una hemorragia con riesgo vital/de órgano crítico,  $p < 0,0001$ ). La transfusión, CCPa y CCP fueron las medidas siguientes en ambas situaciones (puntuaciones de 184; 174 y 173 respectivamente en el caso de una hemorragia moderada/grave y puntuación desde 181; 165 y 176 respectivamente en el caso de una hemorragia con riesgo vital/de órgano crítico). Los antifibrinolíticos tópicos fueron considerados de mínima prioridad.

El 97% de los expertos consideraron que la incorporación de los antídotos a los hospitales puede llevar a

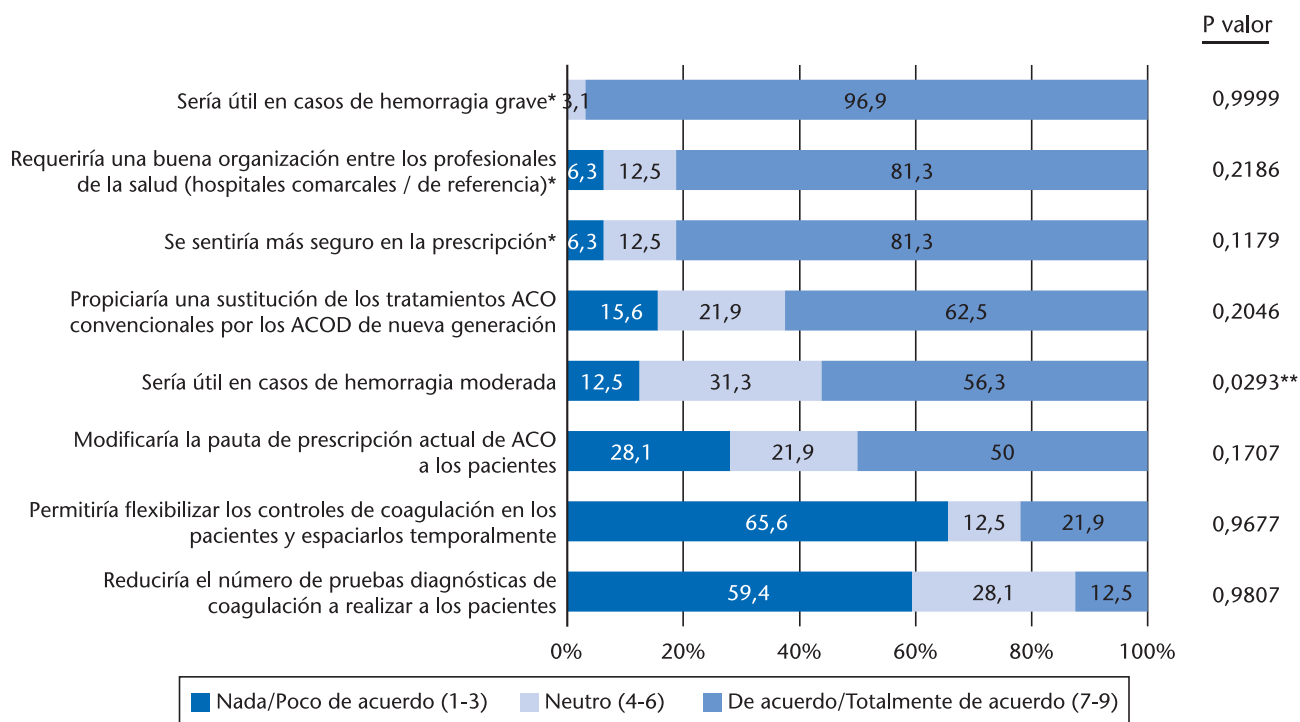
un cambio sustancial en el algoritmo de tratamiento de pacientes con ACOD que hayan sufrido una hemorragia y, para el 96% de los expertos, sería de gran necesidad/imprescindible el reembolso del antídoto por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS). La totalidad (100%) consideró necesario o imprescindible disponer de evidencia científica y valoración del uso potencial de estos antídotos.

**Tabla 2.** Prioridad para antagonizar el efecto anticoagulante de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) en el manejo de una hemorragia moderada/grave y con riesgo vital/de órgano crítico

Medidas	Hemorragias moderadas/graves		Hemorragia con riesgo vital/de órgano crítico	
	Puntos	Prioridad	Puntos	Prioridad*
Antifibrinolíticos tópicos	50	5	41	5
Hemodiálisis/Hemoperfusión	85	4	98	4
PFC	98	4	95	4
Carbón activado oral (si ingesta < 2 horas)	122	3	110	4
Factor VIIa recombinante	130	3	134	3
CCP	173	2	176	2
CCPa	174	2	165	2
Transfusión	184	2	181	2
Antídoto ACOD	233	1	243	1

PFC: plasma fresco congelado; CCP: concentrados de complejo protrombínico; CCPa: concentrados de complejo protrombínico activado y ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

\*Una prioridad de 1 equivale a una máxima prioridad, mientras que una prioridad de 5 equivale a una mínima prioridad. Cada grupo de prioridad es estadísticamente diferente a otro grupo.



**Figura 4.** Repercusiones en la práctica clínica en el caso de disponer de un antídoto específico para un anticoagulante oral (ACO) de acción directa. \*Acuerdo en ronda 1. \*\*Acuerdo en ronda 2. \*\*\*Diferencias estadísticamente significativas por especialidad, test ji al cuadrado.

## Discusión

El aumento del uso de los ACOD está aportando información de sus posibles ventajas como la reducción de la incidencia de las complicaciones hemorrágicas frente a los AVK<sup>1,3,16-19</sup>. Este análisis muestra que los resultados del uso de AVK y ACOD por parte de los profesionales están en consonancia con los estudios publicados<sup>16-19</sup>. Antes de iniciar tratamiento con ACOD, las recomendaciones recientes de la European Society of Cardiology (ESC)<sup>3</sup> aconsejan valorar el riesgo de hemorragia mediante la escala HAS-BLED. La infrecuente definición del HAS-BLED en la historia clínica y la alta proporción de pacientes tratados con AVK que presentan un INR supratherapéutico sugieren la necesidad de optimizar la monitorización de los pacientes anticoagulados con AVK.

Los resultados sobre el uso de las pruebas de laboratorio mostraron que no hay un acuerdo total, posiblemente por las dificultades de interpretar los resultados o la variabilidad interpersonal y la falta de sensibilidad en ciertas ocasiones, aunque en general las respuestas estuvieron alineadas con las guías de la SEHH-SETH y de la ESC<sup>1,3</sup>.

Aunque la experiencia en el tratamiento de las hemorragias por ACOD es corta, este estudio expone las distintas estrategias (medidas diagnósticas, generales y de neutralización del tratamiento anticoagulante) que se aplican en caso de hemorragia leve y grave, según el anticoagulante utilizado, y analiza el grado de acuerdo entre los expertos de las especialidades implicadas para

detectar los puntos débiles. En caso de hemorragia leve, los procedimientos se centraron en un tratamiento local, mientras que en caso de hemorragia grave las medidas fueron más sistémicas, como por ejemplo la transfusión de concentrados de hematíes, CCPa y CCP. Para los ACOD la estrategia fue distinta según el anticoagulante utilizado. En el caso de dabigatrán, la hemodiálisis debido a la baja unión del fármaco a las proteínas plasmáticas<sup>20</sup> y el carbón activado se consideraron indicados, tal como recomiendan las guías españolas. El CCPa fue considerado inseguro y poco eficaz por parte del panel de expertos, quizás por falta de experiencia en su manejo. El CCP o el factor VII recombinante no se consideraron indicados aunque las guías los recomiendan<sup>1,3</sup>. En el caso de apixabán y rivaroxabán, los expertos coincidieron en la administración del CCP, más bien por su perfil de eficacia que por el de seguridad, aunque la ESC también recomienda el CCPa y el factor VII recombinante<sup>1,3</sup>. La transfusión de crioprecipitado plasmático se consideró no prioritario. Llama la atención la diferencia de criterio para la utilización de plasma en caso de hemorragia mayor en pacientes tratados con ACOD entre hematólogos y *urgenciólogos*. Mientras que la mayoría de hematólogos consideraron que el plasma no sirve estrictamente como antídoto del efecto anticoagulante de los ACOD, algunos *urgenciólogos* pueden haber tenido en cuenta la necesidad de emplear plasma en el manejo de las hemorragias masivas.

Los expertos valoraron también la administración de posibles antídotos específicos que permitirían un manejo más seguro y rápido de estas complicaciones. En la

actualidad, el único antídoto disponible es idarucizumab, un fragmento de anticuerpo humanizado que se une específicamente a dabigatrán y que ha demostrado revertir completamente el efecto anticoagulante de este ACOD en minutos<sup>21</sup>. Otros antídotos similares dirigidos a antagonizar el efecto de los inhibidores del factor Xa (andexanet alfa, ciraparantag) están en desarrollo.

Se consideró de prioridad máxima contar con antídotos específicos para las complicaciones graves de los ACOD. Estos resultados concuerdan con las recomendaciones de la EHRA que posicionan idarucizumab como tratamiento de elección en caso de hemorragia grave en pacientes tratados con dabigatrán<sup>3</sup>. En las hemorragias con riesgo vital/de órgano crítico, en segundo lugar, después del antídoto, se señaló la transfusión de hemáties y el uso del CCP o del CCPa.

Por último, los expertos estuvieron de acuerdo en que la incorporación del uso de antídotos para neutralizar el efecto anticoagulante de los ACOD aportaría seguridad en el manejo de hemorragias y podría conducir a un cambio en el algoritmo de tratamiento, aunque se requieren una serie de condiciones; entre ellas el reembolso por parte del SNS, el acceso a información, evidencia científica y una buena coordinación por parte de los profesionales de la salud para que el antídoto sea accesible a todos los pacientes que lo necesiten.

El presente estudio presenta varias limitaciones. El limitado número de médicos encuestados y la selección de *urgenciólogos* y hematólogos con amplia experiencia en el campo de la anticoagulación podrían limitar la validez de los resultados y por tanto su generalización a la práctica diaria. Sin embargo, estudios previos han demostrado que la inclusión de un número de expertos superior a 40 no incrementa la validez del método Delphi, pero sí aumenta su complejidad y costes<sup>11</sup>. El estudio muestra el grado de acuerdo en el manejo de las complicaciones de la anticoagulación oral entre *urgenciólogos* y hematólogos expertos en el campo, objetivo planteado para identificar áreas de mejora que contribuyan al acuerdo de las necesidades percibidas por los clínicos. Estos datos de expertos conseguidos “en vida real”, son esenciales y permiten entender la práctica de sus compañeros. Los resultados no deben interpretarse como el estado del conocimiento actual del problema, ni deben inferirse de ellos recomendaciones para el tratamiento, pero en caso de desacuerdo con dichas recomendaciones habría que analizar si se trata de una cuestión relacionada con falta de evidencia, falta de conocimiento de la evidencia o bien con una falta de experiencia.

En conclusión, el grado de acuerdo entre *urgenciólogos* y hematólogos expertos en el manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con anticoagulantes orales fue elevado y las estrategias de manejo propuestas estuvieron en general alineadas con las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Sin embargo, la unificación de criterios de manejo de la hemorragia mayor, tanto en referencia a la evaluación de la actividad anticoagulante como al uso de productos hemostáticos, y la necesidad de disponer de antídotos

específicos para los ACOD, constituyen áreas de mejora que pueden contribuir a incrementar la calidad del manejo de las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores Vicente Vicente, José Ramón González-Porras, Pascual Marco y Vanesa Roldán declaran no tener conflictos de intereses en relación a este estudio. Blanca Coll-Vinent declara haber recibido honorarios por reuniones de trabajo de Boehringer Ingelheim; honorarios por consultoría de Bristol-Myers Squibb, MSD y Daiichi Sankyo y remuneraciones para asistencia a congresos de Boehringer Ingelheim, Lilly, Sanofi, MSD, Bayer y Cardiome. Ramón Lecumberri declara haber recibido honorarios por la participación en advisory-meetings de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myer Squibb y Daiichi Sankyo; y honorarios por conferencias de Bristol-Myers Squibb. Alfonso Martín declara haber recibido honorarios por la participación en consultorías-conferencias de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer y Daiichi Sankyo. Coral Suero declara haber recibido honorarios por la participación en advisory-meetings de Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb y Daiichi Sankyo; honorarios por conferencias de Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb; y participación en estudios patrocinados por Bayer. José Mateo declara haber recibido honorarios por la participación en consultorías de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Bayer; y honorarios por conferencias de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Bayer y Daiichi Sankyo. Stéphane Soulard y Carlos Crespo son trabajadores de Boehringer Ingelheim. Míriam Camats trabaja en Adelphi España, Secretaría Técnica del proyecto que ha sido financiado por Boehringer Ingelheim.

## Financiación

Boehringer Ingelheim España ha dado soporte financiero al Comité Científico y a Adelphi para desarrollar este estudio.

## Responsabilidades éticas

Vicente Vicente y Alfonso Martín fueron los coordinadores del Proyecto y formaron parte del comité científico. Vanesa Roldán, José Mateo, José Ramón González-Porras, Ramón Lecumberri, Blanca Coll-Vinent, Pascual Marco y Coral Suero también formaron parte del comité científico. El comité científico estaba encargado del diseño del estudio y de la interpretación de los datos. Montse Pérez y Míriam Camats son empleadas de Adelphi España y coordinaron el trabajo de campo y la recopilación de los datos. Stéphane Soulard, Carlos Crespo y Eva Portabella i Purfi son empleados de Boehringer Ingelheim España y participaron en el diseño del estudio. Todos los autores participaron en la revisión del cuestionario y del manuscrito final.

## Bibliografía

- 1 Escolar Albadalejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldán Schilling V. Guía SEHH-SETH (Sociedad Española de Hematología y Hemo-terapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) sobre los nuevos anticoagulantes orales. (Consultado Noviembre 2015). Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/1747-guia-sehh-seth-para-el-manejo-de-los-nuevos-anticoagulantes-orales.htm>
- 2 Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:453-60.
- 3 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1467-507.
- 4 Agencia Europea del Medicamento (EMA). The role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants (DOACs). (Consultado Noviembre 2015). Disponible en:



- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2015/08/event\\_detail\\_001181.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/08/event_detail_001181.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)
- 5 Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie*. 2011;31:21-7.
  - 6 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). *ThrombHaemost*. 2011;106:868-76.
  - 7 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens 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.
  - 8 Booberg AL, Morris-Khoo SA. The Delphi method: a review of methodology and an application in the evaluation of a higher education program. *Can J ProgEvaluat*. 1992;7:27-39.
  - 9 Pill J. The Delphi method: substance, context, a critique and an annotated bibliography. *Socio Econ Plan Sci*. 1971;3:57-71.
  - 10 Delp P. Systems tools for project planning. Bloomington, Indiana: International Development Institute; 1977. pp. 14-18.
  - 11 Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Description and uses of the Delphi method in health sciences research. *Inv Ed Med*. 2012;1:90-5.
  - 12 Peiro S, Portella E. No todo es acuerdo en el consenso: limitaciones de los métodos de consenso en los servicios de salud. *Gac Sanit*. 1993;7:294-300.
  - 13 Mattel M, Jacoby J. Is there an optimal number of alternatives for likert scale items - study - reliability and validity. *Educ Psychological Meas*. 1971;31:657.
  - 14 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, Burnand B, Ramon LaCalle J, Lazzaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001.
  - 15 Hampel FR, Ronchetti EM, Rousseeuw PJ, Stahel WA. *Front Matter, in Robust Statistics: The Approach Based on Influence Functions*, Nueva York (EE.UU.): John Wiley & Sons, Inc., Hoboken; 2005.
  - 16 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.
  - 17 Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, DeCaterina R, Wojdyla D, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7.
  - 18 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
  - 19 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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;383:955-62.
  - 20 Khadzhyunov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:596-605.
  - 21 Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.