



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



AVANCES EN MEDICINA

Idarucizumab y dabigatrán. Datos del estudio RE-VERSE AD



Idarucizumab and dabigatran. Data from the RE-VERSE AD study

C. Escobar^{a,c,*} y J.A. División^{b,c}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

^c Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-520.

Resumen

Introducción: Idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une con una elevada afinidad a dabigatrán, tanto al que se encuentra libre como al que ya está bloqueando la trombina. De esta forma, idarucizumab neutraliza eficazmente la actividad de dabigatrán. En este estudio se analizó la seguridad y la eficacia de la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab en pacientes con un sangrado severo, o que requerían un procedimiento urgente.

Métodos: Para ello se realizó un estudio de cohortes prospectivo, en 2 grupos de pacientes: 51 pacientes con un sangrado severo (grupo A), y 39 pacientes que requerían un procedimiento urgente (grupo B). Los pacientes recibieron 5 g de idarucizumab intravenoso, que se administró en forma de 2 bolos de 50 ml, cada uno de los cuales de 2,5 g de idarucizumab, con una separación no mayor de 15 min.

Las muestras sanguíneas para la determinación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos se obtuvieron basalmente, tras la primera infusión de idarucizumab, a los 10 y a los 30 min, y luego a las 1, 2, 4, 12 y 24 h después de la segunda infusión. El tiempo de tromboplastina parcial activado se determinó localmente en paralelo, excepto a las 1, 2, 4 y 24 h. La variable primaria del estudio fue el porcentaje máximo de reversibilidad del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 h de la administración de idarucizumab medido mediante el tiempo de trombina diluida y el tiempo de coagulación con ecarina.

Resultados: La edad media de los pacientes incluidos fue de 76,5 años, el 56% fueron varones, el aclaramiento medio de creatinina 62 ml/min, el 32% tomaba dabigatrán 150 mg bid, el 64% 110 mg bid y el resto, otras dosis. En el 96% de los casos, la indicación para tomar dabigatrán fue la fibrilación auricular, y el tiempo medio desde la última dosis de dabigatrán, 15,4 h. De los 68 pacientes que tenían un tiempo de trombina diluida elevado, y de los 81 pacientes con un tiempo de ecarina prolongado basalmente, el porcentaje medio máximo de reversibilidad fue del 100%. Idarucizumab fue capaz de normalizar los test de coagulación en el 88-98% de los pacientes, y el efecto fue evidente ya a los pocos minutos de su administración. En el grupo A, la hemostasia se restableció a las 11,4 h. En el grupo B, se reportó una hemostasia normal intraoperatoria en aproximadamente el 92% de los pacientes a los que se realizó un procedimiento, mientras que en el resto las alteraciones de la hemostasia fueron leves o moderadas. El perfil de seguridad de idarucizumab fue adecuado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

Conclusiones: Idarucizumab fue capaz de revertir completamente el efecto anticoagulante de dabigatrán en pocos minutos.

Discusión

Los datos del estudio RE-VERSE AD confirman los resultados obtenidos en otros trabajos en los que se demuestra que idarucizumab es capaz de revertir de manera inmediata, completa y sostenida la anticoagulación inducida por dabigatrán, tanto en sujetos sanos como en distintos grupos de pacientes^{1,2}. Sin embargo, idarucizumab no es el único antídoto de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K que está actualmente en investigación. Así, andexanet alfa es un antídoto universal específico para inhibidores del factor Xa, con 2 ensayos clínicos fase 3 actualmente en marcha, tanto con apixabán, como con rivaroxabán. Por otra parte, estudios preclínicos han demostrado que PER977 es capaz de revertir el efecto de múltiples anticoagulantes, ya que se une de manera no específica tanto a los inhibidores Xa, como a los inhibidores de la trombina³. Parece, por tanto, que cada vez estamos más cerca de disponer de un antídoto específico para anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en la práctica clínica.

Ahora, bien, ¿era necesario disponer de un antídoto para los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K? A pesar de que globalmente, en comparación con warfarina, los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K se asocian con reducciones significativas en el riesgo de ictus, hemorragia intracraneal y mortalidad, pero con un riesgo similar de sangrados mayores⁴, uno de los principales inconvenientes que siempre se han comentado acerca del uso de estos fármacos en la práctica clínica es la falta de un antídoto específico. Otra pregunta que habría que hacerse entonces es si la vitamina K es rápida y eficaz para ser considerada como un buen antídoto para la warfarina o el ecenocumarol, o qué es lo que ocurre actualmente con las heparinas de bajo peso molecular.

Teniendo en cuenta que la vida media de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K es corta,

en muchos casos no será necesario el uso de agentes que reviertan la capacidad anticoagulante de estos fármacos, ya que solo con medidas de soporte, y en su caso, específicas para terminar con la hemorragia (endoscopia, etc.), será suficiente para controlar la hemorragia en la mayoría de los casos. Parece que los antídotos específicos serán necesarios sobre todo en aquellos casos de hemorragia severa o cirugía emergente, cuando la administración del anticoagulante haya ocurrido recientemente. Es decir, que estos antídotos no serán fármacos que se empleen todos los días. Ahora bien, hasta que los antídotos específicos estén disponibles, en caso de que ocurran estas situaciones en pacientes que estén tomando anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K, se podrán emplear agentes prohemostáticos, como el concentrado de complejo protrombínico, el concentrado de complejo protrombínico activado, o el factor VII recombinante activado, según los casos⁵.

Bibliografía

1. Pollack CV Jr, Reilly PA, Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520.
2. 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.
3. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: Current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1736-45.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadathu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
5. 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. *Europace*. 2015, pii: euv309 [Epub ahead of print].