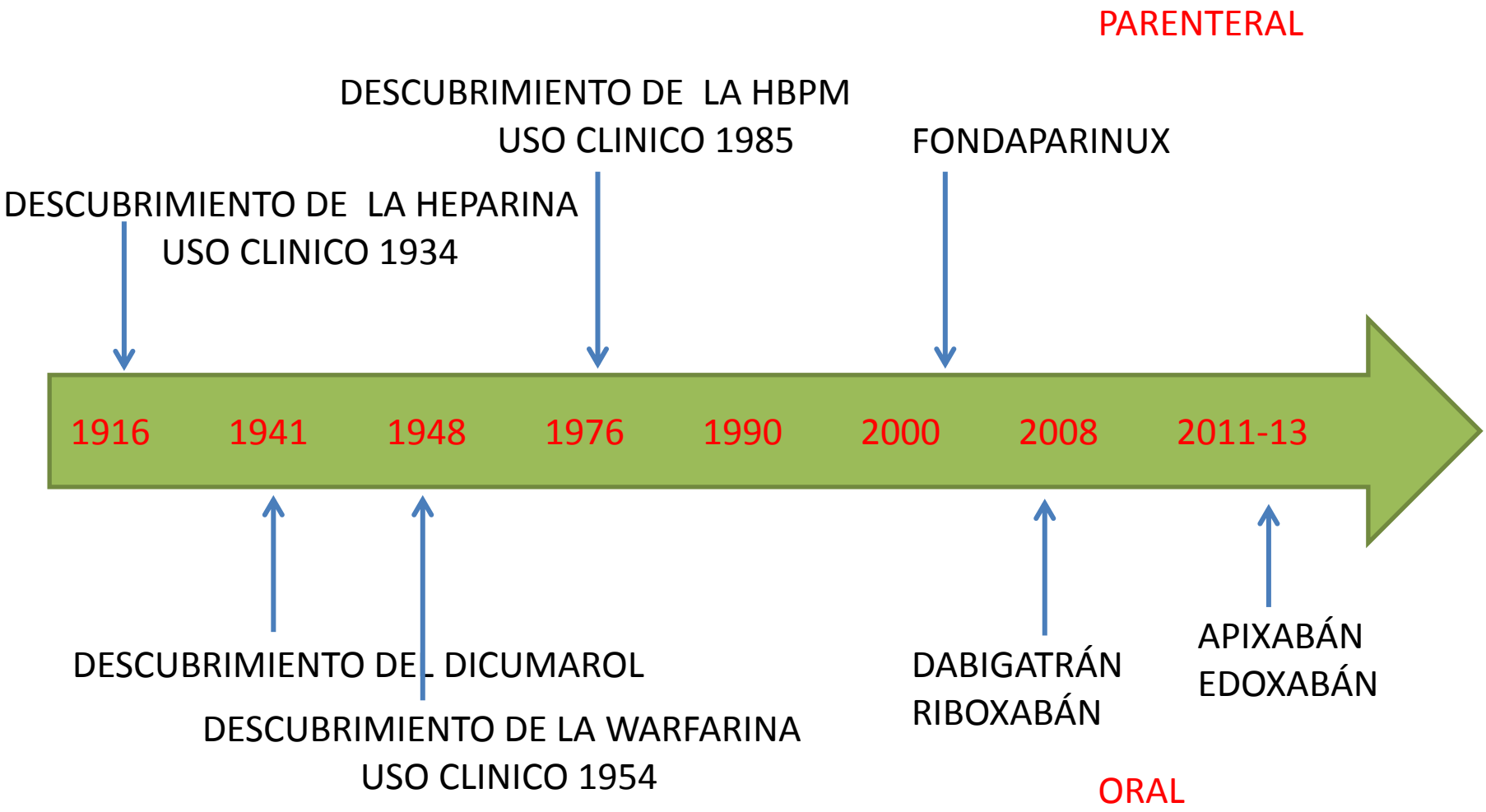
Antídotos reversores de los anticoagulantes: Vitamina K e Idarucizumab

Angel A. Bajo Bajo.
Servicio de Urgencias Complejo Asistencial Universitario. Salamanca.


PARENTERAL
DESCUBRIMIENTO DE LA HBPM
USO CLINICO 1985
FONDAPARINUX
DESCUBRIMIENTO DE LA HEPARINA
USO CLINICO 1934
1916
1941
1948
1976
1990
2000
2008
2011-13
DESCUBRIMIENTO DEL DICUMAROL
DESCUBRIMIENTO DE LA WARFARINA
USO CLINICO 1954
DABIGATRÁN
RIBOXABÁN
APIXABÁN
EDOXABÁN
ORAL

HISTORIA

Frank Schofield, Veterinario en 1920

TREBOL DULCE (MELIOLOTUS ALBA)

KARL PAUL LINK

WARFARINA EN 1948

WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation)

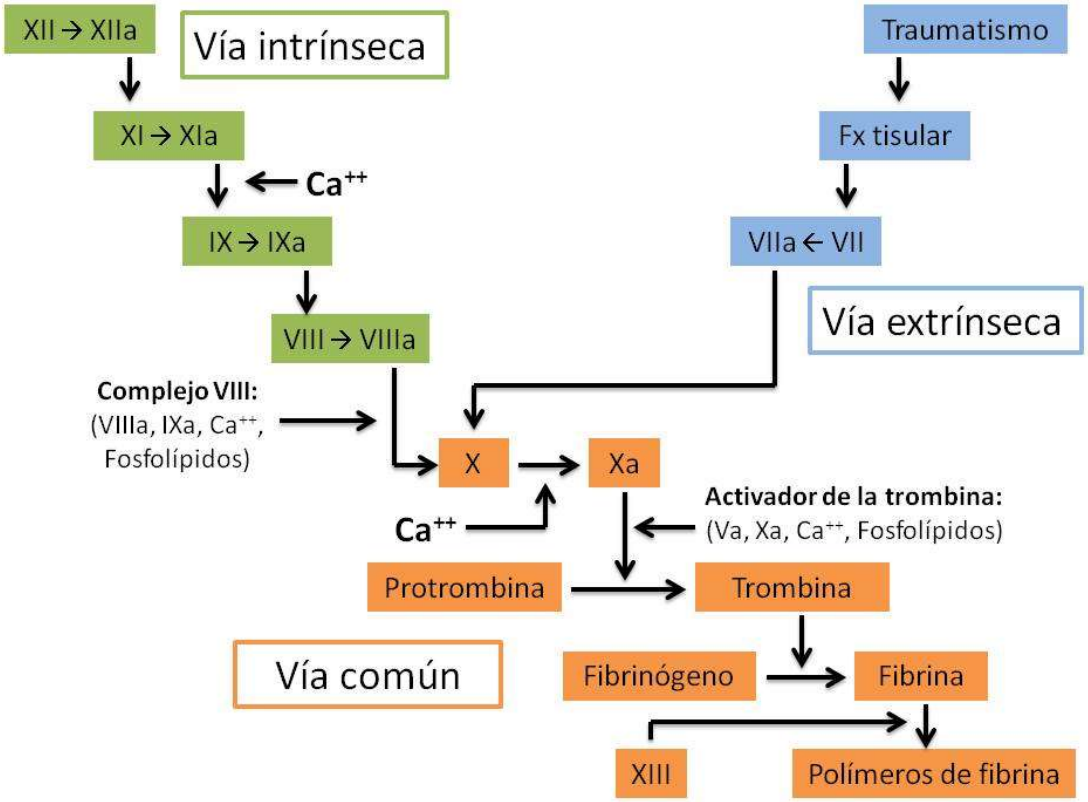
↓

ARINA (cumarina)

INTENTO DE SUICIDIO EN 1951

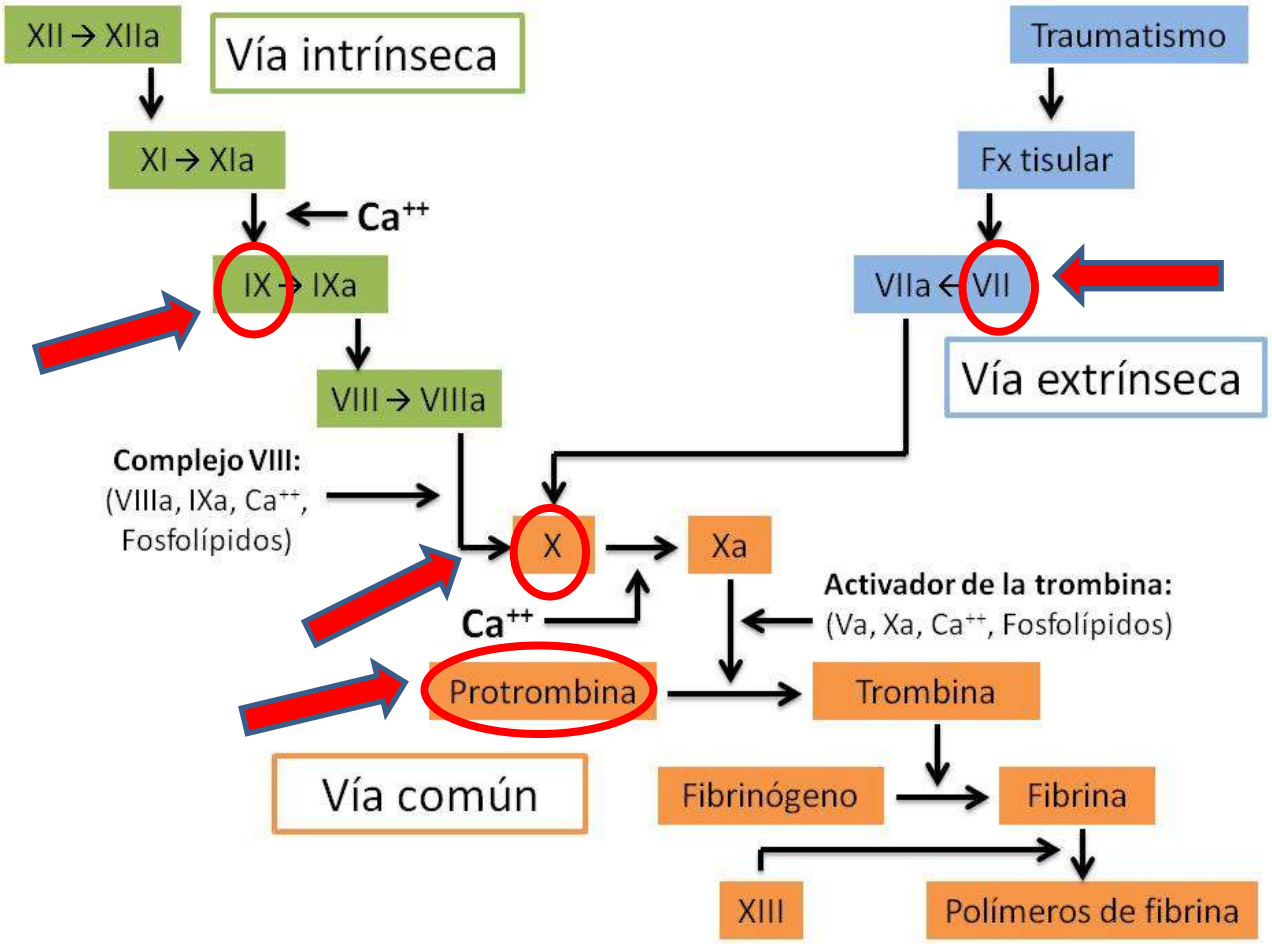
USÓ EN 1955 LA WARFARINA

CASCADA DE LA COAGULACIÓN



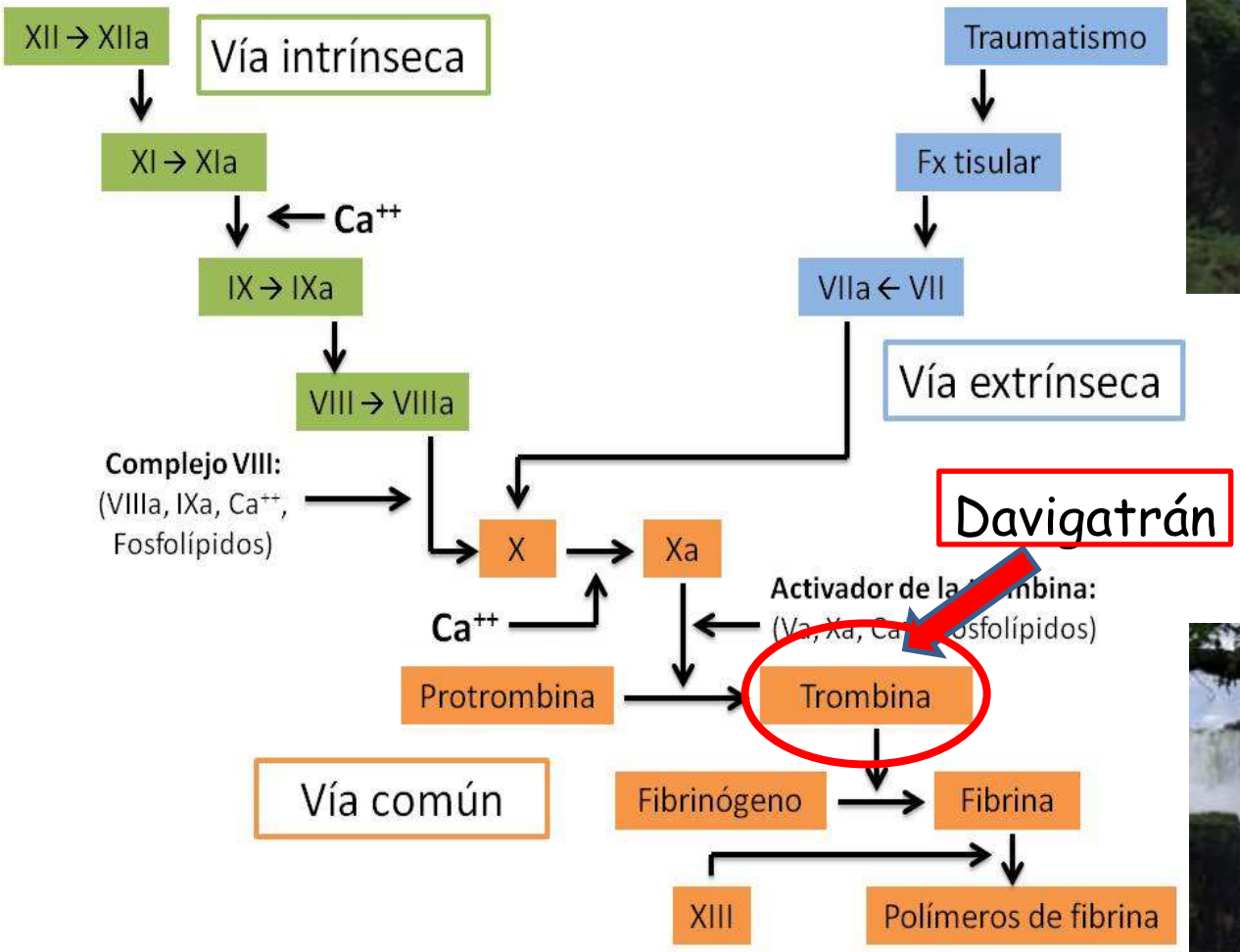
ISLANDIA

Antivitaminas K

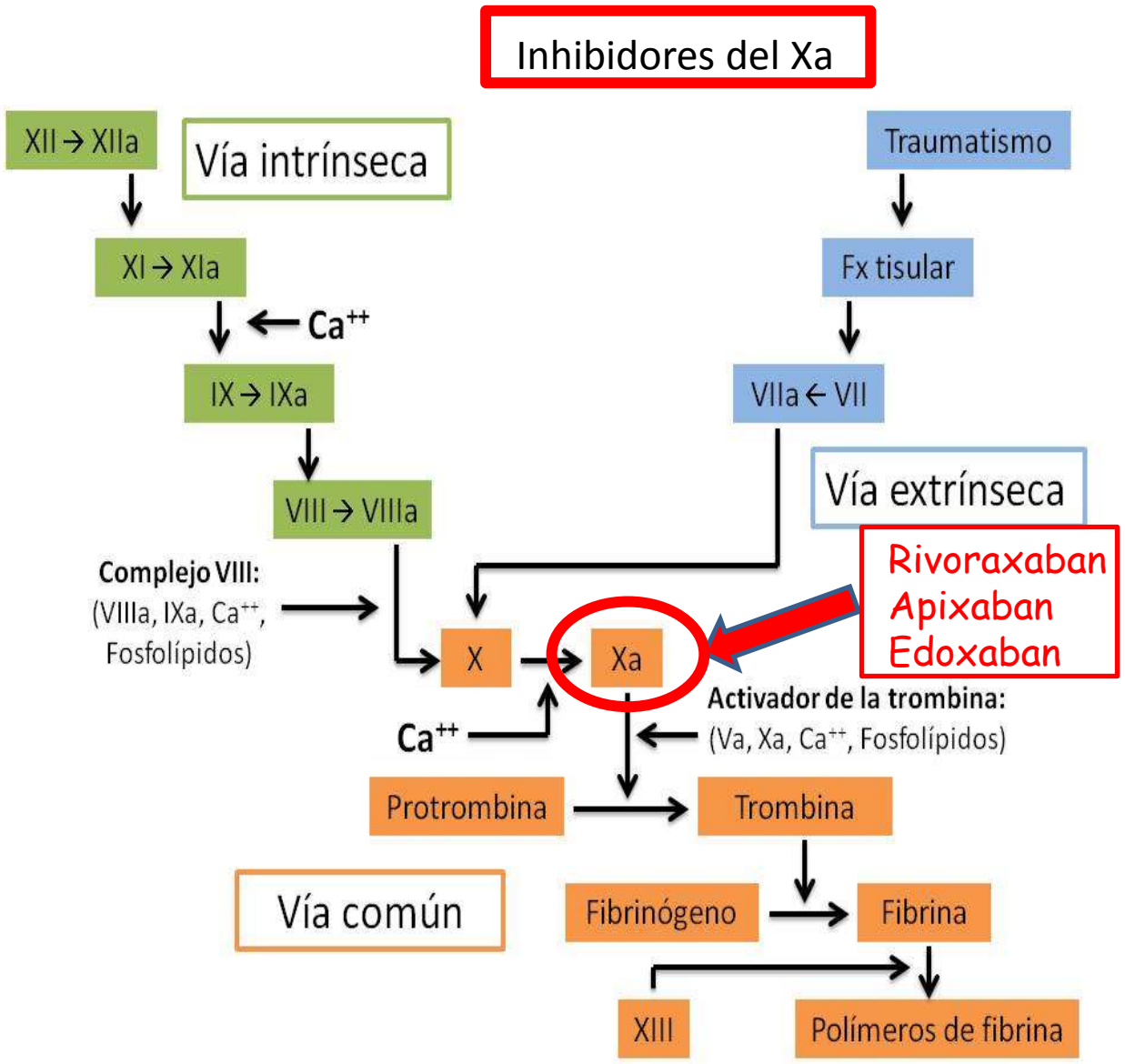


ISLANDIA

Inhibidores del IIa



CATARATAS DE IGUAZÚ



ORBANEJA DEL CASTILLO BURGOS

ISLANDIA

ANTAGONISTAS DE LA VIT K

- Mecanismo
  - Inhibidores de la Vitamina K
  - Inhiben los factores II, VII, IX, X y proteinas C y S

- Tipos
  - Acenocumarol (Sintrom®) España
  - Warfarina (Aldocumar®) EEUU

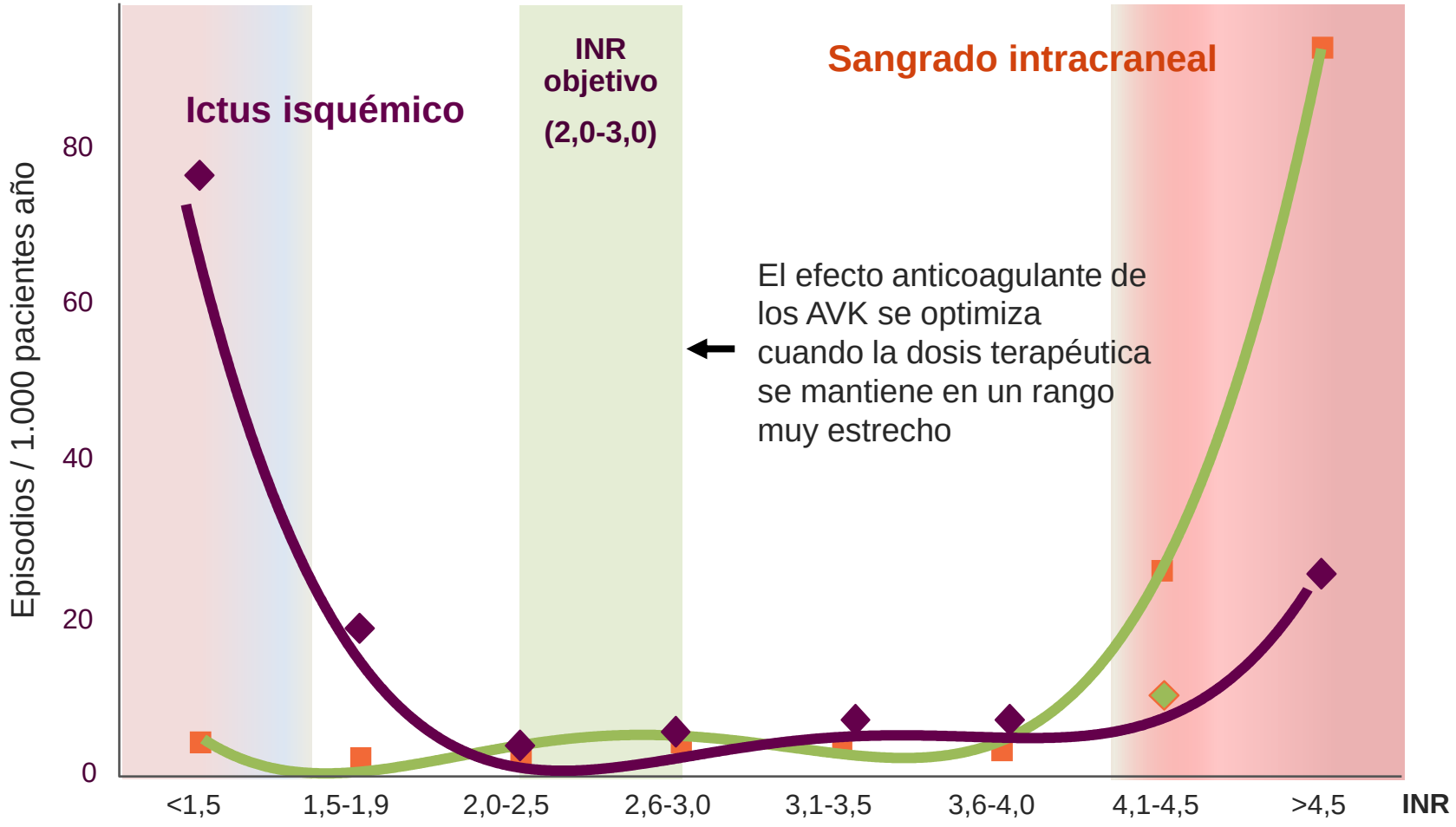
ANTAGONISTAS DE LA VIT K

- Acción
  - Sintrom a las 48-72 horas
  - Aldocumar a los 3-5 días

- Control
  - Tiempo de protrombina
  - INR entre 2 y 3 salvo excepciones 2,5-3,5

SINTROM® (Acenocumarol)

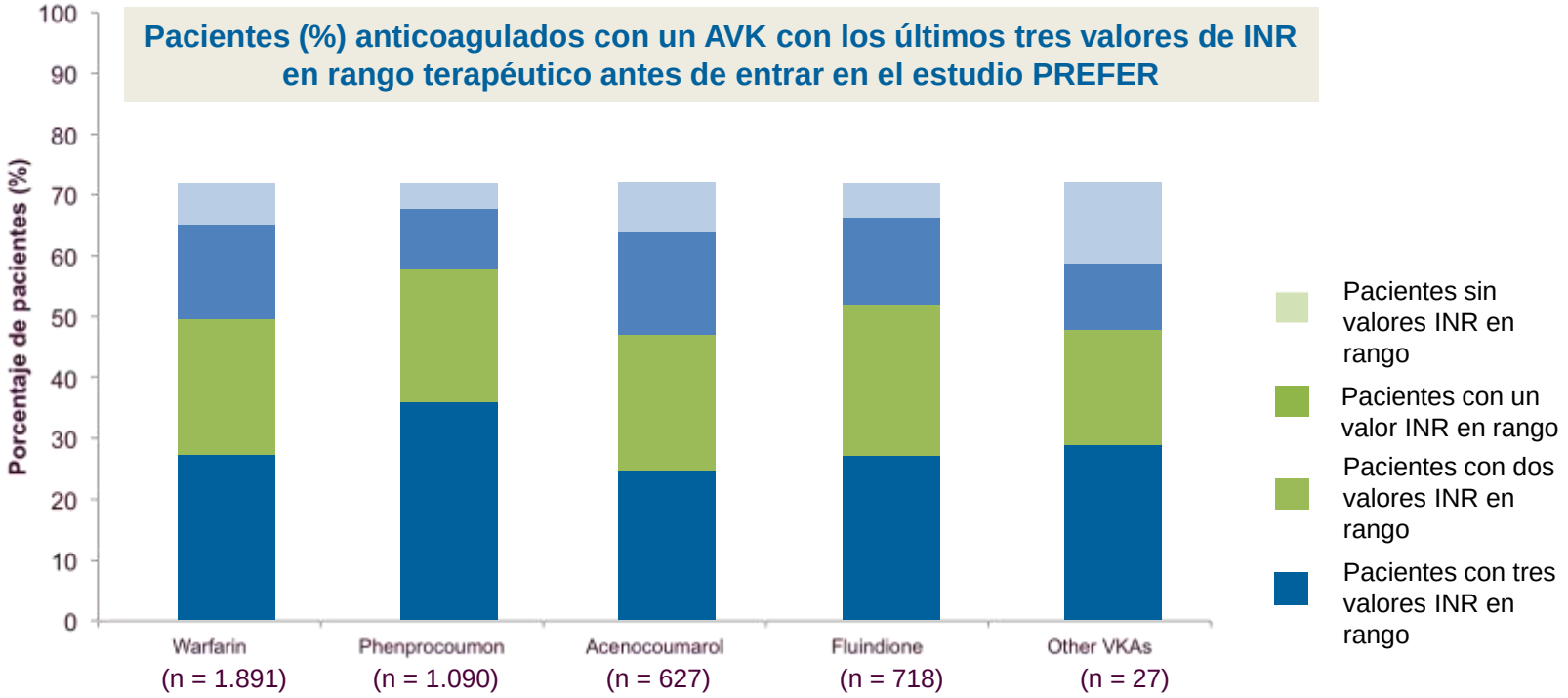
Limitaciones de los AVK



Hylek et al. N Engl J Med. 2003;349:1019-26.

AVK: el mantenimiento del valor INR en rango terapéutico es todo un desafío

Pacientes (%) anticoagulados con un AVK con los últimos tres valores de INR en rango terapéutico antes de entrar en el estudio PREFER



Antagonista de la vitamina K

Registro PREFER: estudio prospectivo, observacional del manejo de la FA: 7.243 pacientes con FA en 7 países europeos (Austria, Francia, Alemania, Italia, España, Suiza y Reino Unido)

Kirchhof et al. Europace. 2014;16:6-14.

Acenocumarol

- Estrecho margen terapéutico → ajuste de dosificación mediante el *International Normalized Ratio* (INR).
- Varía su efecto dependiendo de factores genéticos, alimenticios o del uso concomitante de medicamentos.
- Dificultad de mantener el valor de INR dentro de rango terapéutico siendo el riesgo de hemorragia mayor relacionado el valor del INR y las diferentes situaciones personales de cada paciente.
- Causas más frecuentes del incremento del INR supraterapéutico:
  - Comorbilidades asociadas (insuficiencia cardiaca).
  - Enfermedades agudas intercurrentes.
  - Interacciones medicamentosas (evitar antiinflamatorios no esteroideos [AINE]).

Penning-van Beest FJ et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. Thromb Haemost. 2001;86:569.

Antídoto

Antídoto

RIBERA DEL DUERO
Denominación de Origen

Agentes para la reversión de la anticoagulación

- **Vitamina K1(Fitomenadiona) (Konakion®):**
  - Vía oral o i.v.
  - Vía i.v.: diluir en 100 cc de suero fisiológico y administrar en no menos de 30 minutos.
  - Puede tardar entre 6 y 8 horas en hacer efecto → En hemorragias graves se deberá utilizar junto a plasma fresco congelado (PFC) o un concentrado de factores protrombínicos (CFP).
  - La administración de vitamina K puede repetirse cada 12 horas durante un INR persistentemente elevado.
-

Dosis recomendadas de vitamina K_1 para el tratamiento de pacientes con una elevación sin síntomas del Índice Internacional Normalizado (INR, índice establecido internacionalmente para el control de las personas que están en tratamiento con anticoagulantes) con o sin hemorragia leve:

Anticoagulante	INR	Vitamina K_1 por vía oral	Vitamina K_1 por vía intravenosa
Warfarina	5-9	1 a 2,5 mg para la reversión inicial 2 a 5 mg para una neutralización rápida (dosis adicional de 1 a 2 mg si el INR continua elevado después de 24 horas)	0,5 a 1 mg 0,5 a 1 mg
	>9	2,5 a 5 mg (hasta 10 mg)	1 mg
Acenocumarol	5-8	1 a 2 mg	1 a 2 mg
	>8	3 a 5 mg	1 a 2 mg
Fenprocumona	5-9	2 a 5 mg	2 a 5 mg
	>9	2 a 5 mg	2 a 5 mg
	>10	No recomendado	Dosis individualizada para cada paciente

Dosis recomendadas de vitamina K_1 para el tratamiento de pacientes con hemorragia grave o muy grave:

Anticoagulante	Situación	Vitamina K_1 por vía intravenosa	Tratamiento concomitante
Warfarina	**Hemorragia grave**	5 a 10 mg	PFC o CCP
	Hemorragia muy grave	10 mg	PFC, CCP, o factor VIIa recombinante
Acenocumarol	**Hemorragia grave**	5 mg	PFC, CCP, o concentrados de protrombina y factor VII
Fenprocumona	**Hemorragia grave con INR <5**	5 mg	CCP
	Hemorragia grave con INR >5	10 mg	CCP

PFC, plasma fresco congelado
CCP, concentrado de complejo de protrombina

https://www.aemps.gob.es/

Agentes para la reversión de la anticoagulación

- **Plasma fresco congelado:**
  - Actúa de forma inmediata tras su administración.
  - Dosis: 10-15 ml/kg.
  - Indicado en hemorragias graves.
  - Complicaciones
    - Lesión Pulmonar
    - Exceso de volumen
    - Tiempo de preparación
    - Infección viral
- **Concentrado de factores protrombínicos:**
  - Derivado del plasma humano, que contiene factores de coagulación como los II, VII, IX y X asociados con heparina-complejo proteína C-S.
  - Indicado en hemorragias graves.
  - Utilizar de forma concomitante a la vitamina K.
- **rFVIIa:**
  - No eficaz
  - Caro

Plasma Fresco Congelado ó Concentrado de Factores Protrombínicos

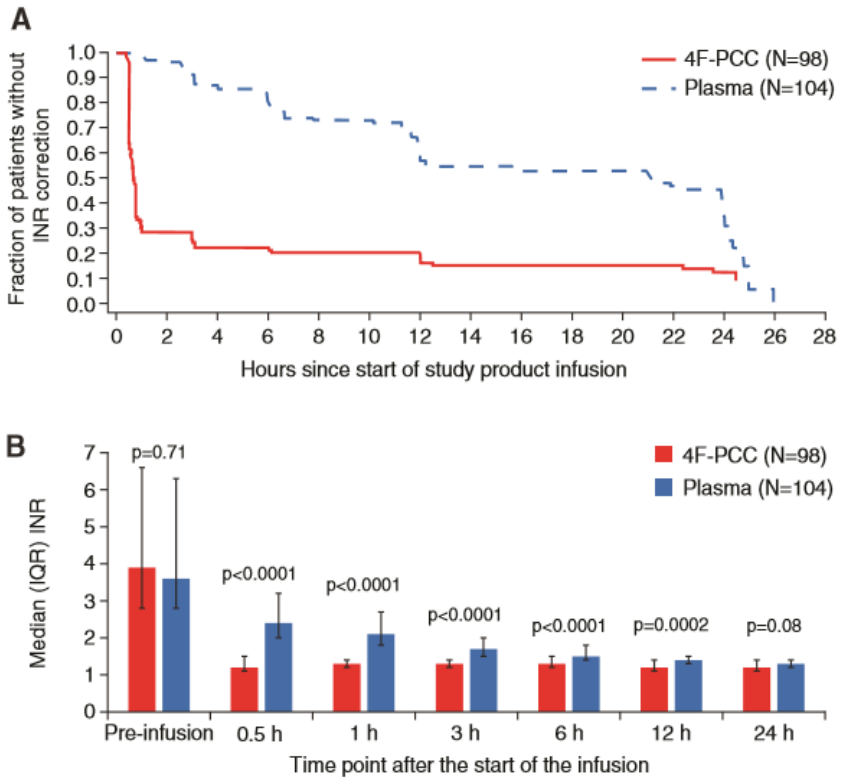


Figure 2. A, Time to international normalized ratio (INR) correction (intention-to-treat efficacy population). **B**, Median INR by time point (intention-to-treat efficacy population). 4F-PCC indicates 4-factor prothrombin complex concentrate; and IQR, interquartile range.

Sarode R et al. Circulation. 2013;128:1234-1243

Agentes para la reversión de la anticoagulación

- **Concentrado de factores protrombínicos:**

Características	Beriplex®	Octaplex®	Prothromplex®
Composición: FC II (UI/mL)	20-48	11-38	30
FCVII (UI/mL)	10-25	9-24	25
FC IX (UI/mL)	20-31	25	30
FC X (UI/mL)	22-60	18-30	30
Proteína C (UI/mL)	15-45	7-31	>20
Antitrombina (UI/mL)	0,2-1,5	-	0,75-1,15
Heparina (UI/mL)	0,4-2,0	5-12,5	<15
Método de inactivación virus	Nanofiltración y pasteurización	Nanofiltración	Tratamiento con vapor
Método preparación	No es necesario templarlo	No es necesario templarlo	templar a Tª ambiente
Velocidad de infusión	Máx. 8 ml/min (210 UI/min)	2-3 ml/ml	Máx. 5 ml/min.
Conservación temperatura	Máximo 25ºC	Máximo 25ºC	Entre 2º y 8ºC
Tiempo de validez	3 años	2 años	3 años

- **Coste:**

Fármaco	Presentación	Coste en PVL	Coste del tratamiento para revertir un INR de 4-6 (paciente 70 kg)
Beriplex®	Vial 20 ml 500 UI	210,0 €	1,4 ml/kg = 98 ml (5 viales); 1.050 €
Prothromplex®	Vial 20 ml 600 UI	217,49 €	- (5 viales); 1.087 €
Octaplex®	Vial 20 ml 500 UI	210,0 €	1,6-1,9 ml/kg = 112-133 ml (6 viales); 1.260 €
Vitamina K Konakion®	50 viales 1 ml 10 mg	16,88 €	De 1 a máximo 10 mg = 0,1-1 ml; 0,03-0,34 €
Plasma fresco	Bolsas de 200 ml	85,03 €	15 ml/kg = 1.050 ml; 425,15 €

Pabinger Iet al. J Thromb Haemost 2008;6:622-31

Actitud terapéutica

- Hemorragia grave o potencialmente mortal → reversión pronta, rápida y total del efecto del fármaco.
- Sangrado leve (requiere una evaluación médica o un tratamiento menos invasivo. P. ej., menorragia grave, equimosis o epistaxis) → suspensión del fármaco.
- Pedir un estudio de coagulación urgente (más allá del INR) para valorar otros trastornos hemorrágicos relacionados con hipofibrinogenemia o trombopenia, y valorar la posible trombopatía.

Garcia D, Crowther MA, Ageno W. Practical management of coagulopathy associated with warfarin. BMJ. 2010;340:c1813

Escenarios

- **INR entre 3 y 5:**
  - Si no signos de sangrado → ajustar dosificación semanal, con suspensión de una dosis en determinados casos.

- **INR entre 5 y 7 sin sangrado:**
  - Suspender la anticoagulación 1 o 2 días.
  - Evitar situaciones de riesgo o fármacos.
  - No es preciso administrar vitamina K.
  - Ajuste de la dosificación semanal.

Escenarios

- **INR entre 5 y 7 con sangrado:**
  - Si sangrado leve:
    - No administrar la dosis de anticoagulante.
    - Administrar hasta 4 mg de vitamina K por v.o. o i.v. y antifibrinolíticos locales.
    - Hacer un control del INR antes de las 24 horas.
  - Si sangrado grave:
    - Suspender el anticoagulante.
    - Administrar 10 mg de vitamina K i.v.
    - Valorar la administración de PFC o de CFP.

Escenarios

- **Sangrado con el INR dentro del rango normal:**
  - Buscar causas locales que puedan justificar el sangrado.
  - Valorar cada caso en su contexto y la enfermedad de base que justifica la necesidad de anticoagulación.
  - Si sangrado grave:
    - Revertir la anticoagulación.
    - 10 mg de vitamina K.
    - Valorar si añadir o poner en su lugar PFC o CFP.

Recomendaciones

Example recommendations (United States) for managing oral anticoagulation patients who need their INR lowered because of actual or potential bleeding [73]

Condition	Description
INR above therapeutic range but <5.0; no significant bleeding	Lower dose or omit dose, monitor more frequently and resume at lower dose when INR is therapeutic; if only minimally above the therapeutic range, no dose reduction may be required (Grade 1C)
INR ≥5.0 but <9.0; no significant bleeding	Omit next one or two doses, monitor more frequently and resume at an appropriately adjusted dose when INR is in the therapeutic range. Alternatively, omit dose and give vitamin K (1 to 2 mg orally), particularly if at increased risk of bleeding. If more rapid reversal is required because the patient requires urgent surgery, vitamin K (≤5 mg orally) can be given with the expectation that a reduction of the INR will occur in 24 h. If the INR is still high, additional vitamin K (1 to 2 mg orally) can be given (Grade 2C)
INR ≥9.0; no significant bleeding	Hold warfarin therapy and give higher dose of vitamin K (2.5 to 5 mg orally) with the expectation that the INR will be reduced substantially in 24 to 48 h (Grade 1B). Monitor more frequently and use additional vitamin K if necessary. Resume therapy at an appropriately adjusted dose when the INR is therapeutic
Serious bleeding at any elevation of INR	Hold warfarin therapy and give vitamin K (10 mg by slow intravenous infusion), supplemented with FFP, PCC or rFVIIa, depending on the urgency of the situation; vitamin K can be repeated every 12 hours (Grade 1C)
Life-threatening bleeding	Hold warfarin therapy and give FFP, PCC or rFVIIa supplemented with vitamin K (10 mg by slow intravenous infusion); repeat if necessary, depending on INR (Grade 1C)

In cases of life-threatening bleeding, one probabilistic dose of vitamin K (10 mg) is proposed; there are no specified doses for prothrombin complex concentrate (PCC) or recombinant activated coagulation factor VII (rFVIIa). Note: if continuing warfarin therapy is indicated after high doses of vitamin K, then heparin or low molecular weight heparin can be given until the effects of vitamin K have been reversed and the patient becomes responsive to warfarin therapy. It should be noted that international normalised ratio (INR) values >4.5 are less reliable than values in or near the therapeutic range. Thus, these guidelines represent an approximate guide for high INRs. FFP, fresh frozen plasma. Reproduced with permission from American College of Chest Physicians.

Ansell J, Hirsh J et al. Chest 2008, 133:160S198S.

Baker RI et al. Med J Aust 2004, 181:492-497. 46.
Spahn DR et al. Crit Care 2007, 11:R17. 47.
Baglin TP et al. Br J Haematol 2006, 132:277-285.

Lo nuevo, siempre es mejor?

Antivitamina K

Nuevos ACOS

ACOD

- Existen cuatro ACOD no inhibidores de la vitamina K comercializados en la actualidad:
  - Un inhibidor directo de la trombina (FIIa):
    - Dabigatrán (Pradaxa®).
  - Tres inhibidores directos del factor X activo (FXa):
    - Rivaroxabán (Xarelto®).
    - Apixabán (Eliquis®).
    - Edoxabán (Lixiana®, Savaysa®).

ACOD: eficacia y seguridad

EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS VS WARFARINA

ESTUDIO	RELY Dabigatrán 110	RELY Dabigatrán 150	ROCKET AF Rivaroxaban	ARISTOTLE Apixaban	LIXIANA Edoxaban 60	LIXIANA Edoxaban 30
ICTUS O EMBOLIA SISTÉMICA	No inferior	**Superior RRR 35%**	No inferior	**Superior RRR 21%**	No inferior	No inferior
Ictus totales	No inferior	**Superior RRR 36%**	No inferior	**Superior RRR 21%**	No inferior	No inferior
Ictus isquémicos	No inferior	**Superior RRR 24%**	No inferior	No inferior	No inferior	**Inferior 1,77 *vs.* 1,25**
Ictus hemorrágicos	**Superior RRR 69%**	**Superior RRR 74%**	**Superior RRR 41%**	**Superior RRR 49%**	**Superior RRR 46%**	**Superior RRR 67%**
Muerte de causa vascular	No inferior	**Superior RRR 15%**	No inferior	No inferior	**Superior RRR 14%**	**Superior RRR 15%**
Muerte por cualquier causa	No inferior	No inferior RRR: 12% P= 0,051	No inferior	**Superior RRR 11%** **P= 0,047**	No inferior	**Superior RRR 13%**
Infarto de miocardio	No inferior	No inferior	No inferior	No inferior	No inferior	No inferior

Boehringer Ingelheim
AnticoagulaciON OFF
Pradaxa dabigatrán etexilato
Praxbind idarucizumab

SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS VS WARFARINA

ESTUDIO	RELY Dabigatrán 110	RELY Dabigatrán 150	ROCKET AF Rivaroxaban	ARISTOTLE Apixaban	ENGAGE Edoxaban 60	ENGAGE Edoxaban 30
HEMORRAGIA MAYOR	**Superior RRR 20%**	No inferior	No inferior	**Superior RRR 31%**	**Superior RRR 20%**	**Superior RRR 53%**
Hemorragia GI mayor	No inferior	**Inferior 1,51% vs. 1,02%**	**Inferior 3,15% vs. 2,16%**	No inferior	**Inferior 1,51 *vs.* 1,23**	**Superior RRR 33%**
Hemorragia mayor o clínicamente relevante	Dato no disponible	Dato no disponible	No inferior	**Superior RRR 32%**	**Superior RRR 14%**	**Superior RRR 38%**
HIC	**Superior RRR 70%**	**Superior RRR 59%**	**Superior RRR 33%**	**Superior RRR 58%**	**Superior RRR 53%**	**Superior RRR 70%**
Hemorragias totales	**Superior RRR 22%**	**Superior RRR 9%**	Dato no disponible	**Superior RRR 29%**	**Superior RRR 13%**	**Superior RRR 34%**

Boehringer Ingelheim
AnticoagulaciON OFF
Pradaxa dabigatrán etexilato
Praxbind idarucizumab

MANEJO ACTUAL DE LAS HEMORRAGIAS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON ACOD

Evaluación inicial

- Historia clínica con revisión completa de los medicamentos.
- Gravedad del sangrado y de su localización.
- Posibilidad de enfermedad hepática o renal.
- Posibilidad de uso de fármacos antiagregantes.
- Solicitar una analítica general que incluya bioquímica con función renal y hepática, hemograma y coagulación, además del tratamiento de soporte.

Manejo (I)

- **Sangrado leve**:
  - Retrasar o suspender temporalmente el fármaco.
  - Tomar medidas de hemostasia local.
  - Si epistaxis o gingivorragias → antifibrinolíticos tópicos, como el ácido tranexámico.
- **Sangrado moderado**:
  - Suspender el fármaco.
  - Vigilar estrechamente la situación hemodinámica del paciente.
  - Si necesario → transfundir hemoderivados.
  - Abordar anatómicamente la hemorragia (p. ej., cirugía, endoscopia o medidas locales).
  - Administrar terapias prohemostáticas, como agentes antifibrinolíticos.

Manejo (II)

- **Sangrado grave:**
  - Agente antifibrinolítico (p. ej., ácido tranexámico o ácido ε-aminocaproico), aunque el grado de evidencia científica es limitado.
  - Carbón activado por v.o. (excepto en la HIC), si < 2 h desde la última dosis del anticoagulante.
  - Sólo en caso de uso de dabigatrán:
    - Hemodiálisis en pacientes seleccionados, si el potencial para la eliminación de cantidades significativas de fármacos es ↑. Esta medida solo si se usa dabigatrán: no es útil en el resto de ACOD.
    - Idarucizumab (si riesgo vital)
  - Si no se dispone de idarucizumab → concentrado complejo de protrombina (CCP).
  - PFC: no ha demostrado ningún beneficio, excepto en coagulopatías asociadas a sangrado masivo.

Glund S, Stangier J, Schmohl M, 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;386:680.
Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Berstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20.

Antídoto

Antídoto

RIBERA DEL DUERO
Denominación de Origen

¿Qué características serían deseables para un agente de reversión?

Eliminar el ACOD de la ecuación

Ayuda al médico a concentrarse en otros aspectos vitales para el paciente

1. Pollack C. Symposium presentation at ISTH 2015

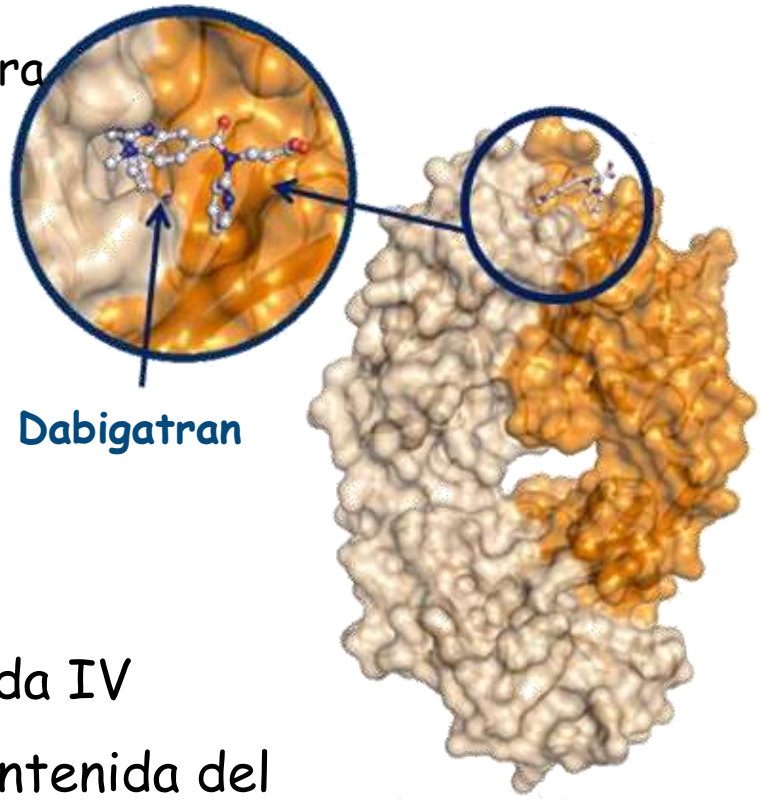
Idarucizumab:

El agente de reversión específico de dabigatrán

Idarucizumab: agente específico de reversión de dabigatrán

- Fragmento Fab humanizado
  - Alta afinidad de unión específica para dabigatrán
- Excreción principalmente renal
- Semivida corta
- Sin interacciones farmacológicas
- Sin actividad procoagulante

  o anticoagulante
- Administración: bolo o infusión rápida IV
- Reversión inmediata, completa y mantenida del efecto anticoagulante de dabigatrán



Schiele, *et al. Blood* (2013); Glund, *et al. Thrombosis & Haemostasis* (2015)

RE-VERSE AD™
Study of reversal effects of idarucizumab in patients on active dabigatran

Idarucizumab esta indicado para administrarse cuando es necesaria una rápida reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán

Idarucizumab es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en los pacientes tratados con Pradaxa®* cuando es necesaria una reversión rápida del efecto anticoagulante

- En hemorragias potencialmente mortales o no controladas
- Para cirugía de emergencia/ procedimientos de urgencia

*Idarucizumab se une específicamente a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante; idarucizumab no revierte el efecto de otros anticoagulantes

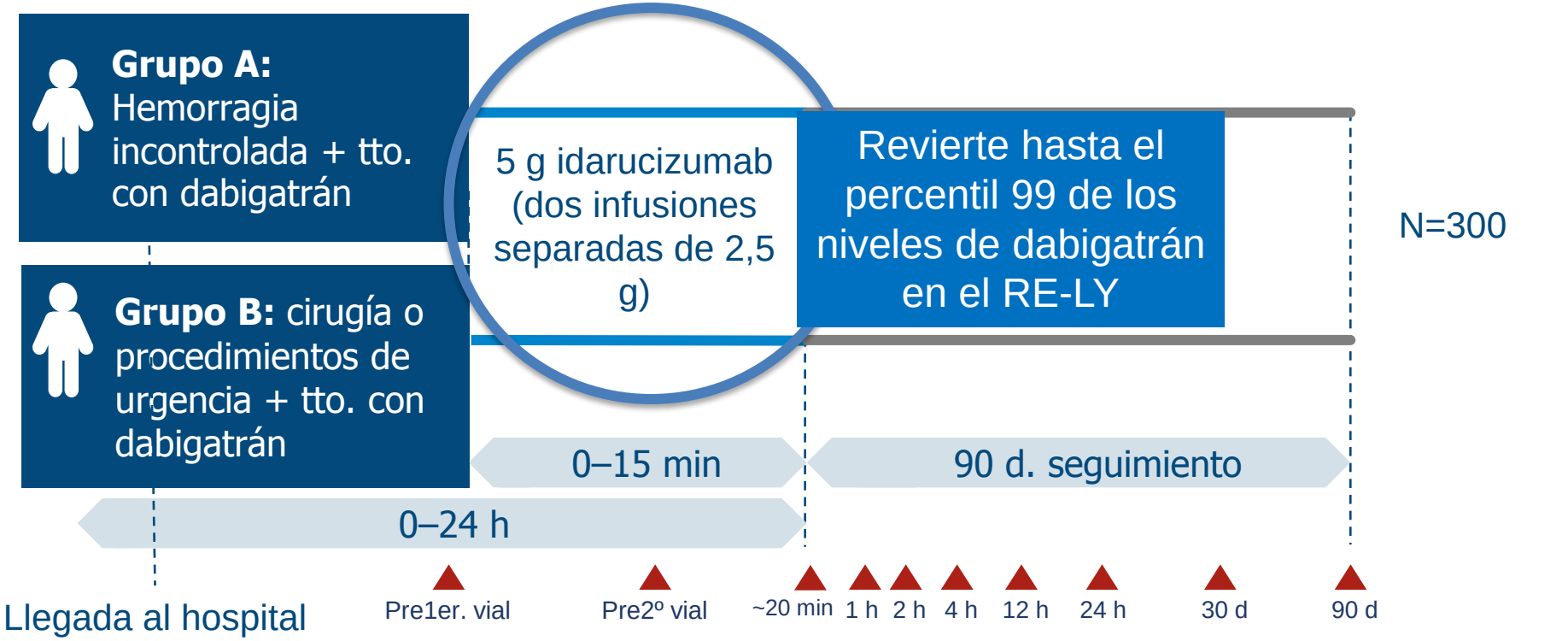
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E., Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

Estudio de fase III, de un solo brazo, abierto y multicéntrico



RE-VERSE AD™
Study of reversal effects of idarucizumab in patients on active dabigatran

Pollack C, *et al. Thromb Haemost.* 2015 May 28;114

Idarucizumab: farmacocinética y farmacodinamia

- Interacción dabigatrán-idarucizumab: casi instantánea (milisegundos) e irreversible.
- Inhibición dependiente de dosis.
- Efecto visible a los 3-4 minutos de su administración.
- Eliminación renal con un comportamiento bifásico.
- A las 4 horas de su administración es detectable solamente el 4% de la máxima concentración alcanzada en plasma.
- Su eliminación plasmática se acompaña de una rápida normalización de:
  - Tiempo de trombina diluido (TTd).
  - Tiempo de coagulación con ecarina (TE).
  - Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. The antidote for reversal of dabigatran. Circulation. 2015;132:2412-22.

Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab. Thromb Haemost. 2015;113:943-51.

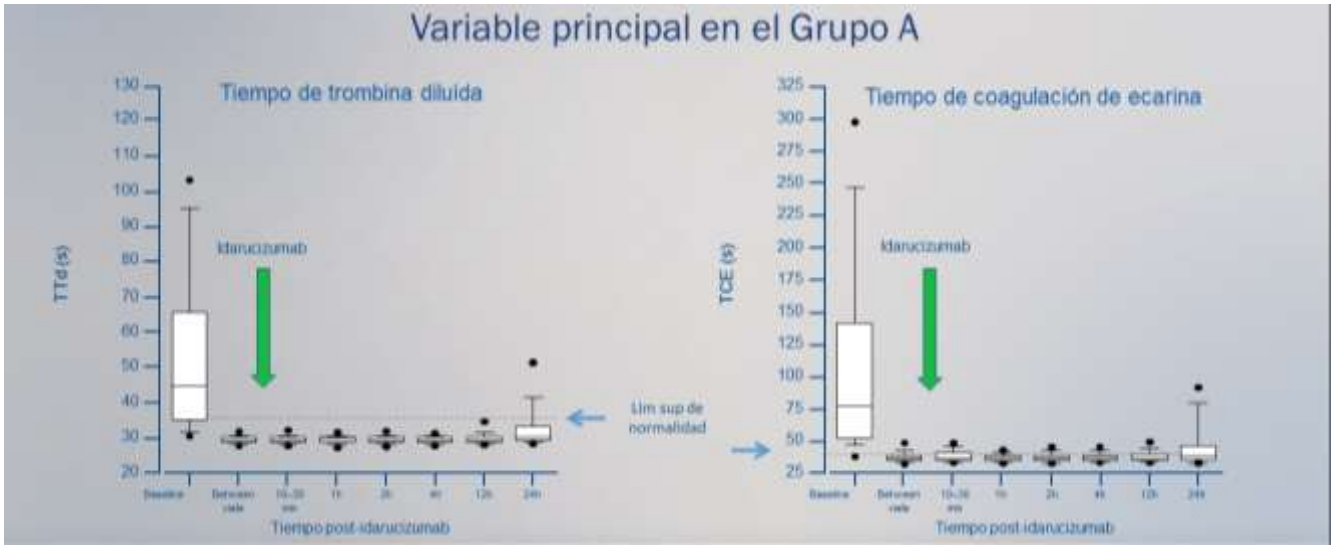
Resultados del análisis intermedio (I)

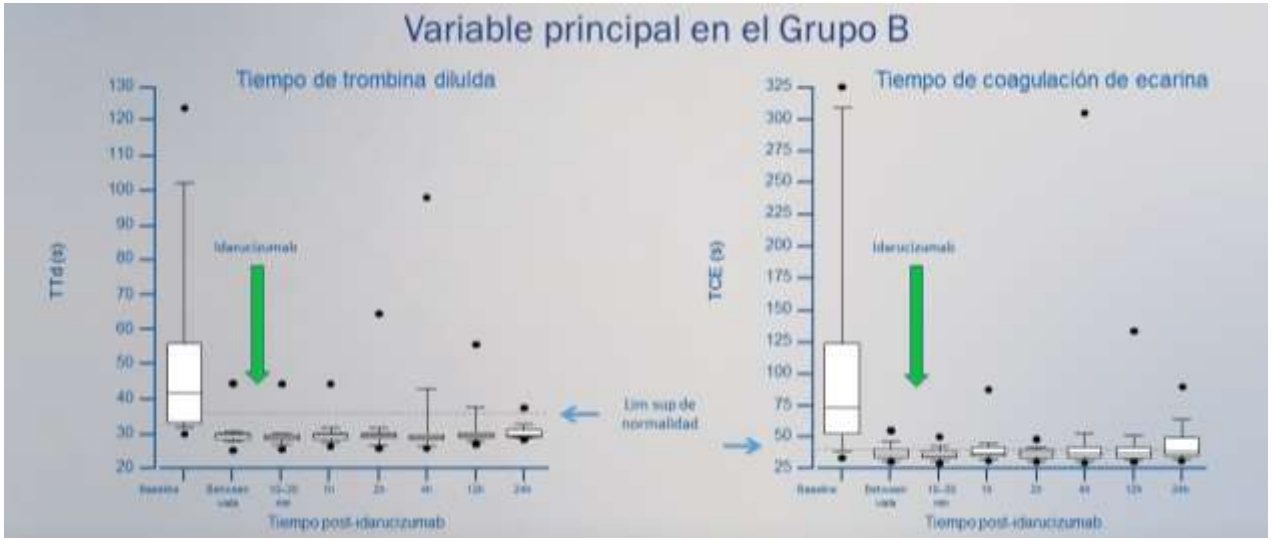
	GRUPO A (n= 51)	GRUPO B (n = 39)	TOTAL (n = 90)
Edad (media, rango)	77 (48-93)	76 (56-93)	76,5 (48-93)
Varones (%)	32 (63)	18 (46)	50 (56)
Peso, kg (media, rango)	70 (42-127)	73 (49-116)	72 (42-127)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	59±33	65±36	62±35
Tipo de hemorragia (n, %) Intracraneal Trauma Gastrointestinal Otros	 18 (35) 9 (18) 20 (39) 11 (22)	 --- --- --- ---	 18 (20) 9 (10) 20 (22) 11 (12)
Concentración de dabigatrán en plasma (ng/ml)	132	114	---

Grupo A: 51, 16 con inestabilidad hemodinámica.
Grupo B: 39, que requerían un procedimiento quirúrgico urgente (8 por fracturas y 5 por colecistitis aguda).

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Berstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20

Resultados del análisis intermedio (II)





Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Berstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20

Resultados del análisis intermedio (III)

- De todos estos pacientes, que tenían un alto riesgo de sufrir un episodio tromboembólico al suspender la terapia anticoagulante:
  - 5 desarrollaron un evento (uno, 48 h después de la administración de idarucizumab, y cuatro, más de 72 h después).
  - En ningún caso se pudo relacionar el cuadro oclusivo con la administración de idarucizumab, sino más bien con la situación de base.
  - De los 90 enfermos, 18 fallecieron (9 en cada grupo) → mortalidad del 20%. No obstante, la muerte se atribuyó más bien a las condiciones médicas preexistentes.

- Aprobación de idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán o en situaciones de urgencia.
  - FDA (Food and Drug Administration), octubre de 2015.
  - EMA (European Medicines Agency), noviembre de 2015.

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Berstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20

Manejo general de las complicaciones urgentes en pacientes tratados con dabigatrán

- Ante la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatrán deben determinarse 4 factores:
  - Tiempo transcurrido desde la última dosis.
  - Factores condicionantes de su farmacocinética:
    - Función renal (aclaramiento de creatinina)
    - Interacciones farmacológicas
  - Actividad anticoagulante existente.
  - Localización del sangrado y gravedad.

Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. Emerg med J. 2014;31:163-8.
Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. Circulation. 2015;132:2412-22.
Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Clin Cardiol. 2012;35:730-7.
Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J. 2013;7 489-98
Heidbuchel H, et al. Europace. 2016
Miesbach W, Seifried E. Thromb Haemost. 2012;108:625-32.

Interacciones farmacológicas de dabigatrán

Interacciones	Fármacos	Dabigatrán
↑ Actividad anticoagulante	Antimicóticos azólicos, inhibidores proteasa Dronedarona Macrólidos Amiodarona Quinidina Verapamilo	No asociar No asociar Precaución Precaución (insuficiencia renal) Precaución (insuficiencia renal) Precaución (110 mg/12 h, administrar juntos)
↓ Actividad anticoagulante	Carbamacepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina Ciclosporina, Tacrolimus	No asociar No asociar Precaución
	AINE	Precaución si vida media larga
	Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta riesgo de sangrado, pero sin interacción farmacocinética
	Otros anticoagulantes	No asociar

Semivida de eliminación de dabigatrán de acuerdo con la función renal

Aclaramiento de creatinina	Semivida de eliminación (horas)
>80 ml/min	13
>50 a ≤80 ml/min	15
>30 a ≤50 ml/min	18
≤30 ml/min	27

Indicaciones de uso

Praxbind® es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

- Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Idarucizumab. FDA, Approved drugs

Modo de uso

- Viales con solución tampón inyectable para administración exclusivamente i.v.
- Cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab
- Dosis total de 5 g, equivalente a 2 viales del producto.

- Administrar un primer vial (2,5 g) del fármaco en infusión i.v. rápida (infusión con jeringa, bomba de infusión rápida u otro sistema que permita la administración "en bolo") y un segundo vial (2,5 g) a continuación.
- Los viales se administran seguidos, uno a continuación del otro (en ensayo clínico había un intervalo entre administración de viales de 15 minutos para realizar las extracciones plasmáticas, pero en la práctica clínica no se requiere este intervalo de tiempo).

Idarucizumab. FDA, Approved drugs
Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20.

Modo de uso

Composición

- 1 vial de 50 mL contiene 2.5 g de idarucizumab*
- Los viales contienen solución preparada para infusión
- No es necesario reconstituir

La dosis recomendada de idarucizumab es 5 g IV

- Dos viales 50 mL (2×2.5 g) constituyen una dosis completa

Formas de administración recomendadas de idarucizumab

Infusión intravenosa

La dosis completa 5 g debería ser administrada como 2 infusiones consecutivas intravenosas durante 5–10 minutos cada una

Inyección intravenosa

Dar la dosis completa de 5g en dos inyecciones en bolo separadas

Idarucizumab. FDA, Approved drugs
Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20.

Precauciones especiales de conservación

- Hay que conservar el fármaco siempre en la nevera **(entre 2°C y 8°C)**. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (25°C) durante hasta 48 horas, si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz, o durante 6 horas, si está expuesto a la luz.
- Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 1 hora a temperatura ambiente.
- Si se saca el vial de la nevera y se vuelve a meter, hay que controlar el tiempo que ha estado expuesto a temperatura ambiente y debe reducirse de la hora el tiempo ya expuesto fuera de nevera, para la siguiente vez que se vaya a utilizar.

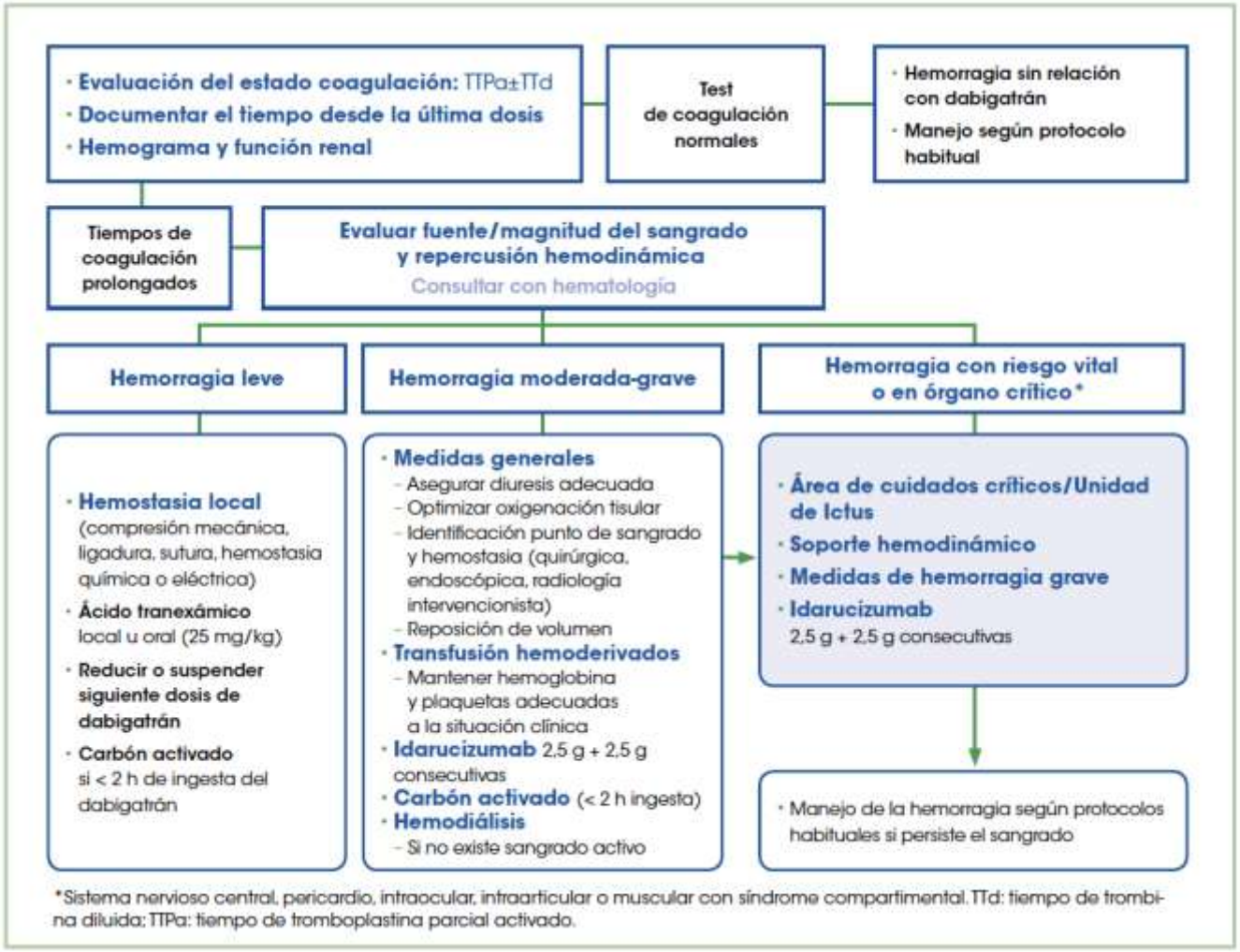
Idarucizumab. FDA, Approved drugs

Reintroducción de dabigatrán

- Para minimizar el riesgo trombótico, la reanudación de la anticoagulación se debe realizar tan pronto como sea posible:
- El protocolo de reinicio no ha sido completamente consensuado, pero se plantea:
  - Procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo hemorrágico: reanudar a partir del día siguiente de la cirugía.
  - Procedimientos quirúrgicos de mayor riesgo hemorrágico: reanudar a partir de las 48 a 72 horas tras la cirugía.
- Alternativa: periodo de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas durante algunos días y a continuación reintroducir dabigatrán a dosis completas.

Situaciones específicas del manejo clínico de idarucizumab

Hemorragia aguda



Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. Emerg med J. 2014;31:163-8.
Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. Circulation. 2015;132:2412-22.
Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20
Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J. 2013;7 489-98

Intento de suicidio

CLINICAL TOXICOLOGY, 2016
http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1187737

Taylor & Francis

SHORT COMMUNICATION

Idarucizumab for dabigatran overdose

Marijke Peetermans[a], Charles Pollack Jr[b], Paul Reilly[c], Laurens Liesenborghs[a], Marc Jacquemin[a], Jerrold H. Levy[d], Jeffrey I. Weitz[e] and Peter Verhamme[a]

[a]Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium; [b]Department of Emergency Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; [c]Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT, USA; [d]Department of Anesthesiology, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; [e]Department of Medicine and Biochemistry and Biomedical Sciences, and Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Case details

This 68-year-old female had atrial fibrillation, for which she took sotalol and dabigatran (150 mg bid), and depression treated with citalopram and topiramate. She had a history of repeated suicide attempts, including an overdose of warfarin. The patient was hospitalized after calling emergency services, reporting that she had overdosed on dabigatran. She admitted taking all her remaining dabigatran capsules, a total of 125 capsules of 150 mg, as verified by the ambulance personnel.

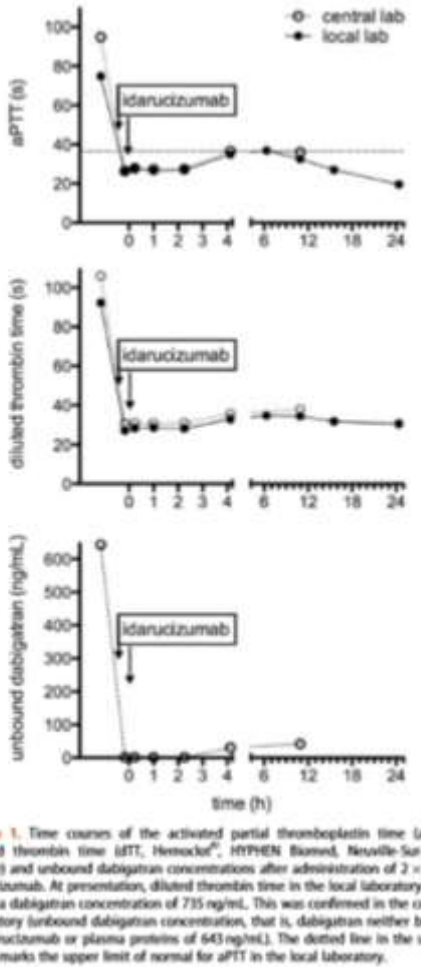


Figure 1. Time courses of the activated partial thromboplastin time (aPTT), diluted thrombin time (dTT, Hemoclot®, HYPHEN Biomed, Neuville-Sur-Oise, France) and unbound dabigatran concentrations after administration of 2 × 2.5 g idarucizumab. At presentation, diluted thrombin time in the local laboratory indicated a dabigatran concentration of 735 ng/mL. This was confirmed in the central laboratory (unbound dabigatran concentration, that is, dabigatran neither bound to idarucizumab or plasma proteins of 643 ng/mL). The dotted line in the upper panel marks the upper limit of normal for aPTT in the local laboratory.

Marijke Peetermans, Charles Pollack Jr, Paul Reilly, Laurens Liesenborghs, Marc Jacquemin, Jerrold H. Levy, Jeffrey I. Weitz & Peter Verhamme (2016): Idarucizumab for dabigatran overdose, Clinical Toxicology, DOI: 10.1080/15563650.2016.1187737

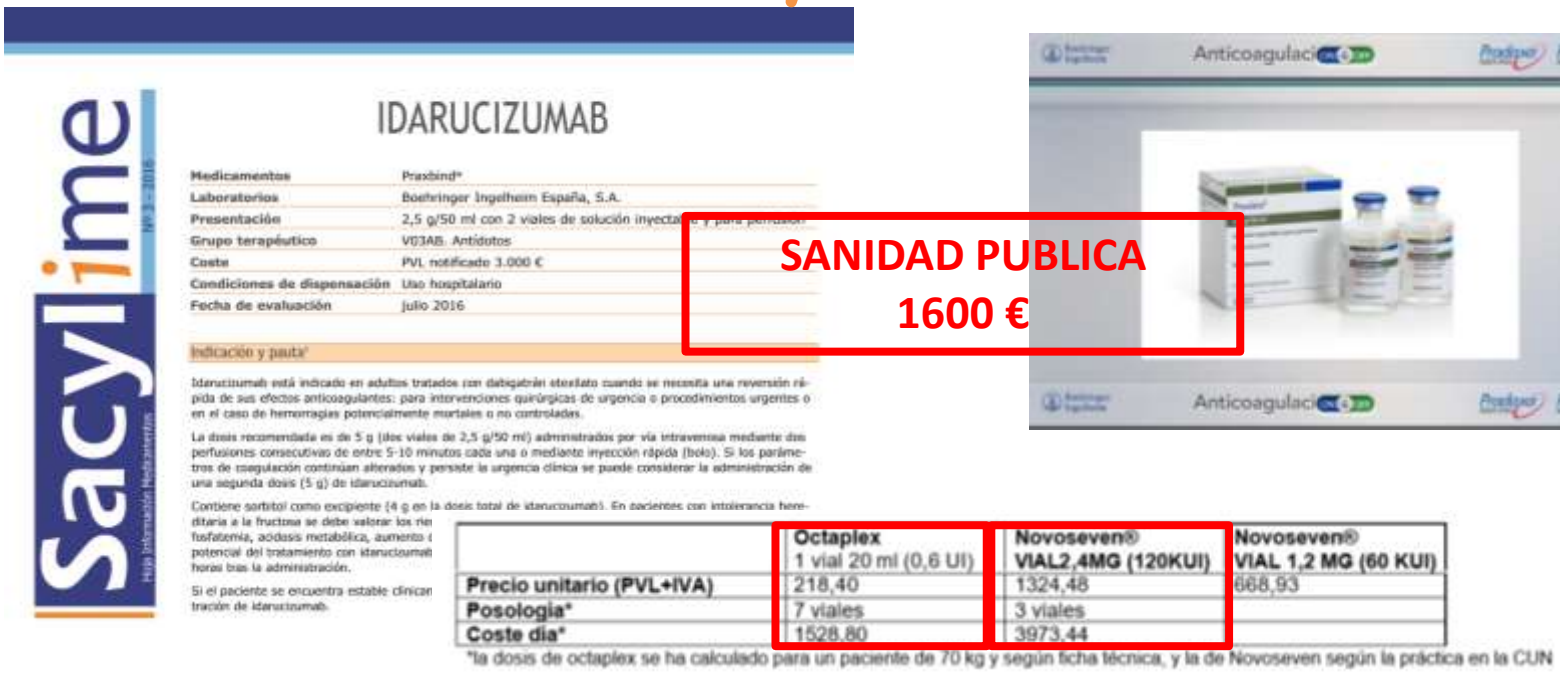
Cirugía urgente

- No necesidad de antídoto si:
  - > 48 h desde la última dosis de dabigatrán + función renal normal.
  - > 72 h desde la última dosis de dabigatrán + función renal alterada (aclaramiento creatinina <50 ml/min).
- Excepción: paciente neuroquirúrgico, valoración individual.
- < 48 h desde la última dosis de dabigatrán + necesidad de cirugía urgente antes de 8 h + necesidad de hemostasia en rango normalidad → solicitar TTPa o TTd:
  - TTPa x 1,5 el valor normal → administrar idarucizumab.
  - TTPa inferior → iniciar cirugía sin administración preventiva de idarucizumab.
  - Si sangrado intraoperatorio → manejo hemorragia con métodos hemostáticos habituales.
- No es recomendable la anestesia neuraxial como 1ª opción. Sin embargo, en pacientes cuya relación beneficio/riesgo así lo aconseje, se puede realizar cuando:
  - TTPa normal o < x 1,2 el valor normal.
  - Resto de parámetros hemostáticos dentro del rango de normalidad.

Conclusiones

- Idarucizumab es el primer agente de reversión específico de dabigatrán.
- La interacción dabigatrán-idarucizumab es casi instantánea e irreversible.
- El efecto es visible a los 3-4 minutos de su administración.
- Indicaciones:
  - Hemorragia aguda grave en pacientes en tratamiento con dabigatrán.
  - Realización urgente de cirugía o técnicas invasivas diagnósticas o terapéuticas con riesgo alto de sangrado.
- Dosis total de 5 g, equivalente a 2 viales de producto.
- No requiere monitorización rutinaria.
- Reanudación de la anticoagulación tan pronto como sea posible. Dos opciones:
  - Anticoagulación completa cuando el riesgo hemorrágico ↓ (con un máximo de 48-72 h).
  - Periodo de anticoagulación con HBPM a dosis terapéuticas durante algunos días y a continuación reintroducir dabigatrán a dosis completas.

Pero es muy caro…..



Sacyl ime

IDARUCIZUMAB

Medicamentos	Praxbind®
Laboratorios	Boehringer Ingelheim España, S.A.
Presentación	2,5 g/50 ml con 2 viales de solución inyectable y para perfusión
Grupo terapéutico	V03AB. Antídotos
Coste	PVL notificado 3.000 €
Condiciones de dispensación	Uso hospitalario
Fecha de evaluación	julio 2016

Indicación y pauta

Idarucizumab está indicado en adultos tratados con dabigatrán etexilato cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes o en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

La dosis recomendada es de 5 g (dos viales de 2,5 g/50 ml) administrados por vía intravenosa mediante dos perfusiones consecutivas de entre 5-10 minutos cada una o mediante inyección rápida (bolo). Si los parámetros de coagulación continúan alterados y persiste la urgencia clínica se puede considerar la administración de una segunda dosis (5 g) de idarucizumab.

Contiene sorbitol como excipiente (4 g en la dosis total de idarucizumab). En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa se debe valorar los ries… fosfatemia, acidosis metabólica, aumento … potencial del tratamiento con idarucizumab … horas tras la administración.

Si el paciente se encuentra estable clínicam… tración de idarucizumab.

SANIDAD PUBLICA
1600 €

	Octaplex 1 vial 20 ml (0,6 UI)	Novoseven® VIAL2,4MG (120KUI)	Novoseven® VIAL 1,2 MG (60 KUI)
Precio unitario (PVL+IVA)	218,40	1324,48	668,93
Posología*	7 viales	3 viales	
Coste día*	1528,80	3973,44	

*la dosis de octaplex se ha calculado para un paciente de 70 kg y según ficha técnica, y la de Novoseven según la práctica en la CUN

- **Coste:**

Fármaco	Presentación	Coste en PVL	Coste del tratamiento para revertir un INR de 4-6 (paciente 70 kg)
Beriplex®	Vial 20 ml 500 UI	210,0 €	1,4 ml/kg = 98 ml (5 viales); 1.050 €
Prothromplex®	Vial 20 ml 600 UI	217,49 €	- (5 viales); 1.087 €
Octaplex®	Vial 20 ml 500 UI	210,0 €	1,6-1,9 ml/kg = 112-133 ml (6 viales); 1.260 €
Vitamina K Konakion®	50 viales 1 ml 10 mg	16,88 €	De 1 a máximo 10 mg = 0,1-1 ml; 0,03-0,34 €
Plasma fresco	Bolsas de 200 ml	85,03 €	15 ml/kg = 1.050 ml; 425,15 €

Otros futuros antídotos

Características principales de los antídotos de los anticoagulantes orales directos

Característica	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazina
Nombre comercial	Praxbind®	ND	ND
Nombre del producto en investigación	BI 655075 aDabi-Fab UNII-97RWB5S1U6	PRT064445 r-Antidote	PER977 Ciraparantag
Compañía	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Características químicas	Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado	Factor Xa truncado recombinante	Molécula sintética, catiónica, soluble en agua
Dianas potenciales	Dabigatrán	Inhibidores directos del FXa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) e indirectos (HBPM y fondaparinux)	Rivaroxabán, apixabán, edoxabán, dabigatrán, HNF, HBPM y fondaparinux
Peso molecular	47.800 Da	39.000 Da	512 Da
Tmáx	5 min	2 min	< 30 min
Semivida	45 min	≈ 1 h	≈ 1,5 h
Dosificación investigada en ensayos clínicos	5 g IV en bolo o perfusión en 5-10 min	400-800 mg IV bolo, seguido de perfusión de 4-8 mg/min	100-400 mg IV

ARN: ácido ribonucleico; FXa: factor x activado; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IV: intravenoso; ND: no disponible; Tmáx: tiempo máximo.

Gómez-Outes A, Lecumberri R. Med Clin (Barc). 2016;146(11):488-490

Mecanismo de acción de futuros antídotos

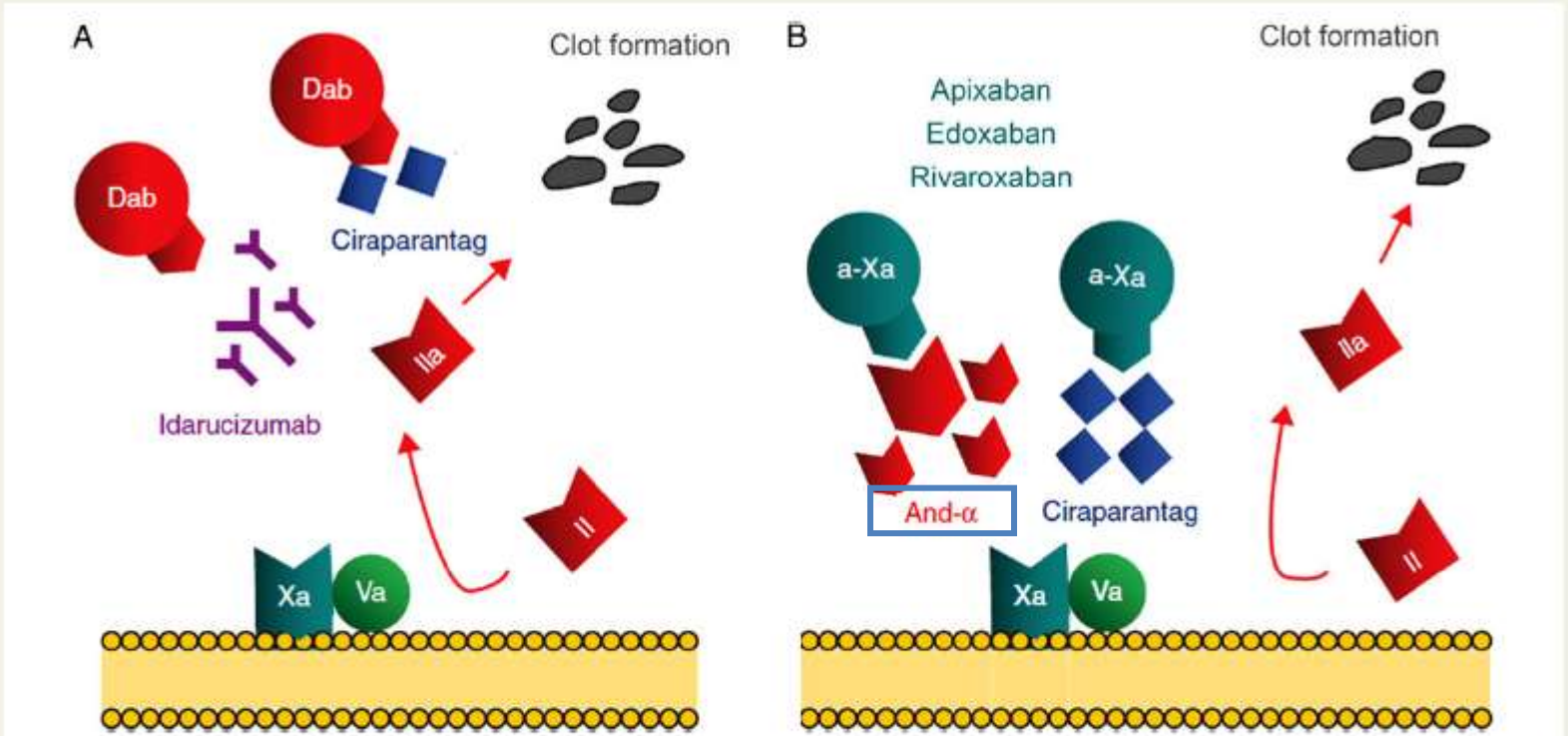
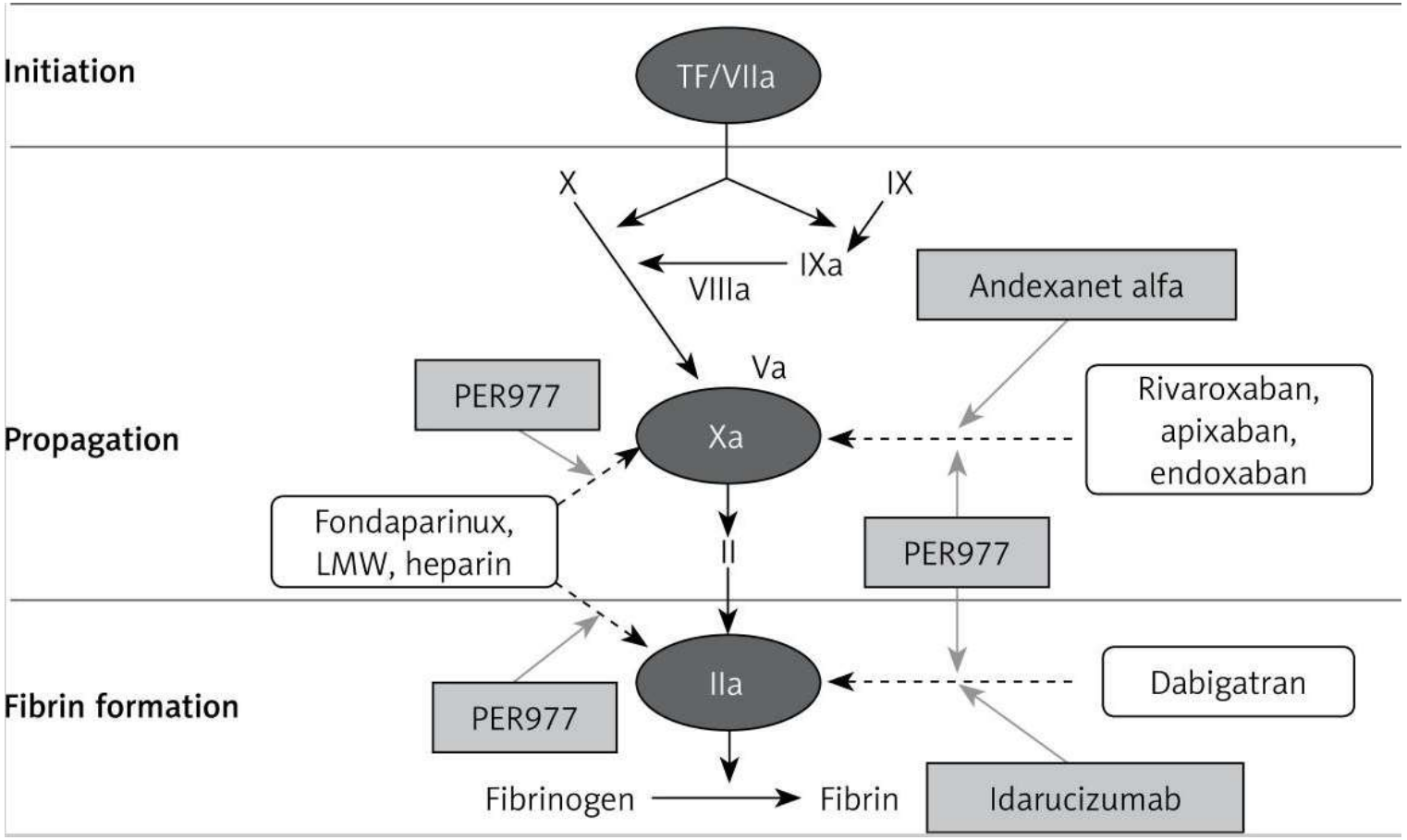


Figure 2 Mechanism of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and their antidotes adapted from Enriquez *et al.*[63] The prothrombinase complex, consisting of FXa and FIIa, catalyses the conversion of pro-thrombin (II) to thrombin (IIa), leading to fibrin generation and clot formation. The effect of the thrombin inhibitor dabigatran (dab) may be reversed by idarucizumab, a humanized antibody fragment against dabigatran OR ciraparantag, a small synthetic molecule competitively binding the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (*A*). The effect of the FXa inhibitors (a-Xa) apixaban, edoxaban and rivaroxaban may be reversed by andexanet alpha, a modified inactive recombinant FXa competitively binding circulating FXa inhibitors OR ciraparantag (*B*).

Niessner A et al. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv676

Mecanismo de acción de futuros antídotos



Kaur S et al. Arch Med Sci 2016 Oct 1; 12(5): 1174-1178

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D., Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D., and Mark A. Crowther, M.D.

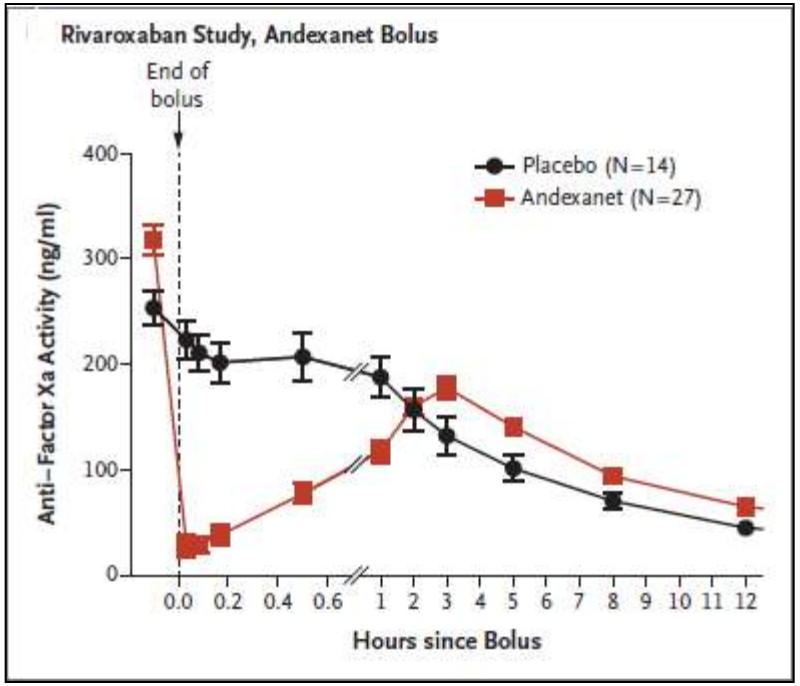
This article was published on November 11, 2015, at NEJM.org.

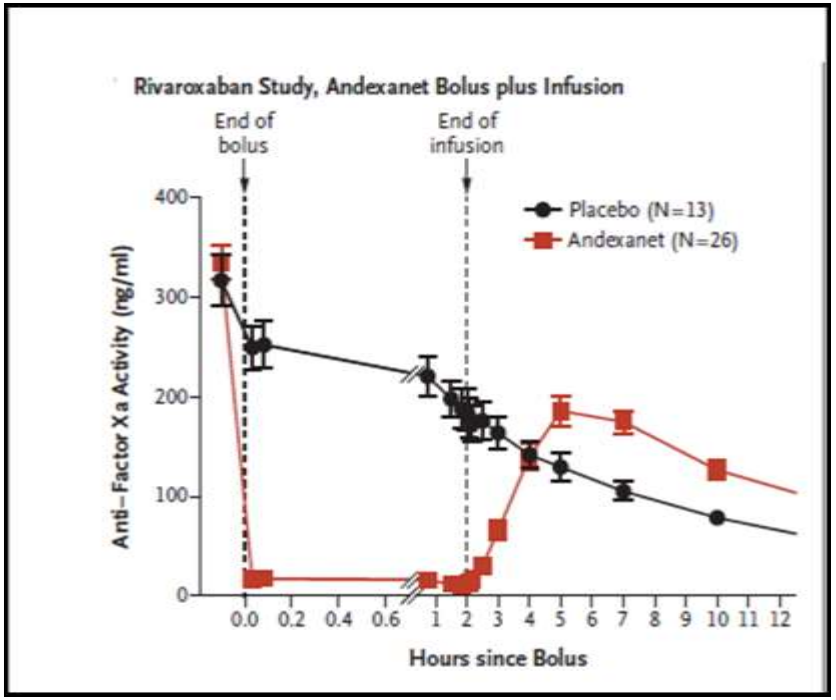
DOI: 10.1056/NEJMoa1510991

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

Resultados Rivaroxaban fase III parte 2 con Andexanet

- La **actividad anti factor Xa** fue reducida en un 92% en los pacientes que recibieron andexanet alfa en bolus (27) en comparación con los que recibieron placebo (14), P< 0,001
- La **concentración de rivaroxaban** (no unido a proteínas) se redujo en 23,4 ng/ml vs 4,2 ng/ml (P< 0,001)
- La **generación de trombina** fue completamente restaurada en un 96% vs 7% de participantes (P< 0,001)





Siegal DM et al. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1510991

Conclusiones de los resultados fase III parte 2 con Andexanet

- La eficacia y seguridad de Andexanet alpha se ha evaluado en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo incluyendo voluntarios con un edad media cercana a los 60 años (que es más próxima a la de los pacientes de la vida real).
- Los estudios no se han llevado a cabo en pacientes (p.e. con hemorragia aguda) porque en estas condiciones es difícil determinar la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco. También es complicado atribuir los eventos observados al antídoto o a las condiciones del paciente.
- Andexanet ha demostrado ser un antídoto específico que de manera muy rápida restaura la actividad del factor Xa y la generación de trombina, y que reduce la cantidad de inhibidor del factor Xa libre.
- Andexanet ha demostrado también que es seguro y no provoca eventos trombóticos.
- La rapidez de acción y el hecho de que se pueda administrar en bolus e infusión permiten flexibilidad para restaurar la hemostasia en situaciones de emergencia.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, Jr., M.D., John W. Eikelboom, M.D., C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Alex Gold, M.D., Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Pierre Albaladejo, M.D., Jose Lopez-Sendon, M.D., Shelly Goodman, Ph.D., Janet Leeds, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Deborah M. Siegal, M.D., Elena Zotova, Ph.D., Brandi Meeks, B.Eng., Juliet Nakamya, Ph.D., W. Ting Lim, M.Sc., and Mark Crowther, M.D., for the ANNEXA-4 Investigators*

N Engl J Med 2016;375:1131-41.

Aumento de los eventos trombóticos

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

N Engl J Med 2016;375:1131-41.

- Warfarina/Complejo de Factores

Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasmacontrolled, phase IIIb study. Circulation 2013; 128: 1234-43.

- 103 Pacientes de 69 años , 12% HIC
- Efectos trombóticos: 8%

- Dabigatram/ Idarucizumab

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015; 373: 511-20.

- 51 pacientes: 77 años, 35% HIC
- Efectos trombóticos: 10%

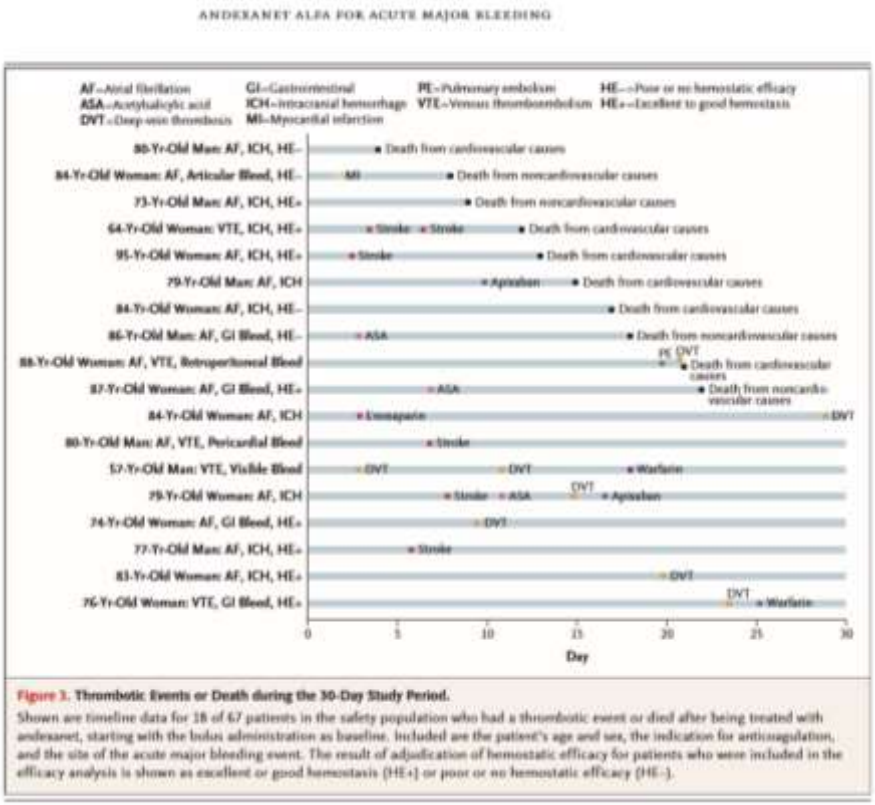


Figure 3. Thrombotic Events or Death during the 30-Day Study Period.
Shown are timeline data for 18 of 67 patients in the safety population who had a thrombotic event or died after being treated with andexanet, starting with the bolus administration as baseline. Included are the patient's age and sex, the indication for anticoagulation, and the site of the acute major bleeding event. The result of adjudication of hemostatic efficacy for patients who were included in the efficacy analysis is shown as excellent or good hemostasis (HE+) or poor or no hemostatic efficacy (HE−).

67 pacientes: 77 años, 35% HIC
Efectos trombóticos: 18%

Perosphere

Contact Us

Home | About Us | Research & Development | Media & Investors

Contents:

- Overview
- Ciraparantag (PER977): Broad-Spectrum Anticoagulant Reversal Agent
- Perosphere's Broad-Spectrum Point-of-Care Coagulometer
- Specialty Pharmaceutical Pipeline

E-mail alert signup

Ciraparantag (PER977): Broad-Spectrum Anticoagulant Reversal Agent

Ciraparantag is an intravenously administered synthetic molecule designed by Perosphere as a broad-spectrum reversal agent for anticoagulants.

Anticoagulants are widely used for the prevention and treatment of a variety of thromboembolic events. While new oral anticoagulants (NOACs) exhibit predictable anticoagulant action and improved side effect profiles, they lack a broad-spectrum reversal agent. Pharmacologic anticoagulation becomes a clinical problem when anticoagulated patients experience major bleeding, have a traumatic injury, or require emergency surgery – which is the clinical motivation for developing a broad-spectrum reversal agent for anticoagulants.

Annually, millions of patients in the United States require anticoagulation. The new oral anticoagulant (NOAC) factor Xa or IIa inhibitors have numerous advantages: rapid therapeutic effectiveness, ease of dosing, and lack of monitoring requirements. However, increased risk of major bleeding in cases of overdose, trauma, or emergency surgery remain a significant issue as

Ciraparantag-Aripazina
Antídoto universal

Una pequeña molécula (PER977; Ciraparantag) se une directa y específicamente a los inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa, y heparinas (incluyendo LMW heparina), para revertir sus propiedades anticoagulantes. En un estudio de 80 voluntarios sanos que recibieron una única dosis terapéutica de edoxabán, PER977 normalizó todo el tiempo de coagulación de la sangre dentro de los 10 minutos; en contraste, la normalización del tiempo de coagulación tomó 12 a 15 horas en individuos dados edoxabán seguido de placebo. No se produjeron efectos adversos.

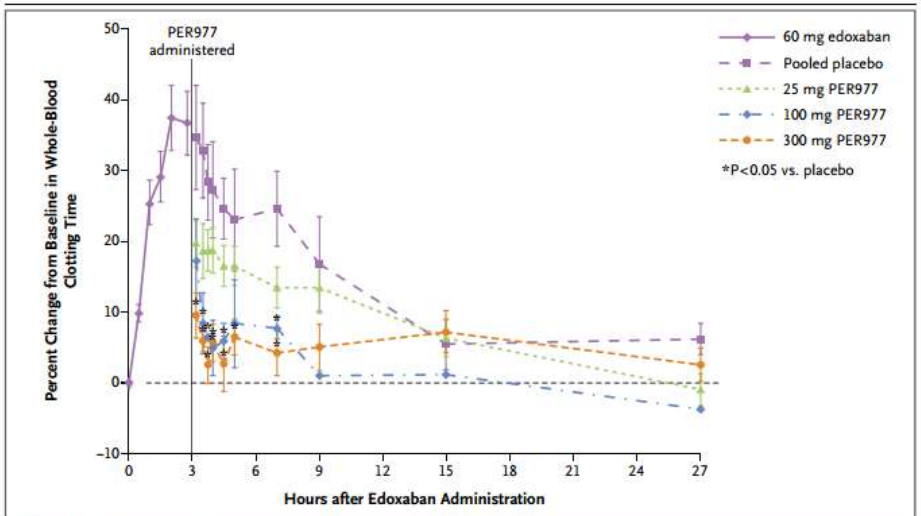


Figure 1. Effect of PER977 on Whole-Blood Clotting Time.
Shown are the mean whole-blood clotting times after administration of a single oral 60-mg dose of edoxaban, followed 3 hours later by a single intravenous dose of 25 mg, 100 mg, or 300 mg of PER977 or placebo.

Ansell JE et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *The New England Journal of Medicine*;371(22);2141-2

En Resumen

Direct oral anticoagulant-associated bleeding reversal strategies

Type of bleeding	Agent	Possible interventions
Major bleeding (eg, intracranial, retroperitoneal, compartment syndrome, massive gastrointestinal)	Dabigatran (Pradaxa)	▪ Idarucizumab ▪ Activated PCC* (eg, FEIBA) ▪ Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid) ▪ Oral activated charcoal (if last dose within prior two hours) ▪ Hemodialysis ▪ RBC transfusions if needed for anemia ▪ Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) ▪ Surgical/endoscopic intervention if appropriate
	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)	▪ 4-factor unactivated PCC* (eg, Kcentra) ▪ Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid) ▪ Oral activated charcoal (if last dose recent enough) ▪ RBC transfusions if needed for anemia ▪ Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin) ▪ Surgical/endoscopic intervention if appropriate
Minor bleeding (eg, epistaxis, uncomplicated soft tissue bleeding, minor [slow] gastrointestinal bleeding)	Dabigatran (Pradaxa)	▪ Local hemostatic measures ▪ Possible anticoagulant discontinuation • Half-life (normal renal function¶): 12 to 17 hours ▪ Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)

	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)	▪ Local hemostatic measures
		▪ Possible anticoagulant discontinuation
		  • Half-lives (normal renal function¶):
		  ○ Rivaroxaban 5 to 9 hours
		  ○ Apixaban 8 to 15 hours
		  ○ Edoxaban 6 to 11 hours
		▪ Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)

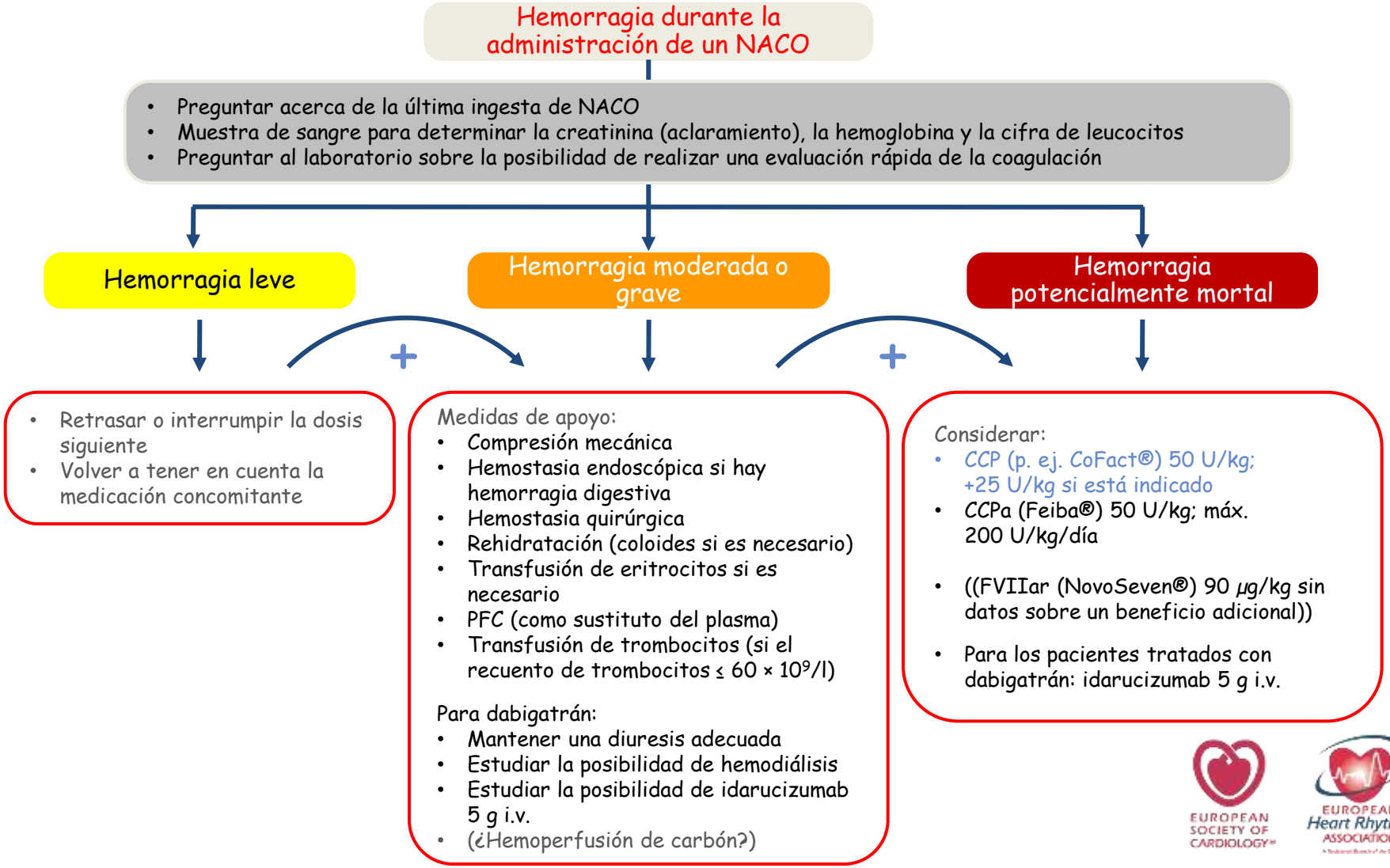
The table describes measures that may be used to manage bleeding associated with direct oral anticoagulants (DOACs). Clinical judgment is essential in all cases of DOAC-associated bleeding in order to assess the risks of bleeding and weigh these against the risks of thrombosis if anticoagulation is discontinued or reversed. Refer to UpToDate topics on the use of direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors, and management of DOAC-associated bleeding for further details and dosing. The onset of all of the agents discussed herein is approximately 2 to 4 hours.

DOAC: direct oral anticoagulant; PCC: prothrombin complex concentrate; FEIBA: factor eight inhibitor bypassing activity; RBC: red blood cell.
* Use PCC product only if continued bleeding is reasonably likely to be fatal within hours.
¶ The anticoagulant effect of these agents (especially dabigatran) will dissipate more slowly as renal function declines. Severe hepatic failure may also prolong the half-life for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban.

UpToDate

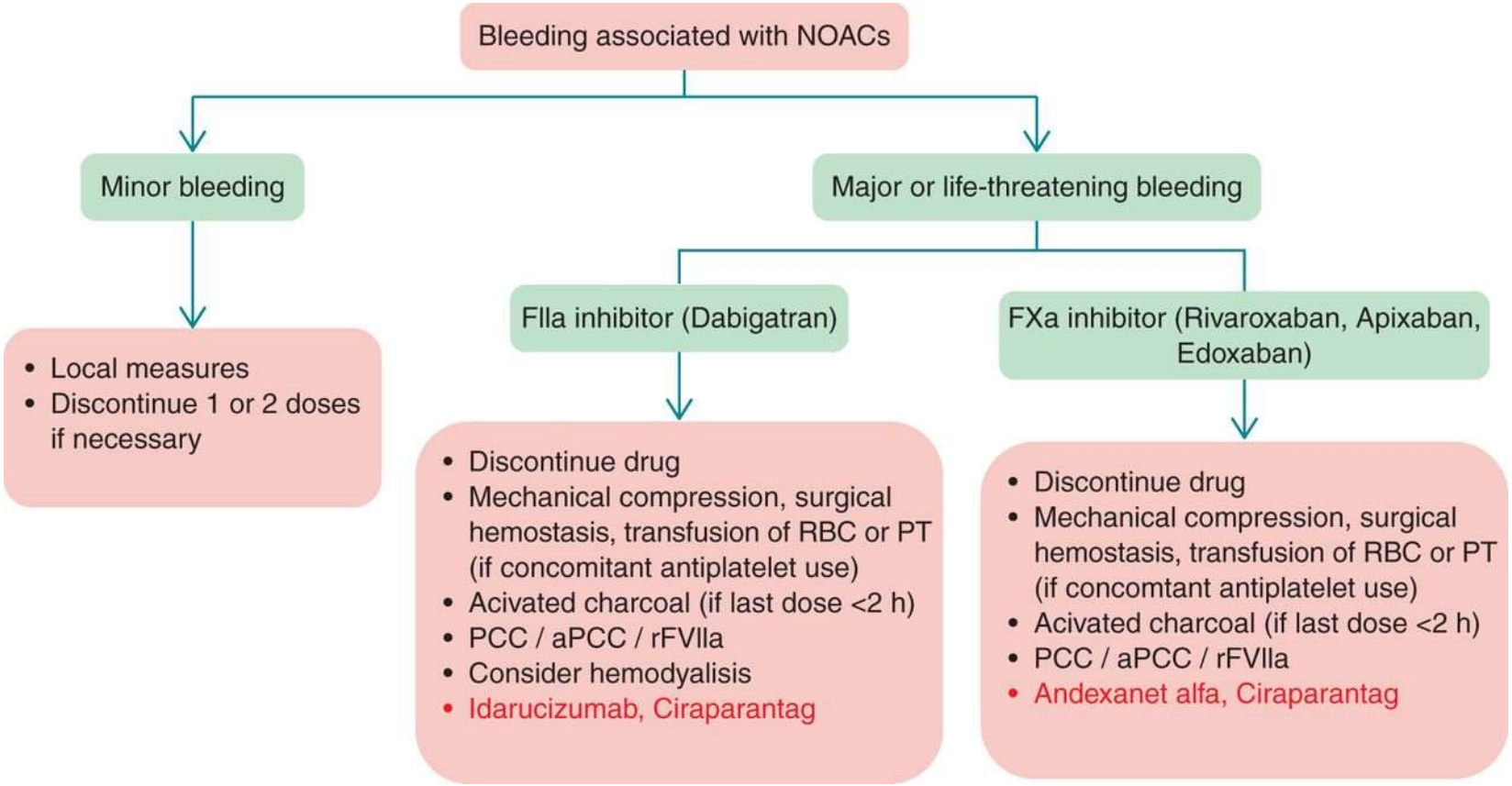
García DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. UpToDate. Oct 2016

Las guías proporcionan recomendaciones sobre el tratamiento de los episodios hemorrágicos asociados a NACO



Heidbuchel et al. Europace 2015; Europace; doi:10.1093/europace/euv309

Management of bleeding associated with NOACs.



Andres Enriquez et al. Europace. 2016;18(7):955-964

Europace

¿Alguna pregunta?

MUCHAS GRACIAS

Fundación Española de Toxicología Clínica