



Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán

García-Frade Ruiz LF

Resumen

En todas las indicaciones actuales, la administración de dabigatrán provee una anticoagulación eficaz, con un perfil de sangrado favorable sin necesidad de vigilancia por laboratorio. No obstante, la administración de cualquier anticoagulante aumenta el riesgo de sangrado; el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K es habitualmente revertido en situaciones de urgencia con combinaciones de plasma fresco congelado, vitamina K, concentrado de complejo de protrombina o factor VII recombinante. No obstante que los anticoagulantes orales no cumarínicos (nuevos anticoagulantes orales, AONC) tienen vida media corta y breve duración de su efecto anticoagulante, se ha desarrollado un antídoto específico contra dabigatrán. Idarucizumab revierte la inhibición en la formación de fibrina inducida por dabigatrán en voluntarios sanos y esto se correlaciona con corrección de la anticoagulación sistémica. La traducción a la reversión del sangrado en los pacientes requiere investigaciones clínicas que se realizan actualmente, por lo que esperamos contar en breve con este recurso adicional para la seguridad de nuestros pacientes que en un momento dado así lo requieran.

PALABRAS CLAVE: dabigatrán, anticoagulación, idarucizumab.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):209-212.

Idarucizumab: the antidote against dabigatran.

García-Frade Ruiz LF

Abstract

In all current indications, administration of dabigatran provides effective anticoagulation with favorable bleeding profile without laboratory monitoring. However, the use of any anticoagulant increases the risk of bleeding, the anticoagulant effect of vitamin K antagonists is usually reversed in emergency situations with combinations of fresh frozen plasma, vitamin K, prothrombin complex concentrate or recombinant factor VII. However non-coumarin oral anticoagulants (AONC, new oral anticoagulants) have a short half-life and short duration of its anticoagulant effect, it has been developed a specific antidote against dabigatran. Idarucizumab reverses the inhibition in the formation of fibrin dabigatran induced in healthy volunteers and this correlates with a correction of systemic anticoagulation. Translation to reverse bleeding in patients requires clinical investigations currently ongoing, so we hope to have soon this extra resource for the safety of our patients that at any given time require it.

KEYWORDS: dabigatran; anticoagulation; idarucizumab

Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 11 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dr. Luis Fernando García-Frade Ruiz
doctorfrade@gmail.com
doctorfrade@starmedia.com

Este artículo debe citarse como

García-Frade Ruiz LF. Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):209-212.

ANTECEDENTES

El anticoagulante oral, inhibidor directo de la trombina, etexilato de dabigatrán, actualmente está aprobado en más de 80 países para su administración en la prevención de accidentes cerebrovasculares, con base en su superioridad en la reducción de éstos con dosis de 150 mg cada 12 horas y la no inferioridad en la prevención con dosis de 110 mg cada 12 horas comparado con el adecuado control (INR 2.0-3.0) con antagonistas de la vitamina K en el estudio *RE-LY*. El sangrado mayor ocurrió con incidencia similar a la de warfarina en los pacientes tratados con dosis estándar, mientras que fue menor con dosis de 110 mg dos veces al día. En los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día mostró menores sangrados que la warfarina, mientras que en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (reemplazo total de cadera o de rodilla) el riesgo de sangrado mayor fue similar con dabigatrán 150 y 220 mg una vez al día, en comparación con enoxaparina.

Qué tenemos hoy día

Los antagonistas de la vitamina K tienen vida media larga (acenocumarina 10 h, warfarina 36-48 h) y para revertir sus efectos anticoagulantes existe el concentrado de complejo de protrombina (con acción en los siguientes minutos de su administración) y la vitamina K (con acción en las siguientes horas tras su administración), mientras que dabigatrán tiene una vida media de 12-14 h y en la mayor parte de los casos de hemorragia leve y moderada basta con la interrupción del fármaco uno o dos días para restaurar la hemostasia.¹ En los pacientes con hemorragia que pone en riesgo la vida se han citado las siguientes posibles intervenciones, según el caso: hemodiálisis (porque dabigatrán tiene baja unión a proteínas plasmáticas, con remoción de más de la mitad del fármaco a las

2 h), carbón activado, siempre que éste se haya ingerido en las 2 horas previas, administración de concentrado de complejo de protrombina o de factor VII recombinante.²

Algunos investigadores que realizaron los estudios de prevención en cirugía ortopédica mayor, fibrilación auricular no valvular y enfermedad tromboembólica venosa con los nuevos anticoagulantes, realizaron un estudio cuyo objetivo era describir el tratamiento del sangrado mayor al evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo (seis meses o más) del dabigatrán comparado con warfarina. En ese análisis se evaluaron los sangrados ocurridos en cinco grandes estudios fase III con 27,419 pacientes tratados durante 6 a 36 meses. Los pacientes con sangrado mayor en el grupo de dabigatrán (627 de 16,755) fueron sujetos de edad avanzada, bajas depuraciones de creatinina (aspecto en el que se ha insistido en otras publicaciones) y administración más frecuente de ácido acetilsalicílico o de antiinflamatorios no esteroideos que los tratados con warfarina (407 de 10,002). Las conclusiones fueron que los pacientes que experimentaron sangrado mayor con dabigatrán requirieron mayor número de transfusiones sanguíneas, pero recibieron menos plasma, requirieron menor estancia en la terapia intensiva y tuvieron menor mortalidad en comparación con los pacientes con sangrados mayores por warfarina.¹

En todas las indicaciones actuales, dabigatrán provee una anticoagulación eficaz, con perfil de sangrado favorable sin necesidad de vigilancia por laboratorio. No obstante, la administración de cualquier anticoagulante aumenta el riesgo de sangrado; el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K habitualmente es revertido en situaciones de urgencia con combinaciones de plasma fresco congelado, vitamina K, concentrado de complejo de protrombina o factor VII recombinante. No obstante que los anticoagulantes orales no cumarínicos (nuevos



anticoagulantes orales, AONC) tienen vida media corta y corta duración de su efecto anti-coagulante, se desarrolló un antídoto específico contra dabigatrán cuyas características generales del fragmento aDabi-Fab se comentan a continuación, así como su unión al inhibidor directo de la trombina con reversión de sus efectos anticoagulantes *in vitro* e *in vivo*.

Antídoto

Se inmunizaron ratones con haptenos derivados de dabigatrán para generar anticuerpos monoclonales específicos para dabigatrán. La inhibición funcional de la actividad de dabigatrán se midió a través del tiempo de trombina (TT). Posteriormente se prolongaron los tiempos de coagulación en presencia de dabigatrán y cuando se agregaron los anticuerpos específicos éstos se revirtieron de manera dependiente de la concentración. La neutralización del efecto del anticoagulante y sus anticuerpos es equimolar. La administración sola de los anticuerpos sin dabigatrán no genera efectos en los tiempos de coagulación.³

El antídoto posee alta afinidad por el dabigatrán, que es 350 veces más fuerte que la afinidad de éste por la trombina.³

Reversión de la anticoagulación *in vivo*

Se realizó una infusión de dabigatrán en ratas y posterior a 20 minutos se alcanzaron concentraciones de 200 ng/min y se continuó la infusión durante 30 min para mantener esas concentraciones en el grupo control y en el grupo que recibió aDabi-Fab. La administración sola de dabigatrán prolongó el tiempo de trombina cuatro veces el control y dos veces el tiempo parcial de tromboplastina. Tras la administración de una dosis única del antídoto se revirtió por completo la anticoagulación un minuto posterior a su infusión y esa corrección se mantuvo durante 25

minutos, no obstante que se continuó la infusión de dabigatrán.³

Estudio en voluntarios sanos

Se realizó un estudio en voluntarios para conocer la capacidad de dabigatrán de inhibir la formación de fibrina a través de la medición de formación de fibrinopéptido A y la posterior restauración en la formación de fibrina una vez administrado el antídoto específico contra dabigatrán.⁴

Idarucizumab y dabigatrán fueron bien tolerados. El promedio inicial de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mediante el tratamiento fue similar en los grupos. Existió inhibición completa del fibrinopéptido A a las 2.5 horas después de la administración de dabigatrán en el día 3, lo que correspondió con la concentración pico del anticoagulante.⁴

Hubo una regresión en la formación de fibrina con dosis crecientes de idarucizumab a 24, 45 y 95% de los valores de predabigatrán a los 30 min después de la administración de 1, 2 y 4 g, respectivamente (2.5 h después de la última dosis de dabigatrán). La anticoagulación sistémica y las concentraciones de dabigatrán en plasma se prolongaron posterior a la dosis del anticoagulante y se corrigieron las concentraciones control después de la administración de 2 y 4 g de idarucizumab de manera dosis dependiente.⁴

CONCLUSIONES

El antídoto específico contra el anticoagulante oral dabigatrán consiste en un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado. Idarucizumab tiene las siguientes características:

- Se une de manera potente a dabigatrán, con afinidad mucho mayor que la de dabigatrán por la trombina.

- No tiene efectos protrombóticos ni antitrombóticos, porque es altamente específico para dabigatrán.
- Vida media corta.
- Administración intravenosa.

Idarucizumab revierte la inhibición en la formación de fibrina inducida por dabigatrán en voluntarios sanos y esto se correlaciona con corrección de la anticoagulación sistémica. La traducción a la reversión del sangrado en los pacientes requiere investigaciones clínicas que actualmente se realizan, por lo que esperamos contar en breve con este recurso adicional para la seguridad de nuestros pacientes que en un momento así lo requieran.

REFERENCIAS

1. Majeed A, Hwang H, Connolly S, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332.
2. García-Frade LF, Solís E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Mex* 2013;29.
3. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.
4. van Ryn J, Schmohl M, Pillu H, et al. Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss. 87th Sci Sess 2014 of the American Heart Association (AHA), Chicago, 15-19 Nov 2014 (Poster).

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.