



# Reversión de los anticoagulantes orales de acción directa

Andrés Valenzuela<sup>1,2</sup>, Andrés Aizman<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) son considerados de elección por diversas guías clínicas, y su uso en algunas patologías ha superado al de los antagonistas de la vitamina K. A pesar de que los DOACs son más seguros, las complicaciones hemorrágicas siguen siendo su mayor efecto adverso. Una de las principales preocupaciones durante la introducción de los DOACs fue la ausencia de antídotos específicos para revertir su efecto en caso de hemorragia o cirugía de urgencia. En los últimos años se han desarrollado agentes reversiones específicos: el Idarucizumab, un antídoto específico contra el Dabigatrán, que está disponible en varios países incluido Chile. El Andexanet alfa, que revierte el efecto de todos los antagonistas del factor X activado, ha sido aprobado por la FDA y está disponible en Estados Unidos, pero no aún en nuestro país.

En este artículo, comentamos brevemente la farmacología de los DOACs y la epidemiología de las complicaciones asociadas a uso. Abordamos en profundidad el manejo de las complicaciones hemorrágicas asociadas a los DOACs, revisando la evidencia disponible en relación al uso de estos nuevos antídotos específicos, así como el de agentes hemostáticos inespecíficos. Finalmente, proponemos un algoritmo de manejo basado en la mejor evidencia disponible.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna. Medicina Interna Hospitalaria. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Equipo de Trombosis y Hemostasia. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

## INTRODUCCIÓN

Por más de medio siglo hemos utilizado antagonistas de la Vitamina K (AVK) como única alternativa oral para tratar y prevenir complicaciones tromboembólicas.

En los últimos años han aparecido nuevos anticoagulantes denominados anticoagulantes orales de acción directa o DOACs (Direct-Acting Oral AntiCoagulants). Estos comprenden al inhibidor directo de la trombina (factor IIa), Dabigatrán, y a los inhibidores directos del factor Xa, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán y Betrixabán. Los DOACs han demostrado ser tan eficaces como los AVK en fibrilación auricular (FA) y en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), asociándose a un menor riesgo de sangrado mayor <sup>1,2</sup>

A pesar de que los AVK son efectivos, poseen un estrecho margen terapéutico y una importante variabilidad intra e inter paciente que obliga a un monitoreo constante. La farmacocinética de los DOACs y su relación dosis-respuesta más predecible, ha permitido simplificar los esquemas de dosificación y el manejo peri-operatorio. En la actualidad, los DOACs son considerados el anticoagulante de elección por diversas guías clínicas <sup>3,4</sup> y su uso ha superado al de los AVK. <sup>5</sup>

Una de las principales preocupaciones durante la introducción de los DOACs, fue la ausencia de antidotos específicos para revertir su efecto en caso de hemorragia o cirugía de urgencia. Muchos clínicos han preferido mantener a los pacientes anticoagulados con AVK ya que cuentan con

estrategias de reversión ampliamente aceptadas <sup>6</sup>. A pesar de que los DOACs son globalmente más seguros que los AVK, se ha reportado entre 2.1% y 3.6% de sangrados mayores en los estudios fase III <sup>1</sup>.

Actualmente existen 2 reversores específicos los para los DOACs que han recibido aprobación de la FDA. Idarucizumab para revertir el efecto de Dabigatrán y Andexanet alfa para revertir el efecto de Rivaroxabán y Apixabán. Agentes hemostáticos inespecíficos como los concentrados de complejos protrombínicos también han sido usados como parte de las estrategias de reversión.

En este artículo abordaremos el manejo de las complicaciones hemorrágicas en usuarios de DOACs y describiremos nuestra aproximación con respecto al uso de los distintos agentes reversores. El algoritmo que aquí proponemos se basa en la mejor evidencia disponible y es concordante con las recomendaciones entregadas por guías clínicas <sup>7,8</sup>

## FARMACOLOGÍA DE LOS DOACs

Es útil conocer las características farmacológicas de los DOACs para individualizar el manejo de los pacientes que requieran una reversión urgente. La tabla 1 resume los aspectos farmacológicos más relevantes de los DOACs en comparación con Warfarina.

Los DOACs se caracterizan por un rápido inicio de acción con efecto máximo 1-4 h post ingesta y una vida media más corta que los AVK (10-14 h versus 36-42 h).

Una de las primeras consideraciones al tratar

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
Dosis	Muy variable 1 vez al día	75 a 150 mg 2 veces al día	15 a 20 mg 1 vez al día	2.5 a 5 mg 2 veces al día
Biodisponibilidad	90%	6%	60 a 80%	66%
Tiempo hasta el efecto terapéutico	Inicio 48-72 hrs total 120 hrs	1 a 3 hrs	2 a 4 hrs	1 a 2 hrs
% unión proteínas plasmáticas	99%	35%	95%	87%
Vida media	20 a 60 hrs	12 a 17 hrs	7 a 13 hrs	8 a 15 hrs
Metabolismo	Hepático	80% renal 20% hepático	66% renal 33% hepático	25% renal 75% hepático
Interacciones	Múltiples	Inhibidores gp-P	Inhibidores CYP3A4 Inhibidores gp-P	Inhibidores CYP3A4 Inhibidores gp-P

**Tabla 1.** Características farmacológicas de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)

pacientes con hemorragia secundaria a DOACs es suspender el anticoagulante y prevenir que se siga absorbiendo. Un estudio en voluntarios sanos que tomaron Apixabán y luego carbón activado a las 2 ó 6 horas, mostró reducciones en la concentración plasmática de 50 y 28% respectivamente<sup>9</sup>. Ya que los DOACs se absorben rápidamente desde el tubo digestivo, sólo resulta útil usar carbón activado si la ingesta del DOAC fue reciente (< 2 a 4 hrs).

Los DOACs poseen porcentajes variables de excreción renal: 80% Dabigatrán, 66% Rivaroxabán y 25% Apixabán. Esto es importante, ya que los pacientes con hemorragia pueden cursar con injuria renal aguda prolongando la vida media de estos fármacos. En pacientes con función renal conservada, el efecto del DOAC desaparece por completo luego de 4 a 5 vidas medias, lo que equivale aproximadamente a 2.5 días. En base a datos farmacocinéticos, pacientes con clearance de creatinina menor a 50 mL/min que serán sometidos a cirugía, se les recomienda suspender el DOAC cuatro días antes de la intervención<sup>10</sup>. Se desprende de lo anterior, que los usuarios de DOACs que cursan con insuficiencia renal significativa, pueden permanecer bajo efecto del anticoagulante hasta 96 horas después de la última dosis.

El Dabigatrán es principalmente excretado por vía renal y tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, haciendo factible su extracción de la circulación mediante hemodiálisis. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas logra eliminar aproximadamente 50% de la droga<sup>11</sup>. Por otro lado, Rivaroxabán y Apixabán poseen una alta unión a proteínas plasmáticas y la diálisis no es útil para su remoción. Se ha propuesto que la plasmaféresis podría ser efectiva en estos casos, sin embargo, esta hipótesis no ha sido probada. Si bien la diálisis y plasmaféresis parecen ser opciones razonables para revertir el efecto de los DOACs, no son recomendables, dado el tiempo requerido para instaurarlas y las potenciales complicaciones asociadas a la instalación de un catéter venoso central en un paciente anticoagulado.

## RIESGO DE SANGRADO

Cualquier anticoagulante tendrá como principal efecto adverso hemorragias, siendo la intracranéa (HIC) la más temida. Sin embargo, una de las principales ventajas de los DOACs es que se asocian a un menor riesgo global de complicaciones hemorrágicas, en particular de HIC.

En un metaanálisis de 13 estudios que incluyó a más de 100.000 pacientes, los DOACs se asociaron a

una reducción del riesgo de hemorragia fatal de un 47% (RR 0.53, 95% IC 0.43 - 0.64)<sup>12</sup>. Estos hallazgos son similares a los observados en estudios post marketing<sup>13</sup>.

Uno de los resultados más relevantes en los estudios de DOACs, es que todos se asocian a una reducción del riesgo de HIC en torno al 50%<sup>14,15,16</sup>

Por otro lado, el riesgo de hemorragia digestiva es mayor que el asociado a AVK (INR 2.0 a 3.0) con Dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 hrs (OR 1.52, 95% IC 1.2 - 1.9), Rivaroxaban 20 mg al día (1.47, 1.2 - 1.81) y Edoxaban 60 mg al día (1.22, 1.01 - 1.49), siendo menor con Apixaban en dosis de 5 mg cada 12 hrs, tanto en relación a los otros DOACs como a AVK<sup>17</sup>.

## MEDICIÓN O ESTIMACIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE

Medir, o al menos estimar el efecto anticoagulante de un DOAC es fundamental en casos de sobredosis, hemorragia o cirugía de urgencia. Esto cobra aún más importancia cuando planteamos el uso de reversores específicos, ya que estos acarrear un alto costo y se asocian a complicaciones trombóticas.

Los niveles plasmáticos de los DOACs se pueden medir directamente mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem. Desafortunadamente, estos tests son lentos y solo están disponibles en centros especializados, por lo que no son útiles en la práctica clínica<sup>18</sup>.

Entre los exámenes rutinarios de coagulación, el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) entrega una estimación cualitativa del efecto anticoagulante de Dabigatrán. Usando reactantes sensibles, un TTPA normal excluye niveles significativos de la droga, mientras que un TTPA prolongado refleja niveles en rango terapéutico o supraterapéutico<sup>19</sup>. El tiempo de trombina (TT) sin diluir es sensible a cantidades muy bajas de Dabigatrán, y por lo tanto, un TT normal refleja niveles clínicamente insignificantes del fármaco<sup>20</sup>.

El Tiempo de Protrombina (TP) permite una determinación cualitativa del efecto del Rivaroxabán pero es poco útil para Apixabán. Un TP prolongado sugiere niveles terapéuticos o supraterapéuticos de Rivaroxabán<sup>21</sup>. Sin embargo, la sensibilidad depende del reactante utilizado, por lo que un valor normal no es suficiente para excluir niveles clínicamente relevantes.

Ensayos funcionales como el tiempo de coagulación con Ecarina (TCE) y el tiempo de trombina diluida (dT) o Hemoclot ® muestran una correlación lineal

con los niveles de Dabigatrán en plasma<sup>22</sup> y son útiles en los centros que pueden procesarlos con prontitud. Desafortunadamente estos exámenes aún no han sido implementados en Chile.

Para los inhibidores del fXa, la medición de actividad anti-fXa por ensayos cromogénicos es el indicador de laboratorio más específico. Estos proveen una determinación cuantitativa del efecto anticoagulante siempre y cuando estén calibrados para la droga que se desea medir<sup>12</sup>. Si se realiza medición de actividad anti-fXa con un ensayo calibrado para heparina, no es posible cuantificar bien los niveles de inhibición del fXa. Sin embargo, un valor en rango normal excluye la presencia de una concentración plasmática significativa de estas drogas<sup>23</sup>. En la

tabla 2 se muestran los principales test que permiten estimar o medir el efecto anticoagulante de los DOACs.

Los ensayos basados en las propiedades viscoelásticas de la sangre como la tromboelastografía pueden sugerir la presencia de un anticoagulante oral de acción directa. No obstante, son inespecíficos y poco precisos por lo que no se recomienda su uso en este contexto<sup>24</sup>.

## REVERSORES ESPECÍFICOS

Se han desarrollado tres antídotos específicos para revertir el efecto anticoagulante de los DOACs. Idarucizumab (Praxbind®; Boehringer Ingelheim), específico para la reversión del Dabigatrán, se

DOAC	Test	Mecanismo	Interpretación
<b>Dabigatrán</b>			
Convencional	Tiempo de Trombina (TT)	Funcional de coagulación	Normal: concentración de Dabigatrán no afectando la coagulación Elevado: Dabigatrán presente en la circulación
	Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa)	Funcional de coagulación	Normal: en general excluye niveles significativos del dabigatrán Elevado: niveles terapéuticos o supratrapéuticos de dabigatrán
Específico	Espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM)	Detección molecular	Cuantifica niveles en ng/mL
	Tiempo de trombina diluida (dTT)	Funcional de coagulación	Cuantifica niveles en ng/mL
	Tiempo de coagulación con Ecarina (TCE)	Funcional de coagulación	Cuantifica niveles en ng/mL
<b>Inhibidores del Factor X activado</b>			
Convencional	Actividad anti-Xa calibrado para heparinas	Ensayo cromogénico	Normal: concentración del inhibidor fXa no afectando la coagulación Elevado: concentración del inhibidor fXa presente y afectando la coagulación
	Tiempo de Protrombina (TP)	Funcional de coagulación	Normal: poco probable que haya efecto de Rivaroxabán. No es útil para Apixabán
Específico	Espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM)	Detección molecular	Cuantifica niveles en ng/mL
	Actividad anti-Xa calibrado específicamente para el inhibidor del fXa	Ensayo z	Cuantifica niveles en ng/mL

**Tabla 2.** Tests para estimar o medir el efecto anticoagulante de los DOACs

Nombre	Andexanet alpha (Andexxa®)	Idarucizumab (Praxbind®)	CCP-4F (Octaplex®)	CCPA (FEIBA®)
Clasificación	Antídoto específico	Antídoto específico	Pro-hemostático inespecífico	Pro-hemostático inespecífico
Inicio de acción	2 a 5 min	< 5 min	No se sabe en DOAC	No se sabe en DOAC
Vida media	FD: 30 a 60 min Terminal: 5 a 7 hrs	FD: 45 min Terminal: 4 a 8 hrs	Según la vida $\frac{1}{2}$ de cada factor. Persisten elevados por >24 hrs	Según la vida $\frac{1}{2}$ de cada factor. Persisten elevados por >24 hrs
Eliminación	Desconocida	Renal	Hepática	Hepática
Formulación	200 mg de polvo liofilizado en un vial	Kit contiene 2 viales de 2.5 gr en 50 mL cada uno (Total = 5gr)	Viales de 500 y de 1000 UI de FIX	Vial de 1000UI
Costo (USA)*	\$5500 por 200 mg	\$4000 por el kit de 5gr	\$1.6 a 2.77 por unidad	\$1.64 por unidad
Costo (Chile)*	No disponible	Entre 1.286.000 y 1.998.000 el kit completo	Entre 255.000 y 520.00 el vial de 500 UI	Entre 889.000 y 1.462.033 el vial de 1000 UI
Preparación	Reconstituir cada vial en 20mL de agua estéril. Concentración final 10mg/mL	Kit intacto se transporta al paciente. No requiere preparación	Reconstituir usando el diluyente incluido en el kit	Reconstituir usando el diluyente incluido en el kit
Administración	Usar vía exclusiva. - Dosis baja: Bolo de 400 mg en 15 min y luego infusión de 4 mg/min por 2h - Dosis alta: Bolo de 800 mg en 30min y luego 8mg/min por 2h	Administrar los 2 viales de 2.5 gr como infusiones consecutivas o como 2 bolos en 15 min	Usar vía exclusiva. La dosis total se administra en 15 min	Usar vía exclusiva. La dosis total se administra en 15 min

**Tabla 3.** Características de los agentes reversores

encuentra disponible en varios países, incluido Chile. Andexanet alfa (Andexxa®; Portola Pharmaceuticals), reversor de los antagonistas del fXa y de las heparinas fue aprobado en Mayo de 2018 por la FDA pero aún no está disponible en nuestro país. El Ciraparantag teóricamente tendría acción sobre todos los DOACs y las heparinas, pero aún se encuentra en estudio y no está disponible para uso clínico. En la tabla 3 se muestran las características de los agentes reversores incluyendo su costo en nuestro país.

**1.- Idarucizumab:** es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado específico contra Dabigatrán<sup>25</sup>. Estudios realizados en voluntarios

sanos demostraron que la administración de Idarucizumab produjo reversión completa e inmediata del efecto anticoagulante sin efectos adversos importantes<sup>26</sup>.

El RE-VERSE AD es un estudio prospectivo que incluyó a 503 pacientes usuarios de Dabigatrán que presentaron una hemorragia grave (grupo A; 301 pacientes) o que requirieron una intervención de urgencia (grupo B; 202 pacientes)<sup>27</sup>. El Idarucizumab se administró en 2 bolos endovenosos de 2,5 grs completando un total de 5g en 5-10 minutos. El porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante a las 4 horas fue del 100%, medido por tiempo de coagulación con Ecarina o tiempo

de trombina diluida. En el grupo A, un tercio de los paciente presentaron hemorragia intracerebral y un 45,5% hemorragia gastrointestinal. El tiempo promedio para lograr hemostasia fue de 2.5 hrs y en un 68% de los casos se logró detener el sangrado en las primeras 24 hrs. En el grupo B, las cirugías más frecuentes fueron intraabdominales, ortopédicas y cardiovasculares. El tiempo promedio hasta el comienzo de la intervención fue de 1.6 hrs y la hemostasia intraoperatoria fue catalogada como normal por el cirujano en el 93,4% de los casos. En ambos grupos la incidencia de eventos tromboembólicos fue de 4.8% a 30 días y de 6.8% a 90 días. La mortalidad global fue 13.1% a 30 días y 18.9% a 90 días.

El Idarucizumab está disponible para uso clínico en nuestro país. En la página web [www.agentereversor.cl](http://www.agentereversor.cl) se puede encontrar información sobre su disponibilidad.

**2.- Andexanet alfa:** corresponde a un factor Xa recombinante modificado. Es catalíticamente inactivo y no participa en la cascada de coagulación. Sin embargo, mantiene su capacidad de unir y por lo tanto de secuestrar a los inhibidores del factor Xa, impidiéndoles ejercer su efecto anticoagulante<sup>28</sup>.

En los estudios ANNEXA-A y ANNEXA-R, voluntarios sanos recibieron dosis estándar de Apixabán y Rivaroxabán, seguido de la administración endovenosa en bolo de Andexanet alfa (400 mg para Apixabán y 800 mg para Rivaroxabán). Andexanet alfa demostró revertir en forma rápida y dosis dependiente la actividad anti-Xa. Sin embargo, a los 15 minutos de terminado el bolo se observó un rebote, siendo necesaria una infusión de 2 horas para lograr la reversión sostenida del efecto anticoagulante. No se reportaron complicaciones trombóticas ni efectos adversos graves en los 101 pacientes que recibieron Andexanet<sup>29</sup>.

En Mayo del año 2018, la FDA aprobó el uso de Andexanet alfa para el manejo de las hemorragias incontrolables o de riesgo vital en pacientes usuarios de Apixabán o Rivaroxabán, basándose en los resultados del estudio ANNEXA-4<sup>30</sup>. Este estudio multicéntrico incluyó 352 pacientes (194 Apixabán, 128 Rivaroxabán, 10 Edoxobán y 20 Enoxaparina). El 64% de los pacientes tuvo un sangrado intracraneal y el 26% una hemorragia digestiva. Se administró una dosis baja de Andexanet alfa (400 mg en bolo de 15 minutos y luego una infusión continua de 4 mg/min por 2 horas) a los usuarios de Apixabán y a aquellos que habían ingerido la última dosis de Rivaroxabán hace más de 7 horas. Se usó una

dosis alta (800 mg en bolo de 30 minutos y luego una infusión continua de 8 mg/min por 2 horas) en los demás pacientes. La reducción promedio en la actividad anti-Xa al finalizar el bolo de Andexanet fue del 92%. La hemostasia fue calificada clínicamente como excelente o buena en el 82% de los pacientes. La incidencia de eventos tromboembólicos fue de 10% y la mortalidad fue de 14% a 30 días.

Se encuentra en desarrollo un ensayo clínico randomizado que comparará Andexanet alfa contra el manejo habitual, en pacientes usuarios de un inhibidor oral del fXa con hemorragia intracraneal aguda (ClinicalTrials.gov, NCT03661528). Se espera que los resultados de este estudio estén disponibles a fines del año 2023.

En estos momentos, el Andexanet solo está disponible en Estados Unidos y no contamos con información sobre una posible fecha de llegada a nuestro país.

**3.- Ciraparantag:** es un antídoto de amplio espectro con la capacidad de revertir el efecto anticoagulante de Heparinas, Fondaparinaux, Dabigatrán y antagonistas del fXa. Corresponde a una pequeña molécula sintética, catiónica e hidrosoluble, que se une a los anticoagulantes mediante puentes de hidrógeno y enlaces iónicos<sup>31</sup>. Ha demostrado reversión del efecto anticoagulante en modelos animales de sangrado<sup>32</sup>. Un estudio fase I en 80 voluntarios sanos, evaluó el efecto de una dosis de Ciraparantag posterior a la administración de Edoxabán<sup>33</sup>. El Ciraparantag logró normalizar los tiempos de coagulación en menos de 10 minutos y el efecto fue sostenido por 24 horas. Además, no demostró actividad procoagulante medida por generación de dímero D. El Ciraparantag no ha sido aprobado por ninguna agencia reguladora y no se encuentra disponible para uso clínico.

### **AGENTES PRO-HEMOSTÁTICOS INESPECÍFICOS**

Cuando no contamos con reversores específicos de los DOACs, el manejo estándar de los pacientes con sangrado grave o necesidad de cirugía de urgencia consiste en administrar factores de coagulación suplementarios. Teóricamente, al administrar un exceso de estos factores, lograríamos saturar los sitios de unión de los DOACs, dejando suficiente factor libre para restaurar la cascada de la coagulación. Los agentes hemostáticos inespecíficos que han sido estudiados son: los concentrados de complejos protrombóticos (CCP) y el factor VII activado recombinante (rFVIIa).

Desafortunadamente, la mayoría de los datos sobre



la eficacia de estos agentes proviene de modelos animales de sangrado y ensayos de laboratorio en voluntarios sanos. Los estudios en pacientes con hemorragia asociada a DOACs han sido en su mayoría retrospectivos. Además, se ha estimado que el uso de CCP se asocia a una incidencia de eventos tromboembólicos de 0.7% a 1.8%<sup>34</sup>. Por lo tanto, es necesario interpretar esta evidencia y aplicarla con precaución.

**1.- CCP:** son complejos liofilizados de factores de coagulación dependientes de Vitamina K. Existen 2 productos disponibles en Chile:

- 1.- 4F-CCP (Octaplex®): contiene 4 factores inactivados (II, VII, IX y X).
- 2.- CCPA (FEIBA®): contiene una fracción de los factores en su forma activada.

El uso de 4F-CCP en pacientes con hemorragia mayor asociada al uso de inhibidores directos del FXa, ha sido evaluada en solo dos cohortes prospectivas. En la cohorte sueca se trató con 4F-CCP a 84 pacientes con sangrado mayor relacionado al uso de Apixabán o Rivaroxabán. Los pacientes que pesaban menos de 65 kgs recibieron 1500 unidades y los pacientes con peso mayor a 65 kgs recibieron 2000 unidades. Se logró una hemostasia efectiva en el 69% de los pacientes. Dos pacientes sufrieron un ACV isquémico y 27 paciente fallecieron a 30 días de seguimiento<sup>35</sup>. En la cohorte canadiense, 66 pacientes con hemorragia mayor secundaria a Apixabán o Rivaroxabán fueron tratados con 2000 unidades de 4F-CCP. La hemostasia fue calificada como buena, moderada o pobre en el 65%, 20% y 15% de los pacientes respectivamente. Un 8% de los pacientes experimentó eventos tromboembólicos a los 30 días<sup>36</sup>. En base a datos retrospectivos, un panel de expertos ha recomendado usar dosis ajustadas por peso de 4F-CCP (50UI/Kg)<sup>8</sup>. Sin embargo, la estrategia de dosis fija (2000 UI en total) es la única que sido estudiada prospectivamente, es más simple y menos costosa.

El uso de CCPA para la reversión de los inhibidores directos del FXa ha sido estudiado en modelos animales y voluntarios sanos. No contamos con datos de estudios prospectivos. Un estudio retrospectivo reportó los resultados del uso de CCPA (20 UI/kg) en 11 pacientes con hemorragia intracerebral asociada a inhibidores del FXa. En 6 pacientes se demostró estabilización del sangrado en la tomografía computada de control, mientras que en 4 pacientes hubo expansión del hematoma. Un paciente desarrolló un ACV isquémico y otro paciente un tromboembolismo pulmonar<sup>37</sup>.

También se evaluó el uso de CCPA en 14 pacientes con sangrado mayor asociado a Dabigatrán. Los pacientes recibieron entre 24 y 98 unidades por kg de peso (promedio: 44 UI/Kg) y 4 pacientes recibieron una segunda dosis 1 a 14 horas después. La hemostasia fue calificada como buena en 9 (64%), moderada en 5 (36%) y pobre en ningún paciente. No se reportaron complicaciones trombóticas<sup>38</sup>. En base a estos datos, los expertos recomiendan usar 50 UI/Kg de CCPA para revertir el efecto de Dabigatrán cuando no se cuente con Idarucizumab.

**2.- rFVIIa (NovoSeven®):** se une al factor tisular en sitios de daño vascular induciendo la generación de trombina. Ha demostrado normalizar los parámetros de coagulación en estudios in vitro y en modelos animales. Se ha reportado su uso, asociado a hemodiálisis, en el manejo de un sangrado grave postcirugía cardíaca asociada a Dabigatrán<sup>39</sup>. La evidencia que apoya su uso de todos modos, es muy escasa y no se recomienda rutinariamente para revertir el efecto de los DOACs.

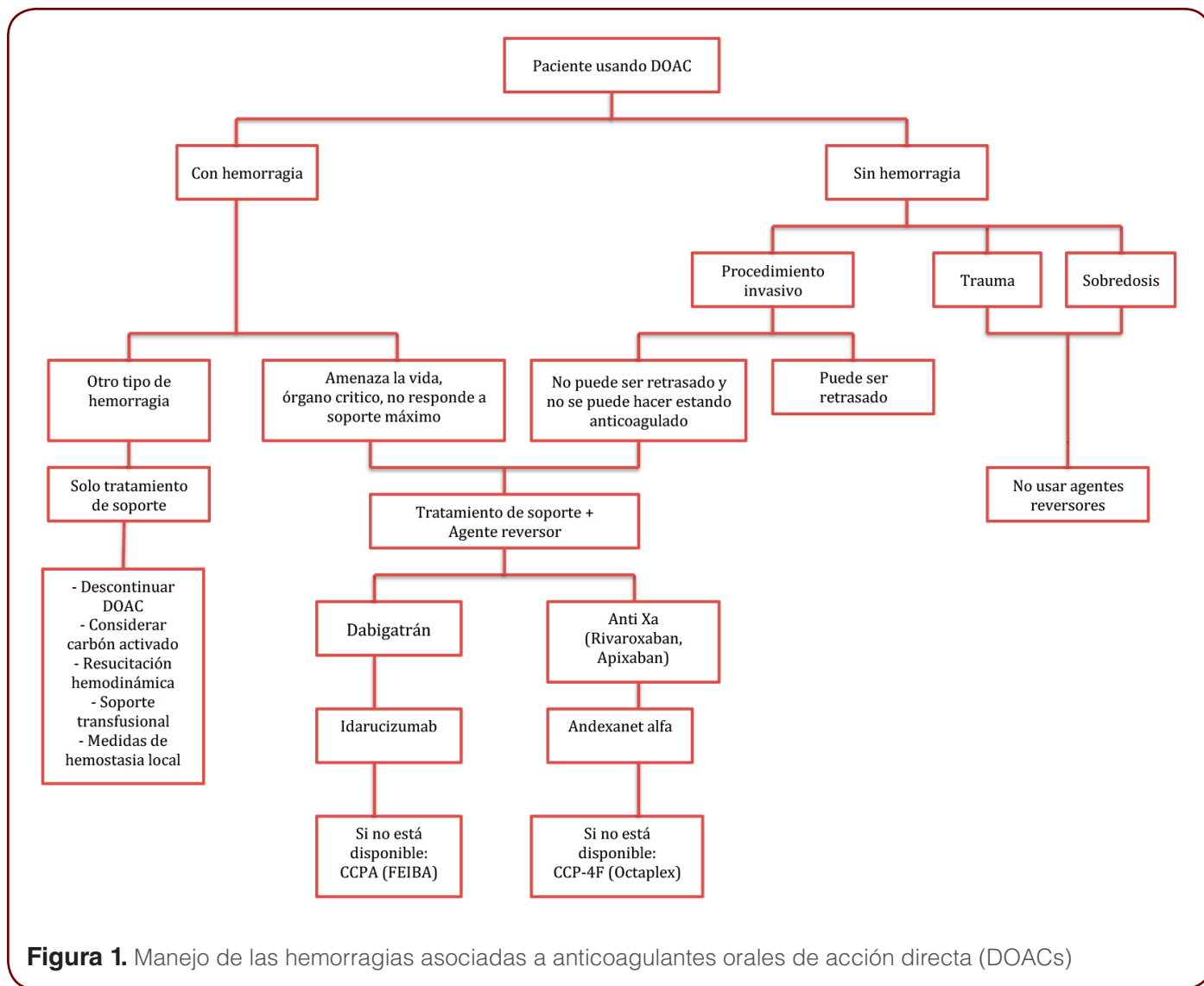
### ALGORITMO DE MANEJO

En la figura 1 se observa nuestro algoritmo de manejo de hemorragia asociada a DOACs en base a la evidencia disponible y las recomendaciones publicadas por guías clínicas relevantes.

La base del manejo consiste en la suspensión inmediata de la droga, el control del sitio de sangrado y el soporte hemodinámico. Las medidas hemostáticas locales son fundamentales y pueden incluir compresión mecánica, terapia endoscópica, embolización y cirugía entre otras. En forma paralela, se debe resucitar hemodinámicamente a los pacientes, administrando cristaloides y hemoderivados cuando sea necesario. En muchas ocasiones, estas medidas locales y de soporte, son suficientes para lograr una hemostasia adecuada y evitan la necesidad de utilizar reversores.

Los pacientes con hemorragia de riesgo vital o sangrado en un órgano crítico, requieren además una rápida restauración de la hemostasia mediante la administración de un agente reversor. Si contamos con agentes específicos, debemos usarlos como tratamiento de primera línea. En caso contrario, recomendamos usar 2000 UI de 4F-CCP en usuarios de Rivaroxabán o Apixabán y 50 UI/Kg de CCPA en usuarios de Dabigatrán.

No es recomendable usar agentes pro-hemostáticos o reversores específicos en pacientes que no estén sangrando, incluso ante una sobredosis o exposición a trauma.



**Figura 1.** Manejo de las hemorragias asociadas a anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Ruff CT, Guigliano 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 (9921): 955-62.
- Van Es N, Coppens, M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 Feb;149(2):315-352.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Ahlsson A, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016 Oct 7; 37(38): 2893–2962.
- Van den Heuvel JM, Hövels AM, Büller HR, Mantel-Teeuwisse AK, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. NOACs replace VKA as preferred oral anticoagulant among new patients: a drug utilization study in 560 pharmacies in The Netherlands. *Thromb J*. 2018 Apr 18;16:7.
- Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128:1234-1243.
- Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *American Journal of Hematology*. 2019 Jun;94(6):697-709.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):3042-



- 3067.
9. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):147-54.
  10. 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.
  11. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1790-1798
  12. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 2012-2020
  13. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GY. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494-2503
  14. 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 Sep17;361(12):1139-51
  15. 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 Sep 8;365(10):883-91
  16. 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 Sep 15;365(11):981-92
  17. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058
  18. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (11): 1128-39.
  19. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Díaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 (10): e604-33.
  20. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
  21. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010; 32 (6): 673-9.
  22. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107 (5): 985-97
  23. Beyer J, Trujillo T, Fisher S, Ko A, Lind SE, Kiser TH. Evaluation of a Heparin-Calibrated Antifactor Xa Assay for Measuring the Anticoagulant Effect of Oral Direct Xa Inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Jul;22(5):423-8.
  24. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 May;139(5):665-73.
  25. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepúlveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.
  26. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386 (9994): 680-90.
  27. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41
  28. Lu G, De Guzmán FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
  29. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413-2424.
  30. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
  31. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, Baker C, Jiang X, Ma-thiowitz E, et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation* 2012; 126: 10021.
  32. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X, Chen L, Grosso M, Morishima Y, et al. Reversal of Anticoagulant-induced Bleeding in External and Internal Bleeding Models by PER977, a Small Molecule Anticoagulant Antidote. *Circulation* 2014; 130: A19361.
  33. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141-2.
  34. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, García D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106 (3): 429-38.
  35. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban or apixaban associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130:1706-1712
  36. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2018;118:842-851
  37. Mao G, King L, Young S, Kaplan R. Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent (FEIBA) for Reversal of Target-Specific Oral

Anticoagulants in Life-Threatening Intracranial Bleeding. *J Emerg Med* 2017; 52 (5): 731-7.

38. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, et al. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res.* 2017;152:44-48
39. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119 (9): 2172-4