

Capítulo 8.**¿Existen o se están desarrollando antídotos para los ACOD ?**

Se mencionó a lo largo de esta revisión, que uno de los inconvenientes de los ACOD es la ausencia de antídotos en caso de complicaciones hemorrágicas.

Esto puede estar cambiando ya que se están investigando varios agentes que pudieran revertir el efecto anticoagulante de algunos ACOD.

Uno de los que se están estudiando para los anti-Xa (“xabanes”) y está en etapas más avanzadas (estudios Fase 3, 2014) es el Andexanet Alfa (PRT 4445), en desarrollo por los Laboratorios Portola (Fig 28).

Antídotos para ACOD

Para “xabanes”

- **Andexanet Alfa (pINN, PRT 4445*)** (Portola Pharmaceuticals).
- Es un fragmento recombinante del FXa, sin actividad enzimática Actúa como un señuelo inactivador para los anti-FXa (Actualmente en estudios Fase 2, Fase 3, 2014, aprobación ? 2015).
- Probado en voluntarios sanos que recibieron ACOD anti-Xa.
- Bloquea en 2 min > 90% de la actividad de los ACOD anti-Xa (apixabán, y demás “xabanes”), y deja que el FXa fisiológico ejerza sus funciones hemostáticas.
- Uso: para Apixabán: bolo iv 400mg (30mg/min) seguido de infusión de 4mg/min por 120 min (dosis total 480mg).
- Para Rivaroxabán; bolo iv 800mg (30mg/min), seguido de infusión de 8mg/min por 120 min.(dosis total 960mg).
- Sin efectos adversos (trombóticos o inmunológicos).

pINN=
Proposed International Nonproprietary Name.

Figura 28.

Se trata de un fragmento recombinante del FXa, sin actividad enzimática (le falta el γ -carboxiglutámico) que actúa como un señuelo inactivador de los anti-Xa (de momento activo con rivaroxabán, apixabán, edoxabán e incluso enoxaparina), que podría estar disponible en un futuro próximo. Ha sido probado en voluntarios humanos y en 2 minutos bloquea más del 90% del efecto anticoagulante de “xabanes”, permitiendo además que el FXa fisiológico, ejerza su función hemostática.

Se usa por vía intravenosa con bolo inicial variable según ACOD (420 mg para apixaban, 720 mg para rivaroxabán), seguido de una infusión de 4mg/min por tiempo variable según respuesta.

De momento no se han detectado problemas adversos trombóticos o inmunológicos ¹.

Más recientemente, un estudio Fase 3 hecho en 33 voluntarios sanos y diseñado para probar el andexanet alfa, 400 mg IV, como antídoto de los ACOD tipo Anti-Xa, el ANNEXA-A, demostró efectividad en la corrección del efecto anticoagulante del apixabán administrado a dosis de 5mg/BID por 4 días, estudio presentado en Noviembre 2014, en las sesiones científicas de la American Heart Association en Chicago, IL ².

Los fabricantes del andexanet-alfa informaron recientemente nuevos datos de este antídoto desarrollado para "xabanes". El estudio Fase 3, mostró que 800mg de andexanet alfa en bolo IV neutralizó inmediatamente el efecto anticoagulante de rivaroxabán 20mg que habían recibido durante 4 días, 41 voluntarios sanos. Los resultados completos de este estudio (ANNEXA-R) se presentaron el 16 de marzo, 2015, en el American College of Cardiology, en su reunión de San Diego. La segunda parte de este estudio (mediados del 2015) probarán la efectividad del andexanet alfa, administrado en bolo y seguido de infusión continua de 8mg/min por 120 minutos.³

Los resultados de la segunda parte de éste estudio parecen confirmar la utilidad del andexanet alfa como antídoto de los ACOD anti-Xa⁴.

Resultados de dos estudios paralelos sobre la capacidad neutralizadora del andexanet-alfa en pacientes que reciben apixabán (Estudio ANNEXA-A) o rivaroxabán (ANNEXA-R) mostraron, como se publicó recientemente, que este antídoto neutralizaba rápidamente y sin aparentes efectos secundarios el efecto anti-Xa y la deficiente generación de trombina causada por estos agentes anticoagulantes. En ambos casos se usaron dos protocolos de administración del antídoto. Se siguieron dos esquemas de administración: contra apixabán, andexanet fue administrado o en bolo de 400mg/iv (30mg/min) o ese bolo seguido de infusión continua de 4mg/min por 120 minutos (dosis total 480mg). Si era rivaroxabán el anticoagulante, andexanet se administró en bolo de 800mg/iv

(30mg/min), o ese bolo seguido de una infusión continúa de 8mg/min por 120 minutos (dosis total 960mg) ⁵.

Como señala un editorial conjunto ⁶ en el NEJM, aunque harán falta más estudios para optimizar y recomendar oficialmente su uso terapéutico, significa un enorme avance en la terapia anticoagulante con los ACOD. Los estudios planificados a corto plazo para ver el efecto de este antídoto en pacientes complicados con sangramiento activo, completarán el estudio de su efectividad.

Otro antídoto en desarrollo (Boehringer Ingelheim), específicamente para el anti-IIa, dabigatrán, presentado en noviembre del 2013 en la reunión de Dallas, Texas, de la American Heart Association (AHA), fue un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal con vida media entre 14 y 17 horas, que al unirse al dabigatrán con alta afinidad (350 veces más que la trombina), bloquea su efecto anticoagulante (Fig 29) tanto del dabigatrán libre como del unido ya a la trombina ⁷. Al no tener el fragmento Fc de los anticuerpos, no es inmunogénico.

Antídotos para ACOD Fragmento Fab (idarucizumab) para “gatrane”

- Un fragmento (Fab) de un anticuerpo monoclonal ha sido desarrollado por Boehringer Ingelheim, como antídoto específico para Dabigatrán, bajo el nombre de Idarucizumab y presentación comercial como Praxbind®.
- Este fragmento Fab (1/2 vida 14-17 h), se une al dabigatrán con alta afinidad, pero al no tener fragmento Fc no es inmunogénico.
- El Praxbind® se presenta en 2 viales de 50ml (2.5 idarucizumab c/u) para infusión iv consecutiva, cada una en 5-10 min, que puede repetirse.
- Reversión completa del efecto en 30 min.

Figura 29.

Se administra en infusión i.v., 1-4 gr en 5 minutos y en 30 minutos hay reversión completa del efecto del dabigatrán. La FDA (US, Food and Drug Administration) aprobó la investigación prioritaria del fragmento FAB mencionado (idarucizumab), para acelerar su posible uso como antídoto del dabigatrán. Un estudio Fase-3 está en marcha (RE-VERSE AD), con este propósito ⁸.

Este estudio fue presentado en 2015 en el congreso de la International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y publicado en el New England Journal of Medicine ⁹ con un editorial sobre el tema ¹⁰. En 90 pacientes recibiendo dabigatrán, 51 que tenían sangramiento severo (grupo A) y 39 en los que era necesaria la reversión del efecto anticoagulante (grupo B), recibieron 5 g de idarucizumab intravenoso administrado en dos bolos de 50 ml con hasta 15

minutos de intervalo. El punto final fué la reversion del efecto anticoagulante medido por el tiempo de trombina diluido no por el tiempo de ecarina. El punto secundario fue la restauración de la competencia hemostática.

El resultado fue que el idarucizumab neutraliza completamente el efecto anticoagulante del dabigatrán en pocos minutos, y en el editorial, Bauer enfatiza que ya que el tiempo de trombina diluido es un buen marcador del efecto anticoagulante del dabigatrán, podría haber llegado el tiempo del control rutinario o eventual de su efecto, en ciertas etapas del tratamiento y prevenir la sobreutilización de un medicamento costoso.

Otro estudio sobre el tema fue publicado recientemente ¹¹, mostrando básicamente la misma eficacia de este antidoto para revertir de forma inmediata, completa y sostenida la acción anticoagulante del dabigatrán. Un comentario simultáneo advertía que todavía se requerirían más estudios antes de que su uso fuera autorizado ¹².

La EMA (European Medicines Agency) recomendó en sept-2015¹³, la aprobación del idarucizumab (*Praxbind*®, Boeringher Ingelheim), como antidoto específico para neutralizar el efecto anticoagulante del dabigatrán (*Pradaxa*®), como hizo la FDA en Octubre¹⁴. El Praxbind se presenta comercialmente en dos viales de 50 ml, para inyección /infusion consecutiva cada una durante 5-10 minutos, conteniendo cada uno 2.5mg de idarucizumab, que podría repetirse si el sangramiento no cediera. Si se corrige el defecto hemostático y el paciente está clínicamente estable, el dabigatrán podría reiniciarse a las 24 horas, aunque otros antitrombóticos como las heparinas de bajo peso molecular, pueden administrarse en cuanquier momento. La dosis de idarucizumab no requiere ajustes por edad avanzada, ni por disfunción renal o hepática, aunque no se ha comprobado su efectividad en menores de 18 años.

También se esta desarrollando la Aripazina, una pequeña molécula sintética catiónica, hidrosoluble (Perosphere, PER 977, Ciparantag), que parece neutralizar,

la actividad anticoagulante de los ACOD tanto de los anti-IIa (dabigatrán) como de los anti-Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), por mecanismos aún poco claros pero mediados aparentemente por cambios de carga eléctrica a través de enlaces de hidrógeno no-covalentes (el mismo mecanismo por el que se une a las heparinas, para lo que fue diseñada originalmente ésta molécula).

De momento está probándose en estudios experimentales en animales de laboratorio ¹⁵.

En estudios fase I, el PER977 en dosis intravenosas entre 100 y 300 mg, corrige en 10-30 minutos, el efecto anticoagulante (medido por tromboelastografía) del edoxabán, 60mg oral, efecto que se mantiene, al menos, 24 horas. Como efectos adversos potenciales puede producir flush facial y peribucal leve y transitorio, disgeusia y cefalea moderada ¹⁶.

Bibliografía capítulo 8.

¹ XXIV ISTH Congress, Amsterdam, July, 2013.

² Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals Announces phase 3 ANNEXA-A study of andexanet alfa and Eliquis met primary and secondary endpoints with high statistical significance [press release]. October 1, 2014.

³ Portola Pharmaceuticals. Portola announced phase 3 ANNEXA-R Study of andexanet alfa and factor Xa inhibitor (Xarelto) met primary end point with high significance [press release]. January 9, 2015.

⁴ Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals announces new topline data from phase 3 ANNEXA-A trial part 2: breakthrough designated andexanet alfa successfully meets primary end point for prolonged reversal of factor Xa inhibitor Eliquis (apixaban) [press release]. April 8, 2015.

⁵ 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 Eng J Med, 2015;373:2413-2424.

⁶ Connors JM, Antidote for Factor Xa Anticoagulants. N Engl J Med 2015; 373:2471-2472.

- ⁷ Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blodd*, 2013;121:3554-62.
- ⁸ Wood S. Dabigatran Antidote Gets FDA Okay for Faster Review, *Heartwire*, June 26, 2014.
- ⁹ Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Eng J Med*, 2015;373:511-20.
- ¹⁰ Bauer KA. Targeted anti-anticoagulants. *N Engl J Med* 2015;373:569-71.
- ¹¹ 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 randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*, 2015;386:680-690.
- ¹² Treschan TA and Beiderlinden M Antidotes for anticoagulants: a long way to go. *Lancet*, 2015;386:634-636.
- ¹³ European Medicines Agency. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa [press release]. September 25, 2015.
- ¹⁴ Cassels, C. FDA approves *Praxbind* to reverse anticoagulant *Pradaxa*. *TheHeart*, Oct 16, 2015
- ¹⁵ Laulicht B et al. Abstract 11395: Small Molecule Antidote for Anticoagulants *Circulation* 2012; 126:Abs 11395.
- ¹⁶ Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht 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(22):2141-2.