

Antídotos específicos para los nuevos anticoagulantes orales y manejo ante una eventual hemorragia

Carolina Carrizol, Virginia Figueroa, Nicolás Egea, Gabriela Viltel, Juan Gonzalez Grimal, Brunella Bertazzol, Eduardo J. Brenna, Alejandro E. Contreras
 I Servicio de Cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

RESUMEN

Cuatro nuevos anticoagulantes orales son una alternativa a los antagonistas de la vitamina K, cuya principal ventaja en la práctica clínica es la administración a dosis fijas, sin necesidad de monitoreos de anticoagulación periódicos. A pesar de tasas de sangrados similares a los antagonistas de la vitamina K y menor tasa de sangrados intracraneales, una de las principales desventajas de su uso es la carencia de antídotos específicos.

Hasta el momento se ha aprobado un anticuerpo monoclonal como antídoto de dabigatran llamado idarucizumab y se encuentra bajo investigación un factor Xa modificado (andexanet alfa) y una molécula sintética (ciraparantag) que revierten los efectos de los anti factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban). Presentamos la evidencia disponible hasta el momento de estos antídotos específicos y el eventual manejo ante un paciente con sangrado que comprometa la vida.

Palabras clave: nuevos anticoagulantes, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, antídotos.

ABSTRACT

Four novel oral anticoagulants are an alternative to vitamin K antagonists and their main advantage in clinical practice is fixed doses administration and periodic anticoagulation monitoring is not required. Although bleeding rates are similar to vitamin K antagonists and have a lower rate of intracranial bleeding, a drawback to its use is the lack of specific antidotes.

A monoclonal antibody as dabigatran antidote called idarucizumab has been approved, a modified Xa factor (andexanet alfa) and a synthetic molecule (ciraparantag) that reverse the effects of anti-factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) are under investigation. We present the evidence available of these specific antidotes and the management of

patients with threatening life bleeding.

Keywords: novel anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, antidotes.

INTRODUCCIÓN

Durante más de medio siglo los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles para uso clínico. A pesar de que los AVK son muy eficaces en la prevención de la tromboembolia, su uso es limitado por su estrecho margen terapéutico que requiere frecuentes monitoreos y ajustes de dosis. Desde el año 2010, cuatro nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NACO) han sido aprobados para su uso clínico. Estos actúan inhibiendo ya sea trombina (dabigatran) o el factor X activado (rivaroxaban, apixaban, y edoxaban) y ofrecen ventajas potenciales sobre los AVK con menos interacciones medicamentosas (1).

En ensayos clínicos, los NACO fueron al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención de ictus y eventos embólicos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular y se asociaron con menores tasas de accidente cerebrovascular hemorrágico en comparación con warfarina (2-4). Para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, los NACO no fueron inferiores a la terapia estándar (incluyendo enoxaparina subcutánea o heparina seguida de warfarina o acenocumarol), con disminución importante del riesgo de sangrado (5).

Aunque los NACO reducen el riesgo de hemorragia en relación con la warfarina, persiste la preocupación respecto al manejo de la hemorragia relacionada con su uso (6).

La tasa anual de sangrado mayor reportada con dabigatran fue del 2.71% y 3.11% con dosis de 110 mg y 150 mg respectivamente, en ambos casos menor que para warfarina (3,36%), aunque solo significativamente menor en la dosis de 110 mg (p 0,003). El riesgo de sangrado gastrointestinal fue significativamente superior en los pacientes que recibieron 150 mg dabigatran comparado con warfarina (3).

En cuanto al rivaroxaban, la tasa anual de hemorragias mayores fue similar con rivaroxaban y warfarina (3,6% vs 3,4%), aunque la tasa de hemorragia intracerebral fue significativamente menor con rivaroxaban (0,5% vs 0,7% HR 0,67 IC 0,47-0,93). Por el contrario, las hemorragias gastrointestinales mayores fueron significativamente más frecuentes en el grupo rivaroxaban (3,2% vs 2,2%) (4).

Para el apixaban la tasa de sangrado mayor fue menor

Recibido: 08/01/2017 Aprobado: 23/05/2017

Correspondencia:

Alejandro Contreras
 Servicio de Cardiología
 Hospital Privado Universitario de Córdoba.
 Naciones Unidas 346. Córdoba. Argentina.
 TE: 351 4688220. FAX: 351 4688818.
 E-mail: aletreras@hotmail.com

que para warfarina (2.13% vs 3.09% anual). El sitio de sangrado mayor más frecuente fue el tracto gastrointestinal en el 31% de los casos. El apixaban se asoció con menor tasa de sangrado gastrointestinal que la warfarina, pero no fue estadísticamente significativo (HR 0.89, 95% CI: 0.70 a 1.14) (2).

Una de las principales limitaciones del uso de NACO es la carencia de antidotos para el caso de ocurrencia de sangrados mayores o que comprometan la vida o ante la necesidad de intervenciones de emergencia. En los últimos años, se han desarrollado algunos antidotos, incluso con estudios clínicos que avalan su uso y que describiremos.

IDARUCIZUMAB

Es un fragmento (Fab) de anticuerpo monoclonal humanizado, con muy alta afinidad por dabigatrán, 350 veces más que por la trombina, por lo que se une al dabigatrán libre y unido a la trombina, inhibiendo su acción. Idarucizumab fue testeado en estudios de fase I, en pacientes voluntarios de 65 a 80 años con función renal normal, y en pacientes de 45 a 80 años con función leve o moderadamente alterada; en los cuales se pudo revertir completamente el efecto anticoagulante del dabigatrán, sin evidenciarse efecto procoagulante alguno (7-9).

El único estudio clínico que demuestra su eficacia es un estudio no controlado, de cohorte, fase III (10), realizado en 90 pacientes de 35 países. Se utilizó idarucizumab en dos grupos de pacientes: aquellos que requerían procedimiento o cirugía de urgencia, y aquellos con sangrado con amenaza de vida. En el grupo con sangrados graves se demoró en restaurar la hemostasia 11,4 horas. La reversión de la coagulación se evaluó mediante el tiempo de coagulación de trombina y tiempo de coagulación de ecarina. La hemostasia fue subjetivamente normal en 92% de los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Este trabajo no tuvo grupo control. El estudio no fue diseñado para evaluar disminución en la mortalidad, si no eficacia en la reversión del efecto anticoagulante (11,12). No existe una alternativa como antidoto a dabigatrán.

La dosis recomendada es dos infusiones de 2,5 gramos en 50 ml de solución fisiológica, a pasar en 5 a 10 minutos, o en dos bolos consecutivos, por vía endovenosa. No requiere ajuste de dosis, por peso, función renal o edad.

En algunas ocasiones podría estar indicado 5 gramos más de idarucizumab (por ejemplo ante la recurrencia de sangrado clínicamente relevante, paciente con potencial riesgo de recurrencia de sangrado que amenace la vida o pacientes que requieran nueva cirugía de urgencia); en todos los casos asociados a pruebas de coagulación alteradas, si bien no hay estudios que lo avalen.

Por otro lado los pacientes también podrían requerir otras medidas de soporte, en adición al idarucizumab, para lograr la hemostasia; tales como hemoderivados, los cuales deberían ser utilizados según el criterio médico.

En conclusión, es el primer antidoto específico en obtener licencia por FDA para la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, aun no disponible en Argentina. Debe ser utilizado junto a las medidas de soporte habituales, en pacientes que requieran una rápida reversión del efecto anticoagulante (pacientes con sangrado que amenace la vida o

que requieran un procedimiento de emergencia). Por lo tanto el uso de idarucizumab debería ser evaluado en cada caso en particular, evaluando riesgos, beneficios y costos, de su utilización.

ANDEXANET ALFA

Es una proteína señuelo de factor Xa humano recombinante modificado, que es catalíticamente inactivo pero que mantiene su capacidad de unirse a los inhibidores del factor Xa en su sitio activo con una afinidad 1:1. De esta forma andexanet se une y secuestra dichos inhibidores dentro del espacio vascular restituyendo la actividad del factor Xa endógeno y reduciendo los niveles de actividad anticoagulante de estos inhibidores.

Fue evaluado en estudios de fase 2 donde se observó que la administración intravenosa de andexanet resultó en una reversión rápida y reproducible, dosis dependiente de los efectos anticoagulantes en múltiples cohortes de voluntarios sanos que recibían uno de cuatro inhibidores de factor antiXa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina). Esta reversión fue evaluada por la reducción en la actividad del anti-factor Xa y la concentración de anti factor Xa así como la recuperación en la generación de trombina. Tiene una vida media de aproximadamente 1 hora, por lo cual existen 2 modos de administración, tanto en bolo único o bolo seguido de una infusión de 1-2 horas (13).

En el estudio ANNEXA-A y ANNEXA-R se estudió la eficacia y seguridad de andexanet en voluntarios sanos. Se administró 400 mg en bolo (30 minutos) o 400 mg en bolo seguido por una infusión continua de 4 mg/min por 120 minutos para antagonizar los efectos de apixaban y de 800 mg en bolo único o seguido de una infusión de 8 mg/min por 120 minutos en la rama rivaroxaban. Todos los pacientes tuvieron una reducción mayor al 80% en la actividad del anti-factor Xa, observándose un inicio de acción a los 2-5 minutos del bolo, cuya acción perdura 2 hs. En el caso de recibir infusión continua, el efecto permanece por 2 hs finalizada dicha infusión. Se observó la presencia de anticuerpos no neutralizantes contra andexanet en el 17% de los pacientes (14).

En el estudio ANNEXA-4 (análisis preliminar, 67 pacientes) se estudió la eficacia y seguridad de andexanet en pacientes con sangrado mayor que recibían terapia anticoagulante con anti-factor Xa. En caso que recibieran apixaban o rivaroxaban con última dosis a más de 7 hs previas se realizaba un bolo de 400 mg seguido de infusión de 480 mg en 2 hs. Si recibieron enoxaparina, edoxaban o rivaroxaban con última dosis a menos de 7 hs, se realizaba un bolo de 800 mg y una infusión de 960 mg en 2 hs. Luego del bolo, la actividad anti-factor Xa disminuyó 89% en pacientes con rivaroxaban y 93% con apixaban. 4 hs post infusión estos valores descienden a 39% y 30% respectivamente. El 79% de los pacientes logró hemostasia con andexanet 20 hs post infusión. 18% de los pacientes presentaron eventos tromboticos a 30 días y hubo un 15% de mortalidad en el seguimiento, de las cuales 6 correspondieron a causas cardiovasculares. Se reinició la anticoagulación en el 27% de los pacientes a 30 días (15).

Actualmente no existen antidotos específicos contra

los anticoagulantes anti- factor Xa. Además de las medidas de generales y de soporte ante sangrados mayores, podría ser beneficiosa la utilización de andexanet. Dado los hallazgos de fenómenos tromboticos y la mortalidad en estudio realizado en pacientes con carga trombotica alta, que se corresponde con el perfil de pacientes anticoagulados, es que se requiere mayores estudios para evaluar si la frecuencia de estos eventos en este subgrupo de pacientes que recibieron andexanet excede la esperada.

CIRAPARANTAG

Es una pequeña molécula catiónica soluble en agua sintética que se une a inhibidores directos Xa, inhibidores directos de la trombina y heparina no fraccionada de bajo peso molecular a través de enlaces de hidrógeno no covalentes e interacciones carga-carga y es considerado un agente de reversión universal (16).

Tiene efecto a los 30 minutos, con restauración del tiempo de coagulación de sangre entera. No tiene unión significativa a las proteínas plasmáticas, no interacciona sustancialmente con las enzimas citocromo hepático o transportadores de membrana y no tiene la unión a un espectro

seleccionado de fármacos cardiovasculares y antiepilépticos (16).

Un estudio fase I-II, controlado por placebo, que evaluó la seguridad y farmacocinética de la molécula, observó una reversión completa de la anticoagulación en voluntarios sanos tratados con una dosis subcutánea de enoxaparina (1,5 mg/kg), usando ciraparantag (100 a 300 mg en bolo). La reversión de la anticoagulación se produjo rápidamente después de la inyección del antídoto y persistió por 12 a 24 hs (17).

Otro estudio que incluyó 80 pacientes sanos, anticoagulados con edoxaban (60 mg vía oral), administrado 3 horas previas al uso de un bolo de 100 a 300 mg de ciraparantag. El antídoto restauró la hemostasia basal dentro de los 10 a 30 minutos de la administración y sus efectos se mantuvieron por 24 horas. No se reportaron efectos procoagulantes ni efectos adversos significativos (18). No se encuentra aprobado en la actualidad para su uso clínico, sin embargo, es una molécula prometedora debido a sus propiedades como antídoto universal.

MEDIDAS GENERALES Y LUGAR QUE OCUPAN LOS ANTÍDOTOS EN LA ACTUALIDAD

Los pacientes anticoagulados con NACO que sufren

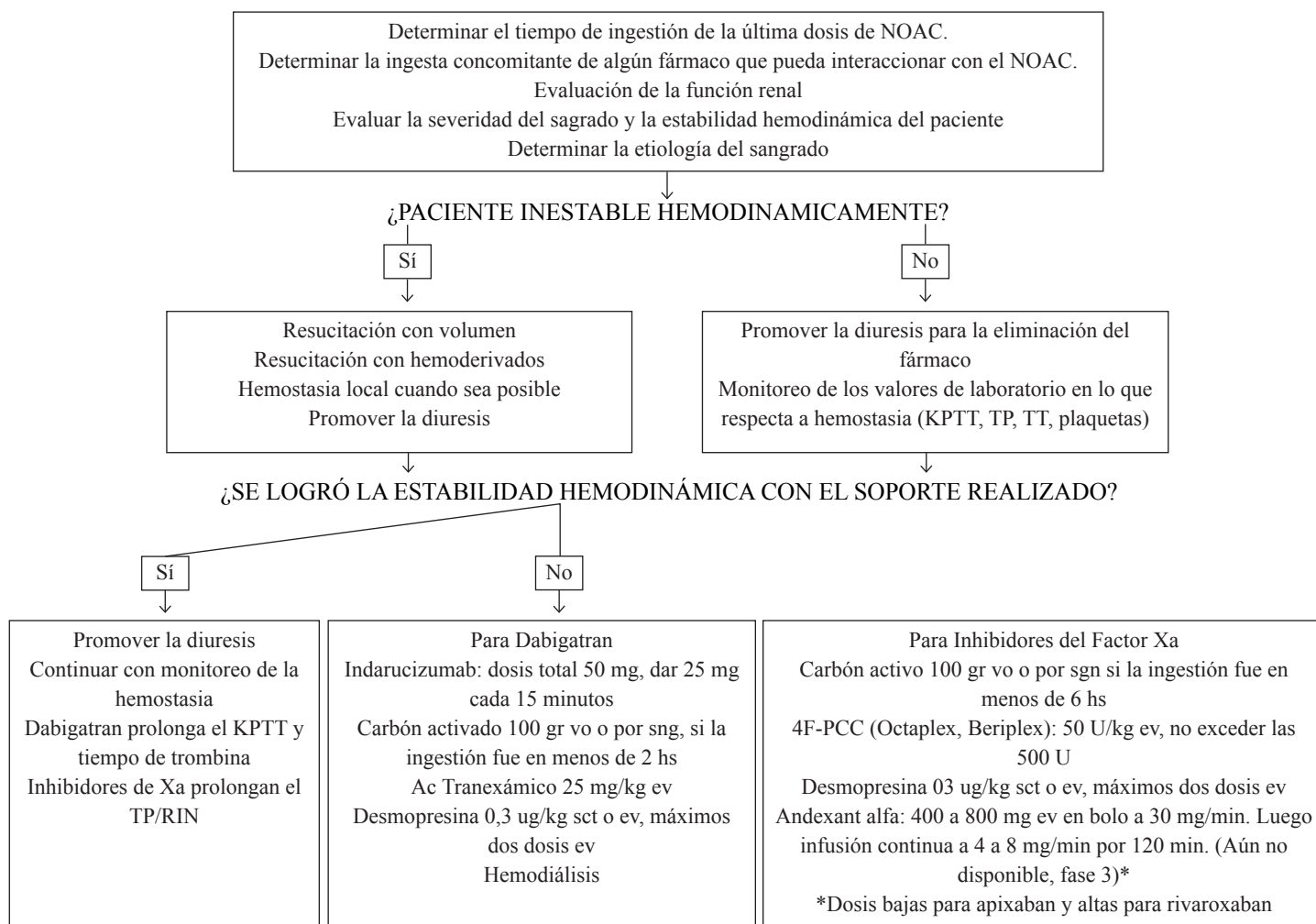


Figura 1: Estrategias adyuvantes en pacientes anticoagulados con NACO

algún tipo de hemorragia severa o con compromiso de vida deben ser manejados en unidades de cuidado intensivo y constante monitoreo hemodinámico (19).

Aunque existe poca evidencia clínica en cuanto a medidas generales en hemorragias de esta severidad se postulan las siguientes como estrategias adyuvantes ante una situación de este tipo (Fig 1).

En primer lugar es lógico y está recomendado suspender la administración de los anticoagulantes, realizar maniobras de compresión hemostática en sitios comprimibles y realizar reposición del volumen intravascular. Si la última dosis de anticoagulante fue administrada en las últimas 2 hs, se recomienda el uso de carbón activado vía oral, el cual demostró reducir en un 99% la absorción de dabigatrán (20), para los inhibidores del Factor Xa hasta dentro de las últimas 6 hs.

El uso de Concentrados de Protrombina (PCC) en dosis de 50 IU/kg endovenosa es considerado razonable para el uso en pacientes con sangrados severos o con riesgo de vida (21), el cuál demostró reducir la hemorragia intracraneal y mortalidad en modelos animales con NACO, aunque no existen modelos clínicos humanos que hayan estudiado su uso.

Otro agente prohemostático al cual es razonable acudir es el Concentrado de Protrombina activado (aPCC), se administra en dosis de 80 U/kg endovenosa y su uso es preferible sobre el PCC en pacientes anticoagulados con dabigatrán (19). Tanto el PCC como el aPCC son recomendados en pacientes con hemorragias severas, no así en hemorragias de riesgo moderado.

Aunque no existen datos clínicos sobre el uso de desmopresina o agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico en pacientes con NACO y hemorragia, deben ser considerados como terapia adyuvante en eventos de sangrado moderado a severo (19). El ácido tranexámico debe administrarse en dosis endovenosa de 25 mg/kg y la desmopresina a 0,3 mcg/kg subcutánea (22).

Otras estrategias para considerar en el caso del dabigatrán en pacientes con sangrado grave o con fallo renal, es la indicación de hemodiálisis, la cual demostró remover el 68% de la droga luego de 4 horas de procedimiento (23). El apixaban y el rivaroxaban no son dializables debido a su alta unión a proteínas.

Medidas como la trasfusión de unidades de glóbulos rojos o concentrados de plaquetas, deben ser consideradas en base a la magnitud de la anemia o la plaquetopenia. Recursos como el factor VII activado (rVIIa) o el plasma fresco congelado no han demostrado eficacia en la reversión del efecto de los NACO (19) y su uso no está recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation* 2016;134:248-61.

2- Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors,

Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-47.

3- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

4- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

5- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

6- Hess PL, Mirro MJ, Diener HC, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, et al. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J*. 2014;168:239-47.

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

8- 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, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-51.

9- 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;386:680-90.

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

11- Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015;373:569-71.

12- Stöllberger C, Pommer P, Schneider B, Finsterer J. Concerns about idarucizumab for dabigatran reversal. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:473-74.

13- Lu G, DeGuzman 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.

14- 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;373:2413-24.

15- Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson M, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.

16- Milling Jr, TJ, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor Xa and "universal" reversal agents. *Am J Emerg Med* 2016;34:39-45.

17- Ansell JE, Lailicht BE, Bakhru SH, Hoffman M, Steiner SS, Costin JC. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016;146:113-18.

18- Ansell JE, Bakhru SH, Lailicht 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.

19- Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-98.

20- van Ryn J, Stangier J, Hartter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.

21- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.

22- Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med* 2016;17:264-70.

23- 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.