



ARTÍCULO ESPECIAL

Reversores de los nuevos anticoagulantes

Reversal agents of new anticoagulants



Juan de Jesús Montenegro-Aldana^{a,b,*}, Diego Andrés Rodríguez-Guerrero^{a,b,c},
Luis Carlos Sáenz-Morales^{a,c} y José Fernando López^d

^a Centro Internacional de Arritmias, Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

^b Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

^d Electrofisiología, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

Introducción

La fibrilación auricular y su presencia en los pacientes afectados han sufrido un notorio incremento a través de los años. La incidencia aumentó alrededor de un 13% en las últimas dos décadas, con un riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida del 25%. La principal complicación son los eventos tromboembólicos, los cuales conllevan incapacidad y cambios de la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Se calcula que uno de cada cinco ataques cerebro-vasculares se atribuye a fibrilación auricular y que el riesgo de muerte a causa de un ataque cerebro-vascular asociado a fibrilación auricular, es el doble comparado con el no asociado a esta¹. Es así que, para la prevención y el tratamiento de estos eventos, se han desarrollado anticoagulantes directos orales (DOAC) como alternativa a los anticoagulantes (ACO) antes disponibles dependientes de la vitamina K (-warfarina-único disponible comercialmente en Colombia). Este artículo se propone revisar los datos clínicos disponibles de los agentes hemostáticos antagonistas de los DOAC.

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (coumarínicos) tienen desafíos en la estabilidad y el mantenimiento de su acción farmacológica, incremento del riesgo de sangrados extra- e intracraneales, además de su vida media prolongada entre 20 y 60 horas, características que ponen límites a su uso en la práctica clínica. Los diferentes estudios realizados con los DOAC desarrollados en prevención de eventos tromboembólicos en fibrilación auricular, muestran no inferioridad respecto a los antagonistas de la vitamina K. Aunque se haya establecido un aumento del riesgo de hemorragias con el uso de los ACO y el perfil de eficacia y de seguridad esté a favor de los DOAC, se tiene conocimiento de la ausencia de un agente específico para la reversión de su actividad anticoagulante. Si bien en algunas situaciones clínicas, teniendo en cuenta la corta vida media, la sola suspensión de los DOAC y medidas generales que pueden ser suficientes, en otros contextos clínicos de sangrados amenazantes para la vida, se puede requerir una pronta reversión de su actividad anticoagulante. En ciertas situaciones como sobredosis, sangrados masivos, necesidad de una pronta restauración de la hemostasia por compromiso hemodinámico o en periodos preoperatorios, pueden necesitarse estos antagonistas de los DOAC. En otros casos clínicos donde no hay compromiso hemodinámico, la suspensión de los anticoagulantes, un adecuado soporte y el control del sitio de sangrado son la base del manejo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmontald@hotmail.com

(J.J. Montenegro-Aldana).

El uso de concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VIII activado, ha tenido cierto grado de eficacia². La hemodiálisis puede remover hasta el 60% de dabigatrán circulante. El uso de carbón activado también puede ser útil en la reducción de la absorción del dabigatrán aplicado en las dos primeras horas de la ingesta de este y en las primeras seis horas de la ingesta de rivaroxabán y apixabán³.

Métodos

Se efectuó una estrategia de búsqueda sistemática de la literatura para identificar los estudios potenciales relevantes de los últimos diez años en Medline, Embase, Clinical Key y en el Registro Cochrane, utilizando la interfaz de OVID SP. Se obtuvieron 73 artículos relacionados con el tema de manejo del sangrado en pacientes en tratamiento con ACO.

¿Cuándo revertir los anticoagulantes directos orales?

Los pacientes que se podrían beneficiar de los nuevos agentes antagonistas de la ACO se encuentran en situaciones clínicas donde ha habido sobredosis accidental o intencional, sangrado amenazante para la vida, hemorragias del sistema nervioso central o que serán sometidos a cirugía de urgencia donde no es posible la suspensión de los DOAC por 12 - 24 horas; sin embargo, no existen estudios que evalúen la evolución clínica que demuestren una disminución de la morbi-mortalidad cuando se utilizan estos antagonistas de los DOAC. Las recomendaciones del manejo del sangrado en pacientes en tratamiento con estos anticoagulantes, se aplican con base en la experiencia y el reflejo de la opinión de expertos.

El primer paso es definir qué es un sangrado crítico amenazante para la vida o una hemorragia masiva; esta última es arbitraria, aunque cualquiera de las definiciones que se usan en la literatura puede tener el valor de iniciar la logística de manejo del sangrado. Entre las definiciones más comunes de sangrado masivo e incontrolable están la pérdida de sangre que requiere la reposición total del volumen sanguíneo en menos de 24 horas o reposiciones del 50% en tres horas. Si se puede contabilizar el sangrado, se consideran hemorragias masivas aquellas pérdidas superiores a 150 ml/min por más de 10 min o sangrados superiores a 1,5 ml/kg/min durante más de 20 min, o hemorragia mayor que precisa transfusión de 4 concentrados de hematíes en una hora⁴. También se deben considerar las causas más frecuentes de sangrado amenazantes para la vida y que requieren pronta valoración y manejo: politraumatismos, cirugía cardiovascular, hemorragia postparto, sangrado digestivo y cirugía hepatobiliar y del sistema nervioso central.

Antídotos o reversores de los anticoagulantes directos orales

Los antídotos para los DOAC están en pleno desarrollo. En la actualidad se dispone de tres agentes para la reversión del efecto de estos anticoagulantes:

- **Andexanet alfa:** también conocido como PRT064445. Es un derivado recombinante modificado del factor Xa en desarrollo, como agente de reversión directa para todas las pequeñas moléculas inhibitoras del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán), para las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y para fondaparinux⁵.
- **Ciraparantag:** se conoce también como PER977, anteriormente como aripazine, y es una pequeña molécula sintética que se une a los inhibidores del factor Xa: dabigatrán y heparinas⁶.
- **Idarucizumab:** también conocido como BI655075, es un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón, fragmento de anticuerpo (FAB), que se une a dabigatrán con alta afinidad. En octubre de 2015 este medicamento fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) y posteriormente, el 20 de noviembre de 2015, en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). Estos agentes han demostrado eficacia en revertir los DOAC y reducir la hemorragia en estudios preclínicos, con un perfil de seguridad favorable. Múltiples estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de estos agentes, están en curso en la actualidad.

Andexanet alfa

Fue desarrollado como una molécula recombinante del factor Xa modificada para usarla como un agente de reversión en pacientes que reciben un inhibidor del factor Xa, y que sufren un episodio de sangrado o que puede requerir cirugía de emergencia. Los estudios en entorno clínico no están en curso y los datos disponibles son ensayos realizados en voluntarios sanos. Andexanet alfa actúa como un señuelo del factor Xa con alta afinidad tanto en su forma directa como indirecta por el factor inhibidor de Xa (DOAC: rivaroxabán, apixabán y edoxabán; HBPM y fondaparinux). Una vez unido el andexanet alfa a los inhibidores del factor Xa, estos son incapaces de unirse al inhibir el factor Xa nativo, lo que permite la restauración de procesos hemostáticos normales⁵.

Andexanet alfa no requiere ningún paso de activación para los factores VIIa (de la vía extrínseca) o IXa (de la vía intrínseca). Andexanet alfa es rápido y activamente eliminado (vida media de 30-60 min), no exhibe efectos detectables procoagulantes o actividad anticoagulante, tal como se plantea en un ensayo de coagulación al examinar los efectos de rivaroxabán y andexanet alfa en el plasma humano sobre el tiempo de protrombina. Su efecto sobre la reversión de la inhibición de factor Xa es dosis dependiente. A dos minutos de finalizado un bolo intravenoso de andexanet alfa, la actividad anti FXa disminuyó en más del 90% y se mantuvo durante la infusión. En un periodo de infusión de 2 h, la reversión completa de la inhibición de la generación de trombinas se mantuvo durante la infusión y luego de 2 h después de terminada, mientras que la actividad anti FXa regresó a niveles similares a los del grupo control. Las dosis que se han utilizado varían de 90-600 mg una vez en bolo, seguido de una infusión continua a 8 mg/min durante 1 h; han sido bien toleradas y no se han reportado eventos adversos. Hoy existen estudios en fase III en los que se

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620467>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620467>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)