

# Anticoagulantes orales directos y sus antídotos

## Direct oral anticoagulants and antidotes

Rosa Ysabel Cotrina Pereyra<sup>1,2,3</sup>

Los anticoagulantes orales son los medicamentos encargados del tratamiento anticoagulante prolongado, el cual está dirigido por lo menos a 3 grandes grupos de pacientes, los portadores de prótesis cardíacas mecánicas para prevenir la trombosis protésica, disfunción y sus consecuencias, los pacientes con Fibrilación Auricular para prevenir el accidente Cerebrovascular (ACV) de riesgo mortal e incapacitante, y los pacientes en tratamiento de mantenimiento de la Trombosis Venosa profunda o la tromboembolia Pulmonar<sup>1-4</sup>.

Desde la década del 1950, en el mundo se ha usado los inhibidores de la Vitamina K, específicamente la Warfarina y el Acenocumarol, siendo los únicos anticoagulantes orales hasta fines del año 2010, como su nombre lo indica su efecto anticoagulante se realiza a través de la inhibición de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K al bloquear los factores II, VII, IX y X, su efecto anticoagulante es medido en el laboratorio a través del Rango Normalizado Internacional (INR), una prueba rutinaria, sencilla, específica, de muy bajo costo realizable en todo laboratorios clínico<sup>4-5</sup>.

Hace 6 años fueron aprobados para uso clínico los Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOs) ó Anticoagulantes Orales Directos (DOACs), que como su nombre lo indica son las Drogas Anticoagulantes orales que actúan directamente en un punto específico de la vía final común de la coagulación, existen 2 grupos aprobados, estos son los inhibidores directos de la trombina llamado grupo de los Gatranes representados por el Dabigatrán y los inhibidores directos del factor X activado que es el grupo de los Xabanos representados por el Ribaroxabán, el Appixabán y el Edoxaban, hasta

el momento no se cuenta con técnica laboratorial específica para medir su efecto anticoagulante<sup>6,7</sup>.

El objetivo del uso de los anticoagulantes orales es disminuir o evitar la coagulación de la sangre, de allí que su efecto común no deseado más frecuente sea el riesgo de sangrado mayor, que ha sido y es la complicación más temida por pacientes anticoagulados, antes de iniciar la anticoagulación prolongada es necesario una evaluación minuciosa, completa que incluya la evaluación de riesgo de tromboembolismo y riesgo de sangrado, la evaluación de riesgos debe realizarse también durante el seguimiento<sup>8,9</sup>.

La anticoagulación con Warfarina es altamente efectiva, un ejemplo es la reducción del accidente cerebrovascular en 70% en pacientes con fibrilación auricular tratados con Warfarina, sin embargo es difícil aplicar dosis individualizada para cada paciente, realizar el monitoreo laboratorial regular para mantener el INR en rango terapéutico, estos cuidados llegan a ser dificultades para algunos médicos y pacientes, las cuales han sido superadas por los nuevos anticoagulantes orales cuyas ventajas iniciales son la facilidad de manejo con dosis fijas, ausencia de monitoreo laboratorial rutinario y disminución del riesgo de hemorragia cerebral<sup>10,11</sup>.

En la vida real los pacientes están expuestos a situaciones no predecibles de emergencia como sangrados severos, espontáneos o provocados, traumatismos y cirugías de emergencia, circunstancias en las cuales es necesario contar con Antídotos que contrarresten los efectos del anticoagulante para neutralizar o antagonizar sus efectos<sup>12</sup>, adicionalmente en estas situaciones de emergencia es necesario contar con técnicas para medir el efecto anticoagulante real que permita tomar adecuadas decisiones terapéuticas<sup>13,14</sup>.

A diferencia de los anticoagulantes inhibidores de la Vitamina K clásicos que cuentan con su antídoto la

1. Médico Internista y Patólogo Clínico.

2. Presidenta de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.

3. Fundadora de la Asociación Peruana de Trombosis y Hemostasia.

vitamina K, que aplicada en forma endovenosa puede revertir el efecto anticoagulante hasta en 6 horas, y el plasma fresco congelado que aporta los factores de coagulación deficientes y corrige de forma inmediata la hemorragia, los nuevos anticoagulantes orales se encuentran en acelerado proceso de encontrar la molécula capaz de revertir su efecto anticoagulante en circunstancias de emergencia, el tiempo de vida media corta aunado a medidas generales puede ser suficiente para sangrados leves o moderados pero no para sangrados graves y severos<sup>15</sup>.

Por lo menos el 2% de los pacientes anticoagulados con FA experimentará un episodio de sangrado grave por año<sup>1</sup>, es indispensable contar con una sustancia efectiva para revertir el efecto anticoagulante en forma inmediata, más aun cuando el número de pacientes anticoagulados se incrementa logarítmicamente por el envejecimiento global de la población y la consecuente predisposición a enfermedades tromboembólicas y labilidad espontánea al sangrado asociado a la edad avanzada.

Por la seguridad de un paciente que recibe un anticoagulante oral directo frente a situaciones de emergencia, es necesario disponer de un agente capaz de revertir la actividad anticoagulante en forma rápida, simple, eficaz y sin riesgo de trombosis<sup>2</sup>, los intentos de obtener reversores de los DOACs de tipo no específico han dado resultados variables y no predecibles, de allí que en las investigaciones están orientadas a encontrar un antídoto específico para revertir el efecto de todos los anticoagulantes, ó un antídoto para los Gatraneos y otro para los Xabanes, o un antídoto específico para cada uno de los anticoagulantes directos de la coagulación<sup>15-17</sup>.

**ANTÍDOTO PARA LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS CONTRA LA TROMBINA:** luego de estudios en animales y de fase I, el estudio de fase III REVERSE-AD evaluó el efecto de idarucizumab en dos grupos de pacientes tratados con dabigatrán: pacientes con sangrado potencialmente mortal y pacientes que requirieron una cirugía o un procedimiento de urgencia, se administró 5 mg IV de idarucizumab alcanzando por un lado reversión inmediata y por otro reversión completa de su efecto anticoagulante con normalización de la coagulación en menos de 4 horas<sup>15, 16</sup>.

El Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, se une tanto al dabigatrán libre como al ligado a la trombina con una afinidad

350 veces mayor que la afinidad del dabigatrán por la trombina, neutraliza la acción del dabigatrán tanto in vivo como in vitro, es eliminado como complejos idarucizumab – dabigatrán por el riñón<sup>15-18</sup>.

**ANTÍDOTO PARA LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS CONTRA EL FACTOR Xa:** luego de estudios de fase I y II, se iniciaron 2 estudios de fase III para determinar la eficacia y seguridad del andexanet alfa para revertir el efecto del Rivaroxabán (ANNEXA-R) y el otro lado el efecto del Apixabán (ANNEXA-A), el efecto máximo fue evidenciado en 2 a 5 minutos de aplicado el bolo endovenoso y se mantuvo la infusión, retornando los marcadores de la coagulación a la normalidad en 1 a 3 horas, se encuentra en curso un estudio de fase IV ANNEXA-4, para determinar la seguridad y eficacia en pacientes con sangrado activo<sup>13, 14</sup>, que permita según los resultados la aprobación por los organismos regulatorios.

Andexanet es un agente de reversión para neutralizar el efecto anticoagulante de los inhibidores directos e indirectos del factor Xa, se une al factor Xa en su sitio activo con alta afinidad y elimina los inhibidores del factor Xa, aumentando la actividad del factor Xa endógeno y atenuando niveles de actividad anticoagulante<sup>19, 20</sup>.

**ANTÍDOTO UNIVERSAL:** Aripazine, es una molécula catiónica pequeña, sintética, soluble en agua se une específicamente a UFH y LMWH a través de enlaces de hidrógeno no covalentes, se une de manera similar a edoxaban, rivaroxaban y apixaban, y dabigatrán, se han realizado estudios de fase I y se encuentran en curso estudios de Fase II<sup>15</sup>.

Los anticoagulantes directos fueron aprobados cuando no contaban con un antídoto, sin embargo el proceso de aprobación de los anticoagulantes históricamente ha sido riguroso, el primer anticoagulante, la Heparina fue aprobada 21 años después de su descubrimiento, cuando su antídoto la protamina ya estaba para aplicación clínica, siendo aprobados ambos para uso en humanos en 1939 en Suecia y Estados Unidos<sup>21, 22</sup>.

El primer anticoagulante oral directo aprobado por la FDA y la EMA para la prevención de Accidente cerebrovascular en fibrilación fue el Dabigatrán en el año 2010 mediante su estudio Rely, posteriormente se aprobaron el Rivaroxabán con su estudio ROKETAF y el Apixabán con su estudio ARISTOTLE. El primer antídoto aprobado por la FDA el 16 de



octubre del 2015 ha sido el Idarucizumab para los pacientes que reciban dabigatrán y se encuentren en situaciones de emergencia que requiera la reversión del efecto anticoagulante, la EMA el 10 de diciembre del 2015 también lo aprueba para pacientes con hemorragias potencialmente mortales o no controladas, intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes<sup>15, 23</sup>.

El primer antídoto para un anticoagulante directo aprobado por la FDA y la EMA es el Idarucizumab que revierte el efecto del Dabigatrán en forma inmediata, completa y sostenida por 12 horas en el 90% de pacientes con sangrado incontrolable y en el 81 % de pacientes que requerían cirugía o procedimiento intervencional de urgencia, actualmente está disponible para uso clínico en un gran número de países de América, Asia, Europa y Oceanía<sup>15, 24, 25</sup>, este gran avance indudablemente influenciará en el criterio médico para elegir un anticoagulante oral por tiempo prolongado y también en el paciente que aprecia la seguridad unida a la eficacia de los anticoagulantes para la Fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeroen Bax Bernard J. Gersh Gerhard Hindricks Ulf Landmesser Christian M. Materia Frank Ruschitzka William Wijns: Guía de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular desarrollados en colaboración con EACTS. Revista Europea del corazón. 2016.
2. Goldhaber SZ: Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En Harrison. Principios de Medicina Interna, 18 ed. 2170-76.
3. Wieitz JL: Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, en principios de medicina interna, 18 ed. 988-92.
4. Goodman y Gilman. Coagulación sanguínea y fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. Manual de Farmacología y terapéutica, Segunda edición. Mc Graw Hill Education. México. 552-574.
5. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
6. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2013;11:242-52.
7. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (section I). Position paper of the ESC working group on thrombosis-task force on anticoagulants in heart disease Thromb Haemost. 2013;109:569-79.
8. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57:173-80.
9. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines Chest. 2012;141(Suppl):e44S-88S.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52.
11. Michael P. Gulseth, Pharm.D., Overview of direct oral anticoagulant therapy reversal. Am J Health-Syst Pharm. (2016) 73(suppl 2):S5-13.
12. Christopher H. Linden, Michael J. Burns.: Intoxicación y sobredosis medicamentosa. En: Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. (2014) 2842-2856.
13. Anonymous. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience. Prescrire Int. 2013;22:155-9.
14. Andreas Greinacher; Thomas Thiele; Kathleen Selleng.: Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. Thrombosis and Haemostasis (2015) 931-943.
15. Ramyashree Tummala, Ana Kavtaradze, Anjan Gupta, Raktim Kumar Ghosh, Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. International Journal of Cardiology (2016) 292-298
16. Reversión Específica de la Anticoagulación Oral: Presentado en el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Roma-Italia. Agosto 27 y 29 de 2016.
17. Los antídotos para los anticoagulantes orales de acción directa ya están aquí: Aprobación del antídoto para dabigatran y nuevos datos sobre el antídoto para los inhibidores del factor Xa. (2015) 06:54
18. Nar and Tobias Litzenburger Felix Schiele, Joanne van Ryn, Keith Canada, Corey Newsome, Eliud Sepulveda, John Park, Herbert.: A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. BLOOD, 121, (2013) 3554-3562.
19. Un antídoto para el efecto anticoagulante de apixaban. Según datos presentados durante el congreso de la ISTH en Toronto (Canadá) congreso de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Toronto 2015.
20. Connors JM. Antidote for factor Xa anticoagulants. N Engl J Med 2015;373:2471-2.
21. Rocha, Hernando E.: Historia de la Heparina. Angiología. (2014) 66. (5):1-6.
22. Pérez Requejo, José.: Las Heparinas Regulares No Fraccionadas y las Heparinas de Bajo Peso Molecular. En: Trombosis: Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. Ied Buenos Aires: Editorial Akadia, 2005:1-14.
23. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>. October 16, 2015.
24. Marijke Peetermans, Charles Pollack Jr, Paul Reilly, Laurens Liesenborghs, Marc Jacquemin, Jerrold H. Levy, Jeffrey I. Weitz & Peter Verhamme: Idarucizumab for dabigatran overdose, en Clinical Toxicology (2016) 245-56.
25. Eva-Luise Hobl; Bernd Jilma: Towards the development of specific antidotes: Idarucizumab for reversal of dabigatran effects. Thrombosis and Haemostasis (2015) 1162-1163.

Correspondencia: Rosa Cotrina Pereyra  
Alameda del Rocío 552, Surco, Lima - Perú

Movil: 998169572  
email: cotrinarosa@hotmail.com

Fecha de recepción del trabajo: 15 Diciembre 2016  
Fecha de aceptación para la publicación: 20 Diciembre 2016