



## PUNTO DE VISTA

# Manejo de la hemorragia crítica asociada a la ingesta de ACOD

## Critical bleeding-associated to DOACs administration

Manuel Quintana-Díaz<sup>a,\*</sup> y José A. Páramo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz-idiPaz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 10 de agosto de 2023; aceptado el 25 de agosto de 2023

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2023

Los anticoagulantes orales son ampliamente utilizados para la prevención y el tratamiento de trombosis venosas y arteriales. En los últimos años se ha producido una transición entre los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como rivaroxabán, edoxabán, apixabán y dabigatrán. Si bien el riesgo hemorrágico es aproximadamente un 40% inferior con ACOD que con AVK, este es aún importante. En grandes estudios poblacionales la incidencia de hemorragia mayor oscila entre 1,5-3 por 100 personas/año con ACOD<sup>1</sup>, con una tasa de mortalidad por hemorragia mayor del 7,6% (IC 95%: 6,5-8,7)<sup>2</sup>. En Estados Unidos se ha estimado que hasta el 6% de las visitas a servicios de urgencia relacionadas con medicación son atribuibles a los ACOD<sup>3</sup>.

### Importancia de la farmacocinética y la monitorización de los ACOD en pacientes con hemorragia crítica

Para el tratamiento de la hemorragia asociada a ACOD es importante conocer su farmacocinética, su eliminación y el tiempo desde la última dosis. Los ACOD alcanzan un pico máximo a la 2-4 horas de administración; su vida

media oscila entre 6 y 14 horas en pacientes con función renal normal, con desaparición del efecto anticoagulante en 24 horas, siendo infrecuente la reversión más allá de ese periodo. Es importante considerar la concentración del fármaco empleando test especiales, como el tiempo de ecarina (dabigatrán) o ensayos cromogénicos anti-Xa (inhibidores del factor Xa). Sin embargo, no siempre estas pruebas están disponibles en los laboratorios de urgencias y hay que señalar que las pruebas de coagulación convencionales no permiten excluir concentraciones significativas del fármaco<sup>4</sup>.

### ¿Cuándo revertir?

Las fases del tratamiento de la hemorragia aguda en pacientes que reciben ACOD se resumen en la regla de las 4R: Revisar (última dosis), Remover (carbón activado), Reparar (cirugía, embolización) y Revertir (específicos o prohemostáticos).

El tratamiento de la hemorragia en pacientes que reciben ACOD debe estar guiado por la gravedad de la misma. En hemorragia moderada/severa sin riesgo vital (p.ej., gastrointestinal) se suspenderá temporalmente el fármaco y se proporcionarán medidas de soporte sistémicas (resucitación hemostática y hemodinámica) y locales (endoscopia). En caso de hemorragia masiva o con riesgo vital se incluirá, además de dichas medidas, la reversión y la depuración del fármaco en las primeras 2 horas desde la ingesta, si se

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mquintanadiaz@gmail.com](mailto:mquintanadiaz@gmail.com)  
(M. Quintana-Díaz).



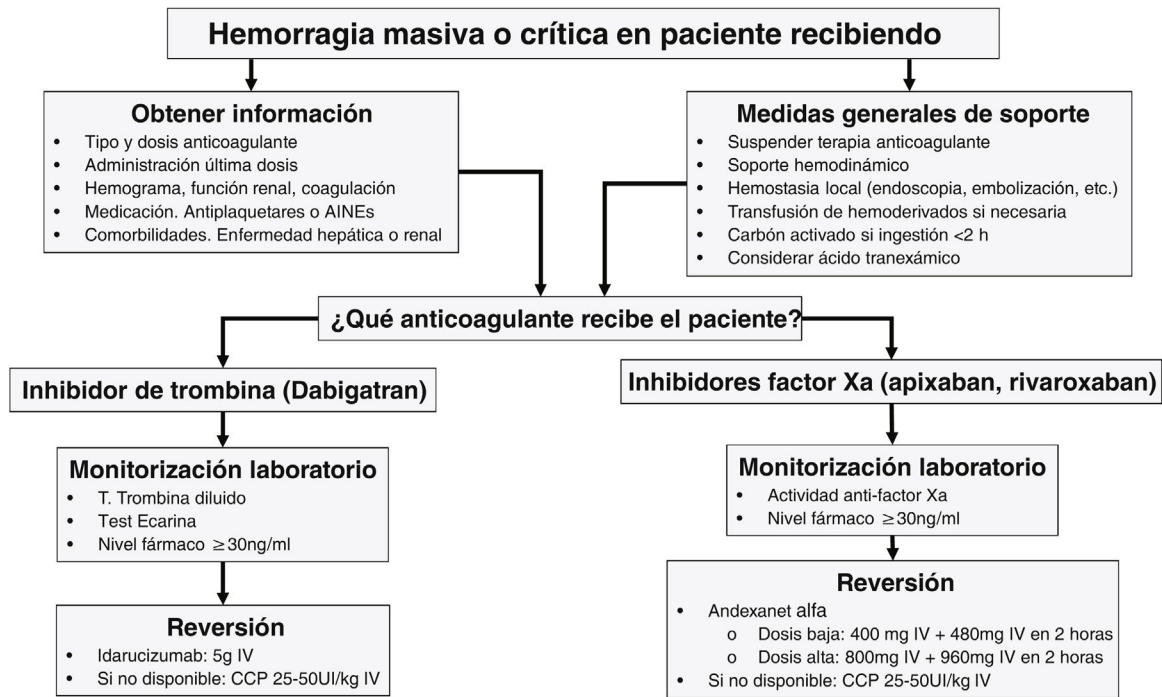


Figura 1 Algoritmo del tratamiento de la hemorragia asociada a ACOD.

considera un beneficio clínico claro y/o se constatan niveles significativamente elevados del fármaco en la sangre. La reversión también debe considerarse en pacientes que requieren cirugía urgente, no demorable, o con elevado riesgo hemorrágico<sup>5-7</sup>.

### ¿Cómo revertir?

**Agentes específicos.** Incluyen idarucizumab y andexanet alfa. Otros, como ciraparantag, están en desarrollo.

- **Idarucizumab** (Praxbind®). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán en proporción 1:1, neutralizando inmediatamente su efecto anticoagulante tras su administración intravenosa (i.v.), consiguiendo una normalización rápida del tiempo de ecarina. La dosis es de 5g, administrados como dos viales de 2,5g separados 5-10 minutos. Su vida media es de 45 minutos, precisándose una estrecha monitorización clínica y analítica, así como la posibilidad de una dosis adicional si persiste la hemorragia. La aprobación del fármaco se obtuvo tras los resultados del estudio REVERSE-AD en 503 pacientes con hemorragia grave (gastrointestinal, intracraneal o traumática)<sup>8</sup>. Idarucizumab revertió completamente el efecto anticoagulante del dabigatrán a las 4 horas de la administración, observándose cese de la hemorragia en el 68% de los pacientes tratados, con una tasa de mortalidad del 14% y de eventos tromboembólicos (ETE) del 5% en los 30 días siguientes al tratamiento. Por todo ello, idarucizumab se considera el agente de primera línea para la reversión del dabigatrán.
- **Andexanet alfa** (Andexxa®). Es una variante modificada del factor Xa que no posee actividad enzimática pero que se une a los inhibidores del factor Xa con alta afinidad.

Ha sido aprobado por la FDA exclusivamente para la reversión de la hemorragia grave secundaria al efecto anticoagulante del apixabán y del rivaroxabán en base a los estudios aleatorizados realizados, pero no en caso de cirugía urgente. Se administra como bolo i.v. de 400 mg u 800 mg, dependiendo de la dosis y el tiempo desde la última toma, seguido de una infusión de 4-8 mg/min durante 120 minutos. Se ha realizado un estudio en fase 3 (ANNEXA-4) en 352 pacientes con hemorragia grave con una reducción de la actividad del 92% tras la infusión<sup>9</sup>. A los 30 días, el 10% de los pacientes desarrollaron ETE. Sobre la base de estos datos la agencia americana (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han aprobado su uso para pacientes con hemorragia grave asociada con rivaroxabán y apixabán. No obstante, su uso en la práctica clínica es controvertido, debido al elevado coste y a metaanálisis que no han demostrado diferencias cuando se compara con concentrado de complejo protrombínico (CCP)<sup>10</sup>.

**Agentes no específicos.** Incluyen los concentrados de CCP de 4 factores (25-50 UI/kg), los CCP activados y el factor VIIa recombinante, no considerándose agentes reversores, sino restauradores de la hemostasia. Los resultados comparando CCP y antidotos específicos contra los ACOD, en un metaanálisis de 34 estudios con 3.135 pacientes, demostraron una eficacia aproximada del 80%, sin diferencias importantes, por lo que los CCP se consideran una opción razonable para restaurar el efecto anticoagulante de los inhibidores del factor Xa<sup>10</sup>, con una incidencia de ETE en torno al 4%. Si bien se han empleado otros agentes hemostáticos adyuvantes o como medida de soporte en pacientes con hemorragia grave, no existen datos clínicos sobre la eficacia clínica del factor VIIa y del ácido tranexámico en pacientes que reciben ACOD.

**Tabla 1** Características de los agentes reversores de los ACOD

| Agente              | Inespecíficos  |  | Reversores   |                                       |
|---------------------|--|--|--|---------------------------------------|
|                     | CCP  | Idarucizumab   | Andexanet alfa   | Ciraparantag                          |
| Composición         | Factores II, VII, IX y X   | Anticuerpo monoclonal humanizado   | Variante humana recombinante de factor Xa  | Pequeña molécula                      |
| Mecanismo de acción | Aumenta la generación de trombina  | Unión a dabigatrán con gran afinidad   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unión con gran afinidad a apixabán, edoxabán y rivaroxabán</li> <li>• Compite con el factor Xa en el complejo heparina-antitrombina</li> </ul>                        | Unión no covalente a ACOD y heparinas |
| Indicación aprobada | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención y tratamiento de la hemorragia en la hemofilia A y B</li> <li>• Uso fuera de ficha técnica para hemorragia por ACOD</li> </ul> | Reversión de dabigatrán en pacientes con hemorragia masiva, no controlada o que requiere cirugía urgente | Reversión de apixabán y rivaroxabán en la hemorragia masiva o no controlada  | En desarrollo<br>Sin licencia         |
| Dosis               | 25-50 UI/kg i.v.   | 5 g bolo i.v. (2,5 g separados 10 min)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis baja: 400 mg i.v. en 15 min, seguido de infusión de 480 mg en 2 h</li> <li>• Dosis alta: 800 mg i.v. en 15 min, seguido de infusión de 960 mg en 2 h</li> </ul> | i.v. (dosis óptima no establecida)    |

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; CCP: concentrado de complejo protrombínico.

La [tabla 1](#) muestra las características de los agentes para la reversión de los ACOD y la [figura 1](#) muestra un algoritmo de tratamiento de la hemorragia grave asociada con estos anticoagulantes.

### Conclusiones

Con la incorporación de los ACOD, los clínicos se van a enfrentar a pacientes con hemorragias graves causadas por esta terapia. Las recomendaciones actuales se basan en escasos estudios aleatorizados y opiniones de expertos, sin que se hayan comparado las diferentes estrategias. La severidad de la hemorragia determina una rápida reversión, que se basa en el empleo de idarucizumab para dabigatrán y de andexanet alfa para los inhibidores orales del factor Xa, apixabán y rivaroxabán, si bien en caso de no disponibilidad se emplearán estrategias no específicas que incluyen el empleo de CCP. Se precisan estudios clínicos para determinar si los agentes específicos son más seguros y efectivos que los no específicos para revertir la hemorragia crítica asociada a ACOD.

### Financiación

Ninguna.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

1. Selak V, Kerr A, Poppe K, Wu B, Harwood M, Grey C, et al. Annual risk of major bleeding in persons without cardiovascular disease not receiving antiplatelet therapy. *JAMA*. 2018;319:2507–20.

2. Chai-Adisaksoha 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;13:2012–20.
3. Geller AI, Shehab N, Lopvegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS. Bleeding related to oral anticoagulants. Trends in US emergency department visits, 2016-2020. *Thromb Res*. 2023;225:110–5.
4. Tomaselli GF, Mahafey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622.
5. Kaide CG, Gulseth MP. Current strategies for the management of bleeding associated with direct oral anticoagulants and review of investigational reversal agents. *J Emerg Med*. 2020;58:217–33.
6. Backus B, Beyer-Westendorf J, Body R, Lindner T, Möckel M, Shegal V, et al. Management of major bleeding for anticoagulated patients in the Emergency Department: An European consensus statement. *Eur J Emerg Med*. 2023;30:315–doi.-L1097323.
7. Van Es N, de Caterina R, Weitz JI. Reversal agents for current and forthcoming direct anticoagulants. *Eur Heart J*. 2023;44:1795–806.
8. 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.
9. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Douchuk A, Eikelboom TW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Final study report of andexanet alpha for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation*. 2023;147:1026–38.
10. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea A, Lecumberri R, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2987–3001.