

# Idarucizumab: antídoto del dabigatrán

## Idarucizumab: reversal agent for dabigatrán

Ceresetto JM\*, Bottaro F\*\*

\* Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires  
\*\* Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

jceresetto@intramed.net

Fecha recepción: 10/12/2018  
Fecha aprobación: 17/12/2018



**NUEVAS  
DROGAS**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 3: 315-321  
Septiembre - Diciembre 2018

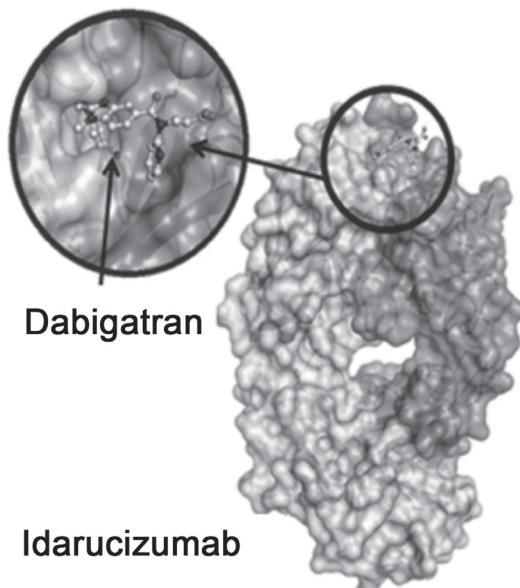
**Palabras claves:** dabigatrán,  
antídoto,  
idarucizumab,  
sangrado.

**Keywords:** dabigatrán,  
reversal agent,  
idarucizumab,  
bleeding.

A pesar del hecho de que un evento de sangrado es una complicación natural e inherente a cualquiera de los agentes anticoagulantes, la severidad del mismo puede alterar la historia natural de la enfermedad por la que el paciente está recibiendo el agente anti-trombótico. Y si bien es cierto que con los anticoagulantes orales directos (AOD) los sangrados son menos severos y menos frecuentes comparados con warfarina, episodios de sangrado mayor ocurrirán de todas formas en algunos de nuestros pacientes<sup>(1,2)</sup>. Por otro lado, no es sorprendente que en series re-

cientes de consultas en servicios de urgencias en los EEUU, algunos de los anticoagulantes orales directos figuren entre los medicamentos más mencionados<sup>(3)</sup>. El desconocimiento y mal uso de estas drogas puede generar, eventualmente, situaciones de riesgo de sangrado. Y, a pesar del hecho de que en los estudios pivotaes donde se aprobó el uso de los AOD no contábamos con ningún antídoto, es posible que, en algunas circunstancias, éste pueda ser de utilidad para controlar un sangrado con riesgo de vida.

**Idarucizumab** es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une en forma específica e irreversible al dabigatrán. Su peso molecular es 100 veces mayor que el del antitrombínico oral directo sobre el que actúa (47.800 vs 472 Daltons) (**Figura 1**). Tiene una afinidad 350 veces mayor que la que tiene el dabigatrán por la trombina y forma una unión equimolecular entre el anticuerpo y la droga, que la inactiva de inmediato<sup>(4,5)</sup>. El idarucizumab puede inhibir tanto al dabigatrán libre como al que está unido a la fibrina, y también inhibe a sus metabolitos activos. El complejo antídoto-droga es rápidamente eliminado por orina y en unas horas ya no quedan vestigios del agente reversor en el organismo<sup>(6)</sup>. Por tratarse de la porción variable de un anticuerpo humanizado, su vida media es corta y prácticamente no hay efectos adversos asociados al medicamento. Este anticuerpo monoclonal tiene que conservar la cadena de frío, entre 2° y 8° C, y se debe almacenar en heladera. En su envase original permanece activo por 24 meses y una vez expuesto a la luz hasta 6 horas a temperatura ambiente<sup>(7)</sup>.



**Figura 1.** Imagen de dabigatrán y su antídoto idarucizumab

El pico de acción del idarucizumab es máximo a los 5 minutos de la infusión endovenosa. Su distribución es exclusivamente intravascular y su vida media de 45 minutos. A las 4 horas de administrada la dosis, sólo 4% del anticuerpo se encuentra en plasma, pero en pacientes con insuficiencia renal el anticuerpo puede permanecer, convenientemente, más tiempo

en sangre. Por ejemplo, en pacientes con falla renal moderada, el nivel del agente reversor aumenta hasta en un 83% su permanencia en el organismo<sup>(4-6)</sup>.

Al ser un anticuerpo específico no interactúa con la trombina, no activa a las plaquetas y no promueve ni atenúa la generación de trombina<sup>(7)</sup>.

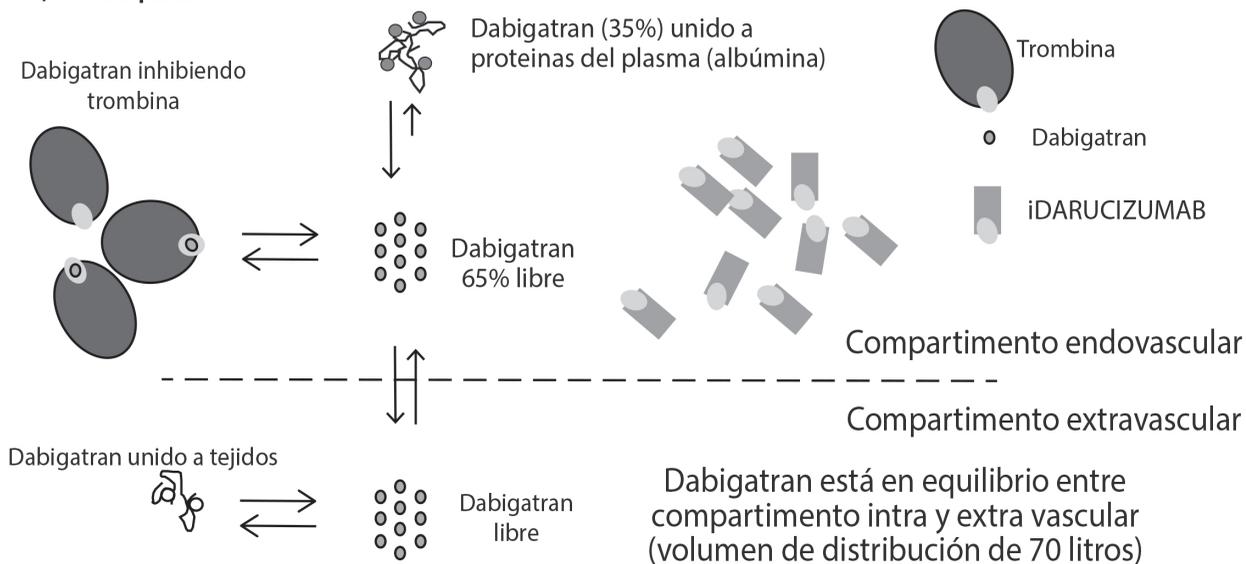
Los estudios de fase I-III que han utilizado el idarucizumab ya han concluido en voluntarios sanos y en pacientes con sangrado crítico o cirugía de urgencia. Desde 2015 este agente está aprobado y disponible para su uso en Europa y EEUU, y desde 2017 también en Argentina.

La dosis completa del agente reversor es de 5 gramos. Se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 2.5 gramos cada una, a pasar en 5-10 minutos como inyección en bolo. Esta dosis se eligió en base al potencial de eliminar el 99,9% del dabigatrán medido en sangre, en pacientes con fibrilación auricular del estudio RELY<sup>(8)</sup>.

El estudio REVERSE AD fue el estudio clínico que permitió la rápida aprobación del idarucizumab. Enroló 503 pacientes de 39 países con un episodio de sangrado no controlado o cirugía de urgencia<sup>(9)</sup>. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto cuyo objetivo principal era revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán con idarucizumab. Se evaluaron 2 poblaciones diferentes, 301 pacientes que presentaron un sangrado no controlable o con riesgo de vida, que a juzgar por el investigador requería una reversión rápida del anticoagulante. De ellos, 45% fueron episodios de sangrado digestivo, 33% del SNC y 38% estaban inestables hemodinámicamente. Los otros 202 pacientes del estudio tenían necesidad urgente de una cirugía o un procedimiento invasivo, que no podía esperar al menos 8 horas y que requería de una hemostasia normal para realizarlo. En este grupo 20% tenían que realizar cirugía de fémur por fractura, 24% cirugía abdominal (peritonitis, obstrucción, colecistitis), 8% craneotomía por trauma y 18% una cirugía vascular (aneurisma, marcapasos). El promedio de edad de todos los pacientes del REVERSE AD fue 78 años, 43% tenía insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30 y 50 ml x min) y 20% insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml x min). Al ingresar al estudio recibieron 5 gramos de idarucizumab en bolo rápido. Con esta dosis del antídoto, el 100% de los pacientes normalizó las pruebas globales de hemostasia (aPTT y tiempo de trombina).

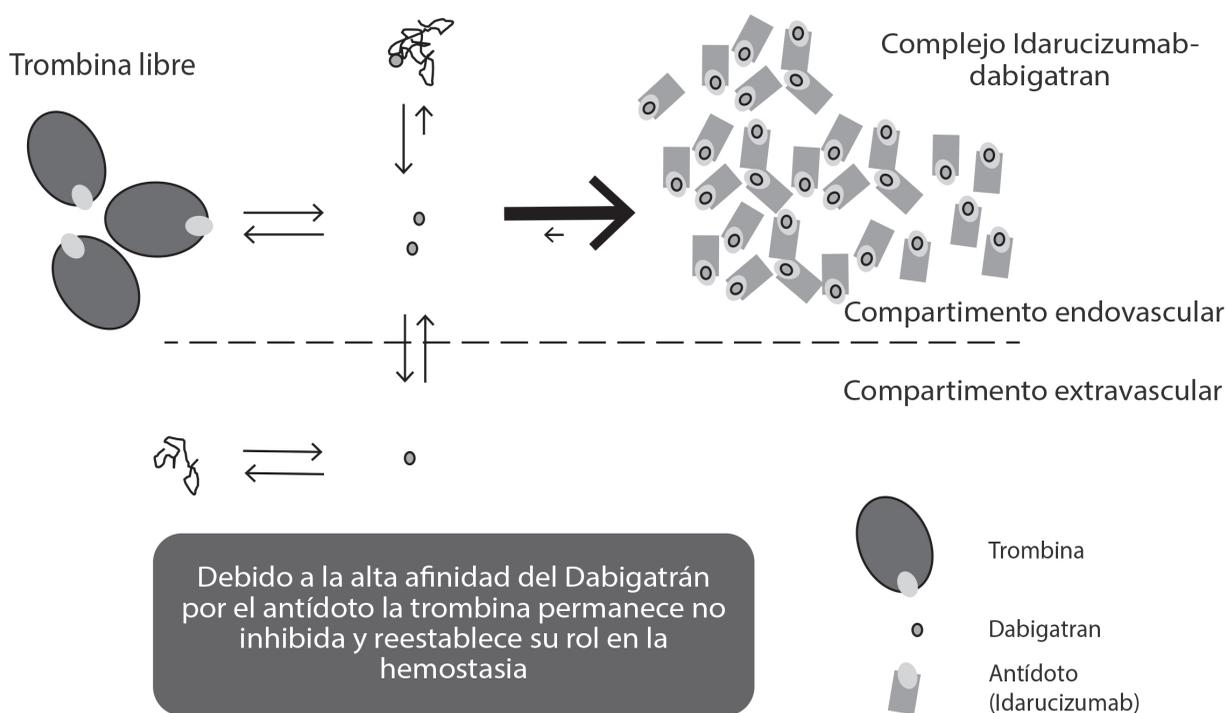
**Figura 2. Mecanismo de acción**

**A) Primera parte**



*Dabigatrán inhibe a la trombina y se distribuye en el espacio endovascular y extravascular homogéneamente*

**B) Segunda parte**



*Idarucizumab se une en forma irreversible al dabigatrán en el compartimento intravascular y lo retira de la sangre, liberando la trombina.*

En todos los casos se redujo la concentración de dabigatrán en sangre a niveles considerados seguros (“dabigatranemia” menor a 20 ng/ml medido como tiempo de trombina diluido o tiempo de ecarina). En los pacientes en los que se pudo objetivar, de

alguna forma, el control del sangrado, éste se detuvo a 2,5 horas de la infusión del antídoto. En el grupo quirúrgico, el tiempo promedio para la cirugía fue de 1,6 horas y el 93% de los médicos calificó a la hemostasia como normal y 5% como levemente

anormal. Tan sólo 1,5% de los cirujanos consideró que la hemostasia fue moderadamente anormal. Hubo 24 eventos trombóticos antes del mes (4.8%), algo esperable en esta población de riesgo. Y si bien la mortalidad al mes fue de 13%, es menor que la mortalidad de 50% que ocurre con warfarina en pacientes que tienen un sangrado en el SNC o de 30% por una cirugía de urgencia en anticoagulados con antagonistas de la vitamina K<sup>(2)</sup>. No se presentaron otras complicaciones relacionadas con el antídoto, ni autoanticuerpos significativos o persistentes en este ensayo clínico.

En ciertas circunstancias, en pacientes en shock y con mala circulación periférica, existe la posibilidad de que el dabigatrán quede “almacenado” en los tejidos fuera del espacio vascular. Esto haría que, cuando administramos el agente reversor, no se logre eliminar completamente al anticoagulante y que, en una segunda instancia, eventualmente pueda resurgir el dabigatrán en plasma, afectando la hemostasia<sup>(10)</sup>. Este efecto de “segunda ola” del dabigatrán fue hallado en el 14% de los pacientes del REVERSE AD. En este grupo, a las 24 horas de la normalización de las pruebas de hemostasia, reapareció el dabigatrán, en niveles superiores a 20 ng/ml, aunque sólo en el 1% de los pacientes fue necesario una segunda infusión del antídoto<sup>(9)</sup>.

### Indicaciones de idarucizumab sugeridas

El antídoto del dabigatrán debe utilizarse sólo en situaciones de urgencia, cuando sea necesario revertir de inmediato el efecto anticoagulante<sup>(10-12)</sup>. De otra forma se puede simplemente esperar que el efecto del dabigatrán desaparezca, generalmente en 24 o 48 horas. Es por esto que, en la mayoría de los casos, la decisión la afrontará el médico de emergencias o de la Unidad de Cuidados Intensivos. Es fundamental que el hematólogo se involucre en el proceso de la toma de decisiones, para poder utilizar adecuadamente este recurso único. Se ha sugerido que todos los hospitales deberían contar, para la urgencia, con un protocolo de manejo de pacientes con sangrado asociado a los nuevos anticoagulantes orales directos<sup>(11-13)</sup>.

¿Cuáles son los pacientes en los que debo considerar utilizar el idarucizumab?

1. Ante un sangrado con riesgo de vida: sangrado en el SNC o hemorragia masiva no controlada con inestabilidad hemodinámica.

2. Sangrado que ocurre en un órgano crítico o un espacio cerrado: un sangrado espinal, ocular, en el pericardio, pleura o vía respiratoria/pulmón. También un sangrado en retroperitoneo, intraarticular o intramuscular con síndrome compartimental.
3. Ante un sangrado severo persistente a pesar de las medidas hemostáticas o con alto riesgo de recurrencia por exceso del dabigatrán (por sobredosis o por pobre eliminación).
4. Necesidad de cirugía de urgencia con alto riesgo de sangrado y que requiera hemostasia conservada: cualquier cirugía mayor, cirugía cardiovascular, de cuello o de tórax. Pero también una “simple” polipectomía, punción lumbar o anestesia espinal.
5. Se ha planteado su uso en pacientes que bajo anticoagulación con dabigatrán tienen un evento isquémico cerebral e ingresan al hospital en el período de ventana de 4 horas para usar fibrinolíticos. En estos casos se puede quitar al anticoagulante de la ecuación muy rápidamente, y así estamos autorizados para administrar tPA y eliminar al trombo<sup>(12)</sup>.

### Otras consideraciones sobre el uso del idarucizumab

- a) No es necesario contar con un estudio de hemostasia ni con el dosaje de dabigatrán en sangre para indicar el idarucizumab. La decisión es netamente clínica en base al tipo de sangrado, compromiso hemodinámico del paciente y potencial de bioacumulación del dabigatrán (dosis correcta, intervalo de la última toma y depuración de creatinina).
- b) Hay que tener presente que corregir las pruebas de coagulación no es lo mismo que detener el sangrado. Es fundamental actuar, eventualmente, sobre alguna lesión orgánica que pudiera estar provocando el sangrado como, por ejemplo, una úlcera gástrica o una lesión vascular.
- c) El idarucizumab sólo actúa revirtiendo al dabigatrán y no es útil en pacientes anticoagulados con los otros anticoagulantes directos como rivaroxabán y apixabán. Este dato es clave para no desperdiciar un recurso caro. Debe instruirse específicamente sobre este punto a los médicos de emergencias de la institución, puesto que ya ha habido casos en nuestro medio de uso de idarucizumab en pacientes anticoagulados con agentes anti Xa.

- d) Como el efecto del agente reversor es transitorio, se puede reiniciar el tratamiento anticoagulante con dabigatrán a las 24 horas del uso de idarucizumab, ya que no tiene efecto residual<sup>(14)</sup>.
- e) Es posible que este antídoto específico del dabigatrán sólo se encuentre en centros de alta complejidad. Inicialmente su acceso no será fácil en algunos casos, a pesar de que se trate de una verdadera emergencia por sangrado. El idarucizumab sólo está disponible para la venta a hospitales y no puede ser adquirido por pacientes como un “seguro” para alguna emergencia.
- f) Su costo es elevado (entre 2000 y 2500 dólares la dosis), por lo que se sugiere que la indicación de este agente esté restringida a un equipo de profesionales expertos en cada institución. Como se debe conservar en heladera, quizás sea oportuno que la farmacia central del Hospital o la de la Unidad de Cuidados Intensivos conserve bajo su control al anticuerpo.
- g) No debemos olvidar las medidas de protección para trombosis, una vez compensado el paciente. Esta población tiene alto riesgo de tromboembolismo venoso y de ACV.

### Uso fútil del idarucizumab

El anticuerpo monoclonal idarucizumab es un recurso extraordinario para un grupo especial de pacientes. Pero debemos optimizar este recurso y no utilizarlo inutilmente<sup>(15,16)</sup>. Estos son ejemplos de uso fútil del antídoto:

1. Paciente anticoagulado con otro de los nuevos orales directos como rivaroxabán o apixabán.
2. Cirugía electiva o que pueda dilatarse lo suficiente para eliminar el dabigatrán del organismo (dependiendo de la función renal del paciente).
3. Sangrado que responde a medidas de sostén y que no compromete la vida, aún en el caso de sangrado mayor.
4. Si está disponible para la urgencia, un ensayo de tiempo de trombina normal demuestra ausencia de la droga dabigatrán en sangre.
5. Sangrado terminal y catastrófico, generalmente con falla multiorgánica, donde la corrección de la hemostasia ya no cambie el pronóstico irreversible del paciente.

### Protocolo para el manejo del paciente con sangrado por anticoagulantes orales directos<sup>(15-17)</sup>

En los casos de sangrado leve, como pequeños hematomas y equimosis cutáneas o una epistaxis autolimitada, la suspensión transitoria del anticoagulante es acción suficiente para resolver el problema. Ante un episodio de sangrado grave o clínicamente significativo se debe (**Figura 3**):

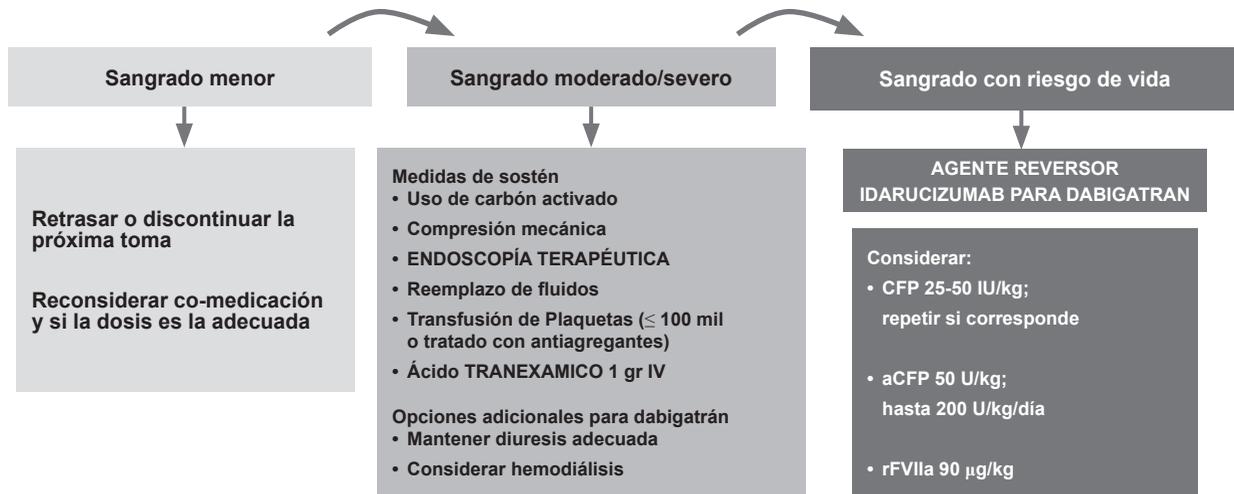
- suspender inmediatamente el tratamiento con AOD o cualquier droga que afecte la hemostasia, incluidos los antiagregantes. Hay que registrar la dosis y la hora de la última ingesta de dabigatrán.
- administrar carbón activado, que reduce su absorción en el tubo digestivo, si transcurrieron menos de 4 horas de la última toma del AOD.
- sostén hemodinámico de acuerdo con la pérdida de sangre (según manejo del sangrado crítico). El empleo de plasma fresco congelado sólo se considera como parte del soporte hemodinámico en el paciente con sangrado exanguinante. La indicación de transfusión de concentrados de plaquetas dependerá de la severidad del sangrado y de la presencia de agentes antiagregantes que requieran ser revertidos en la urgencia.
- solicitar urgente un hemograma con recuento de plaquetas y estudio de coagulación basal (TP y aPTT). Además, debe evaluarse la función hepática y renal, (hepatograma, cálculo de la depuración de creatinina) y notificar al hematólogo (manejo multidisciplinario).
- implementar medidas de compresión directa sobre el sitio de sangrado. En caso de hemorragia digestiva, se debe intentar detener el sangrado de urgencia por vía endoscópica. Puede ser necesaria la participación de un equipo de radiología intervencionista<sup>(17)</sup>.
- tratar de forzar la diuresis, ya que todos los AOD se eliminan de alguna manera, por vía renal.
- en el caso de un sangrado con riesgo de vida y sólo para el dabigatrán, se debe usar el agente reversor específico idarucizumab antes que los otros agentes hemostáticos inespecíficos como el concentrado de factores protrombínicos (CFP).

### Otras medidas para control del sangrado

Uso de concentrado de factores protrombóticos: es un concentrado de factores de coagulación (factores II, IX y X con FVII, o sin él) derivados del plasma humano. La dosis sugerida es entre 25 y 50 U/kg, que puede repetirse según la respuesta clínica hasta una o dos veces. No hay estudios clínicos adecuados que avalen el uso de estos concentrados en pa-

cientes con sangrado secundario a cualquiera de los AOD, sin embargo, en diferentes modelos animales en los que se indujo sangrado, éste se detuvo con el CFP. El uso de estos productos debe considerarse en situaciones de sangrado que amenaza la vida, de acuerdo con la disponibilidad y la experiencia del centro tratante<sup>(8,11,16)</sup>.

**Figura 3. Manejo de sangrado con los anticoagulantes orales directos**



Anticoagulation Education Task Force Ageno Thromb Haemost 2016

El concentrado de factores protrombóticos “activados” (CFPa) se comporta como un agente hemostático al puentear diversas etapas de la coagulación. En modelos animales parece ser una alternativa para el manejo del sangrado con dabigatrán, pero no hay datos suficientes sobre su eficacia en humanos y, habitualmente, no se encuentra disponible en la urgencia. La dosis de CFPa sugerida es de 50 U/kg hasta un máximo de 200 U/kg/día<sup>(8,16)</sup>. El factor VII activado recombinante (rFVIIa) en dosis de 90  $\mu$ g/kg sólo se recomienda como última alternativa en pacientes con sangrado crítico y sin respuesta a concentrados de factores protrombóticos. En los estudios con animales el rFVIIa ha sido el menos consistente de los agentes evaluados, su costo es muy elevado y su vida media de apenas 3 horas<sup>(16)</sup>. El dabigatrán tiene escasa unión a proteínas plasmáticas (35%), por lo que es el único AOD dializable. Luego de una hemodiálisis de 3-4 horas, se reduce el nivel plasmático de dabigatrán hasta 60%, si bien este procedimiento será difícil de implementar en un paciente con hemorragia crítica.

Otros agentes procoagulantes, como el ácido tranexámico (15-30 mg/kg por vía intravenosa) o desmopresina, pueden considerarse como terapia adyuvante ante sangrados mayores y menores asociados a los AOD.

En conclusión, el idarucizumab es un antídoto efectivo y sin efectos adversos severos para el antitrombótico oral directo dabigatrán. Su uso está condicionado a pacientes con un sangrado con riesgo de vida o que requieran cirugía de urgencia. Es muy probable que sólo un pequeño número de pacientes finalmente lo necesite. Pero contar con un agente reversor para estos casos nos permitirá mejorar el perfil riesgo/beneficio a largo plazo del dabigatrán e incrementar la aceptación de la comunidad médica a estos nuevos agentes anticoagulantes.

#### Declaración de conflictos de interés:

El Dr. José M. Ceresetto es miembro del gabinete de asesores de los laboratorios Boehringer Ingelheim y Pfizer. El Dr Federico Bottaro es miembro del gabinete de asesores del laboratorio Boehringer Ingelheim.

### Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
2. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):2980-2987.
3. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016 Nov22;316(20):2115-2125.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015 Dec22;132(25):2412-22.
5. Schiele F, van Ryn J, Canada K. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3554-62.
6. Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017Jan;56(1):41-54.
7. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Emerg Med*. 2016Nov;34(11S):26-32.
8. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1: S141-5.
9. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug3;377(5):431-441.
10. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):931-42.
11. Huisman MV, Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med*. 2016 Nov;34(11S):46-51.
12. Sié P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Des Devel Ther*. 2016 May 18; 10:1683-9.
13. Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016Mar;14(3):623-7.
14. Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Restarting Dabigatran Etexilate 24 h After Reversal with Idarucizumab and Redosing Idarucizumab in Healthy Volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr5;67(13):1654-1656.
15. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013 Nov19;128(21):2325-32.
16. Ageno W, Büller HR, Falanga A et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost*. 2016 Nov30;116(6):1003-1010.
17. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar21;23(11):1954-1963.