



# ***What should I know about Direct Oral Anti-Coagulants (DOAC's) and their reversal strategies***

Moderador: Daniel Bolliger

Martes, 27 de mayo de 2025

## **1. INTRODUCTION TO PHARMACOLOGY AND STUDY RESULTS**

Christian von Heymann

De las características farmacológicas de los anticoagulantes orales directos (ACOD), es importante conocer las siguientes<sup>1</sup>:

- El tiempo hasta el pico plasmático es en todos ellos parecido (3 h) e implica que 3 h después de una única dosis de ACOD el paciente está anticoagulado.
- La semivida también es parecida en todos ellos, con variaciones entre 10-17 h.
- La unión a proteínas plasmáticas es crucial para determinar si el fármaco se puede eliminar o no por diálisis:
  - Inhibidores directos de la trombina (dabigatran) ➔ Sí
  - Inhibidores del FXa (rivaroxabán, apixaban, edoxaban) ➔ NO

### **ANTÍDOTOS DE LOS ACOD:**

#### **IDARUCIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal que se une a dabigatran con alta afinidad, tanto la fracción libre como la unida a trombina.

No tiene actividad pro o anticoagulante

Administración IV

Semivida corta: 45 min

Semivida prolongada y mayor exposición en pacientes con enfermedad renal

Reduce los niveles plasmáticos de dabigatran a niveles infraterapéuticos y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)<sup>2</sup>.

#### **ANDEXANET ALFA**

Es una molécula que se une, de forma competitiva con el propio FXa, a los inhibidores del FXa para que no puedan inhibir la activación de la trombina<sup>3</sup>.

Tiene un inicio de acción rápido (2-5 min después del bolo), una semivida de 3 h, y una semivida efectiva de 1 h<sup>4</sup>.

En pacientes con hemorragia mayor asociada al uso de un inhibidor del FXa, el uso de andexanet alfa reduce la actividad del ACOD inhibidor del FXa y más del 80% de los pacientes presentan hemostasia excelente o buena a las 12 horas<sup>5</sup>.

- La incidencia de eventos tromboembólicos fue del 10% y la mortalidad del 14%<sup>5</sup>. Así, aunque la incidencia de eventos trombóticos fue significativamente mayor con andexanet alfa, pero no hubo diferencias en la mortalidad<sup>6</sup>.

En pacientes con hemorragia intracraneal tratados con un inhibidor del FXa, andexanet alfa fue más eficaz que el tratamiento estándar en el control de la hemostasia<sup>6</sup>.

# What should I know about Direct Oral Anti-Coagulants (DOAC's) and their reversal strategies



Moderador: Daniel Bolliger

Martes, 27 de mayo de 2025

## 2. IN THE EMERGENCY SETTING

Lidia Mora

¿Pueden tratarse la mayoría de las hemorragias asociadas con el uso de ACOD en el entorno de urgencias? ¿Cuál es el momento de revertir el efecto del ACOD en el paciente con hemorragia?

Es crucial tener en cuenta ciertos factores para la toma de decisiones clínicas prácticas:



### PASOS RELEVANTES:



### DIAGNÓSTICO

Para la monitorización analítica clásica de los ACOD, son más recomendables los métodos cuantitativos que el cribado, puesto que son más precisos.

Fármaco	Cribado	Métodos cuantitativos
Anti IIa: dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aPTT</li> <li>• Test de veneno de víbora de Russell diluido (dRVV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de trombina diluido (dT)</li> <li>• Ensayo de coagulación con ecarina (ECA)</li> </ul>
Anti Xa: rivaroxabán, apixaban, edoxaban	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de protrombina (PT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Test de antiXa calibrado</li> <li>Si es indetectable se excluye las concentraciones clínicamente relevantes</li> <li>Dependiente de algunas particularidades (embarazo, enfermedad renal crónica grave, obesidad, trombólisis e hiperbilirrubinemia).</li> </ul>

### Tratamiento en pacientes con hemorragias con riesgo vital<sup>7</sup>:

#### RIVAROXABÁN, APIXABAN, EDOXABAN

- ✓ Evaluación de los niveles plasmáticos
- ✓ Evaluación de la actividad anti-Xa calibrada para cada agente específico.
- ✓ Reversión del ACOD con andexanet alfa, sobre todo en pacientes con traumatismo craneoencefálico
- ✓ Concentrado de complejo de protrombina (PCC), si andexanet alfa no está disponible.
- ✓ PCC activado (aPCC), si ninguno de los dos está disponible.

#### DABIGATRAN

- ✓ Evaluación mediante dTT
- ✓ Si dTT no está disponible, estimar mediante el tiempo de trombina estándar.
- ✓ Tratamiento con idaruzizumab
- ✓ PCC o aPCC si idaruzizumab no está disponible.

La monitorización particularmente de la reversión mediante test viscoelásticos específicos es más precisa que los niveles plasmáticos del fármaco.

# What should I know about Direct Oral Anti-Coagulants (DOAC's) and their reversal strategies



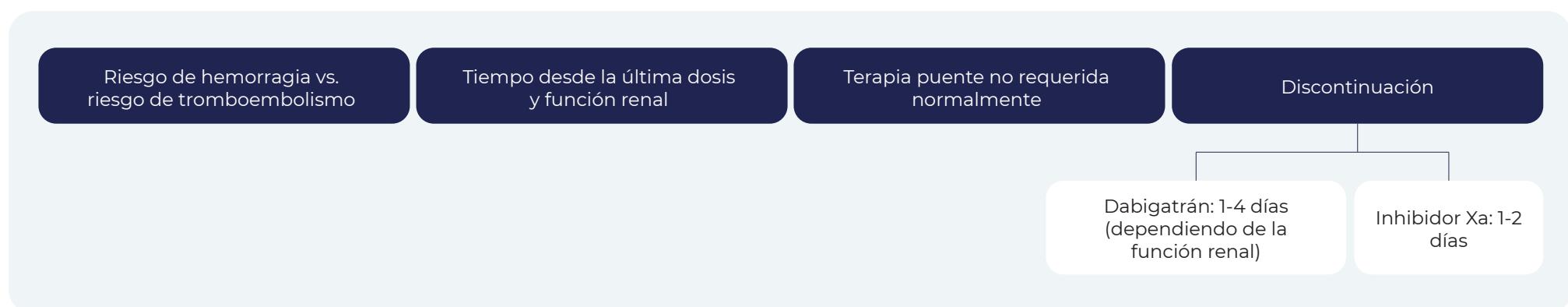
Moderador: Daniel Bolliger

Martes, 27 de mayo de 2025

## 3. IN THE PERIOPERATIVE SETTING

Aamer Ahmed

Consideraciones sobre el manejo de los ACOD en el entorno quirúrgico<sup>8</sup>:



La reversión del efecto de los ACOD es importante en las cirugías urgentes y en casos de hemorragia masiva. En estos casos, el manejo debe contemplar lo siguiente<sup>7</sup>:



Las estrategias dependen del ACOD utilizado, del escenario clínico, de la dosis y el tiempo de administración y de la concentración.

DABIGATRAN	RIVAROXABÁN, APIXABAN
Idarucizumab <sup>9</sup> • 5 g en dos dosis, vía IV	Andexanet alfa <sup>6</sup> • Dosis baja: bolo IV 400 mg (30 mg/min) + infusión IV 4 mg/min durante 120 min = 480 mg • Dosis alta: bolo IV 800 mg (30 mg/min) + infusión IV 8 mg/min durante 120 min = 960 mg

Los agentes no específicos deben usarse como alternativas cuando no hay acceso a los antídotos<sup>10,11</sup>.

PCC	aPCC	Ácido tranexámico
• 20-25 UI/kg • Es efectivo para inhibidores FXa, pero no aprobado para la reversión de inhibidores FXa	• FEIBA (Actividad de bypass del inhibidor del factor VIII)	• 1 g/h como infusión o bolos de 1-2 g

Aspectos prácticos<sup>7</sup>:

- La reversión debe ser inmediata en caso de hemorragia que amenaza la vida o en cirugías de emergencia.
- La reversión debe monitorizarse mediante parámetros de coagulación y el aclaramiento del ACOD (función renal).

### ANDEXANET ALFA

Las indicaciones de andexanet alfa son distintas dependiendo de los países:



Situaciones en las que considerar su uso<sup>5</sup>:

- Hemorragia que potencialmente amenaza la vida con signos o síntomas de compromiso hemodinámico.
- Hemorragia asociada con disminuciones de > 2 g/dL de la Hb, o con Hb < 8 g/dL si no se dispone de valores de Hb basal.
- Hemorragia en área u órgano crítico.

# ***What should I know about Direct Oral Anti-Coagulants (DOAC's) and their reversal strategies***



Moderador: Daniel Bolliger

Martes, 27 de mayo de 2025

## **4. VIEW OF THE THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS EXPERT**

Isabell Pekrul

Es relevante conocer los factores clave que pueden guiar la decisión de reiniciar la anticoagulación después de un evento hemorrágico crítico. La perspectiva del especialista en hemostasia contempla la hemorragia, pero también el estado inicial del paciente (indicación del ACOD e historia clínica hasta la hemorragia).

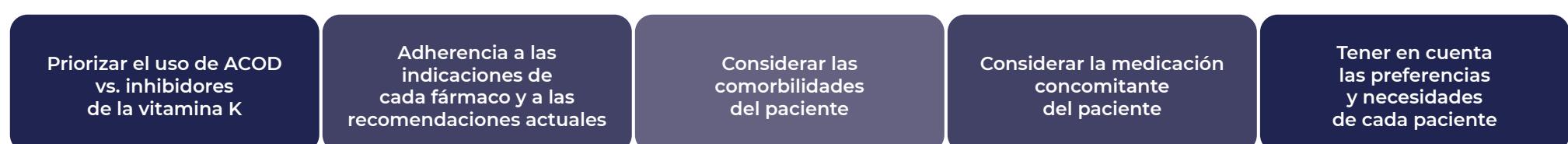
1. Edad ➔ La estratificación de pacientes es crucial, ya que el riesgo de hemorragia grave y el de eventos trombóticos incrementan con la edad<sup>12</sup>
2. Riesgo tromboembólico preexistente
3. Comorbilidades
4. Polifarmacia y medicaciones concomitantes
5. Inmovilización
6. Infección
7. Uso de reversión ➔ idarucizumab y PCC se asocian a un riesgo tromboembólico del 5% y andexanet alfa, a un 10%

El cambio de los inhibidores de la vitamina K por los ACOD durante la última década ha comportado una disminución en la incidencia de hemorragia mayor e intracranal, pero un incremento de las gastrointestinales. En estos momentos, a pesar del uso de los ACOD y la consecuente disminución de la mortalidad asociada a la anticoagulación, existe una incidencia del 12% de hemorragias relevantes. La mortalidad asociada a la hemorragia intracranal, por otro lado, todavía es elevada comparada con otras localizaciones<sup>13</sup>.

Las estrategias de anticoagulación deben ser definidas y comunicadas con anterioridad porque actualmente después de un evento hemorrágico más del 50% de tratamientos con ACOD son parados debido al riesgo de hemorragia, interrumpidos permanentemente o sus dosis son reducidas sin indicación formal. Estos cambios comprometen la eficacia de los ACOD y pueden poner al paciente en riesgo:



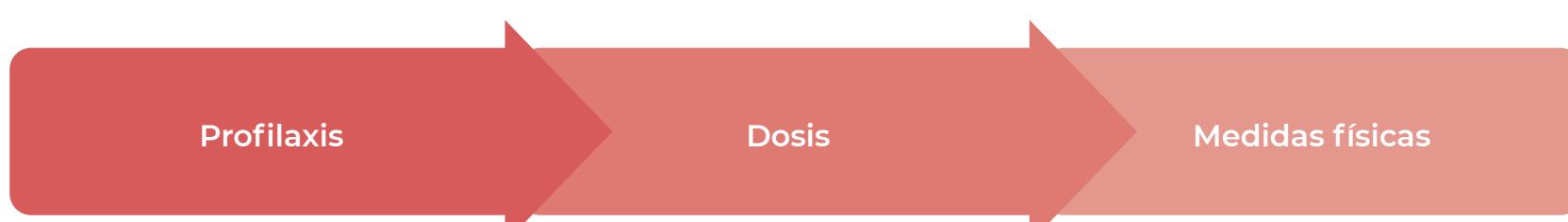
Tanto al definir la estrategia para la anticoagulación como una vez definida es crucial llevarla a cabo teniendo en cuenta lo siguiente:



La evaluación del paciente debe ser interdisciplinaria e individualizada y debe basarse en los siguientes aspectos:

- Historia clínica
- Pruebas de imagen o endoscópicas
- Estado clínico actual del paciente

El enfoque para la reincorporación de los ACOD después de un evento hemorrágico debe ser progresivo:



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 6];38(27):2137–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282612/>
2. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Mar 22];377(5):431–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693366/>
3. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. The real decoy: An antidote for factor Xa-directed anticoagulants. *Circ Res* [Internet]. 2013 Sep 27 [cited 2025 Jun 12];113(8):954–7. Available from: [/doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.113.302297?download=true](https://doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.113.302297?download=true)
4. Siegal DM, Curnutt JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Dec 17 [cited 2025 May 7];373(25):2413–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559317/>
5. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutt JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2025 Jun 12];380(14):1326–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730782/>
6. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Czonkowska A, Lindgren AG, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 May 16 [cited 2025 May 7];390(19):1745–55. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2313040>
7. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jun 13];41(5):327–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38567679/>
8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jul 3];162(5):e207–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964704/>
9. Pollack C V., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2021 Mar 22];373(6):511–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1502000>
10. 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* [Internet]. 2013 Sep 10 [cited 2025 Jun 13];128(11):1234–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23935011/>
11. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jun 13];76(3):381–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681570/>
12. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jul 21 [cited 2025 Jun 13];35(28):1864–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561548/>
13. Burnett AE, Barnes GD. A call to action for anticoagulation stewardship. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jun 13];6(5):e12757. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9289116/>