

¿Necesitamos poder medir y monitorizar los anticoagulantes de acción directa?

Nuria Claros Barrachina, Hematología, Hospital General, Castellón.

PALABRAS CLAVE: anticoagulación, anticoagulantes de acción directa, antídoto, monitorización.

KEYWORDS: *anticoagulation, direct oral anticoagulants, reversal agents, monitoring.*

Especialidades: Cardiovascular, Cirugía General, Hematología y hemoterapia, Medicina General, Urgencias

Enlace revista original: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791541>

ABSTRACT

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) han mejorado el cuidado de los pacientes que requieren anticoagulación. Ofrecen una eficacia y seguridad similar, con una mayor facilidad de uso. El foco de debate en la actualidad es si, en ciertas situaciones clínicas, como en la hemorragia o cirugía de urgencia, deberían medirse los niveles, sobre todo ahora que se dispone de antídoto. Encontramos poca disponibilidad de pruebas adecuadas, pero esto se está resolviendo rápidamente. (Blood. 2018; 132 (19): 2009-2015)

Direct oral anticoagulants (DOACs) have significantly improved care of patients requiring anticoagulation. They offer similar or better efficacy and safety outcomes and easier use. The question of testing DOAC levels in certain clinical situations such as lifethreatening bleeding or need for emergent surgery has become the focus of debate especially with the availability of DOAC reversal agents. We find little availability of adequate coagulation test, but these are rapidly being resolved.

ARTÍCULO

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) llevan utilizándose 10 años. Empezó el dabigatran (inhibidor directo de la trombina) y le siguieron los inhibidores directos del factor Xa (Xais) rivaroxaban, apixaban, edoxabán y betrixaban (éste último aún no aprobado en España). Estos fármacos ofrecen ventajas: eficacia similar o mejorada, disminución de hemorragia grave y facilidad de administración, siendo de primera línea en algunos países.

Sin embargo, aunque con menor frecuencia, se siguen presentando complicaciones hemorrágicas, y estos pacientes pueden precisar en algún momento una intervención urgente. Esto ha llevado a plantearse cómo medir cuan anticoagulado está el paciente a su llegada al hospital, sobre todo ahora que tenemos antídotos. Además de esto, se ha evidenciado que en ocasiones la dosis del ACODs puede ser subóptima para un determinado grupo de pacientes (peso extremo, insuficiencia renal, malabsorción o fármacos que afecten a las vías metabólicas) que podría beneficiarse de la monitorización.

En el centro donde se realizó este estudio, sólo el 43% de los pacientes con disminución de dosis cumplían criterios para dicha reducción, objetivándose tromboembolismo venoso (TEV) en el 4,9% de los infradosificados. Además, con esta infradosificación no sólo aumentaba el riesgo de ictus, sino que además no disminuía el riesgo de hemorragia mayor.

Se ha visto que tanto el tiempo de protombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) pueden dar resultados falsos negativos. Las pruebas para medir concentraciones de ACODs deberían ser fáciles y rápidas para situaciones de emergencia, pero encontramos que la mayoría de las pruebas en plasma duran unos 35 minutos.

Un ensayo en marcha prueba unas tiras de orina que dan el resultado en 10 minutos y que tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 98% (www.clinicaltrials.gov as #NCT03182829). Si el resultado es positivo (encuentra fármaco) son candidatos al antídoto y se daría un bolo inicial de idracizumab o andexanet, según el ACOD. Posteriormente podrían realizarse mediciones en la concentración para valorar si el paciente necesita mayor cantidad de antídoto o no. Esto produciría un ahorro importante cuando el test es negativo.

Existe un tiempo de trombina calibrado para dabigatran (TTd). El tiempo de ecarina (ECA) es adecuado para medir concentraciones de los Xais, pero como utiliza el veneno de serpiente, las cantidades son limitadas. Se ha probado un antiXa calibrado para Xai que ha sido válido para medir las concentraciones de ACODs en plasma siendo validadas por LC-MS/MS.

Se debe continuar con el desarrollo de pruebas que midan la concentración de ACOD para un mayor control del paciente anticoagulado con estos fármacos.

COMENTARIO

Una de las principales ventajas que presentan los ACODs frente a los antivitaminas K (AVK) es que no precisan monitorización. La dosis se ajusta según peso, edad y función renal del paciente.

Pese a que se ha descrito una disminución de la hemorragia mayor con estos fármacos, continuamos encontrando en urgencias pacientes con sangrado grave o necesidad de intervención urgente, con tomas de fármaco reciente y ante los cuales no sabemos bien cómo actuar. Es cierto que disponemos de los antídotos (actualmente sólo aprobado el idracizumab en España, se espera que el andexanet se apruebe por la EMA en 2019), pero vamos a ciegas con la dosis de administración, puesto que no conocemos los niveles de fármaco, sólo podemos estimarlo según hora de la última toma y función renal.

Además, en estas situaciones de urgencia encontramos que la ausencia de pruebas para medir niveles de fármaco produce desconfianza entre los clínicos. Esto lleva a muchos médicos a modificar dosis por miedo a la sobredosificación y al sangrado, y es por ello que se infradosifica al paciente. En el ensayo ORBIT-AF II en EEUU que incluyó a 5738 pacientes, se vio una infradosificación en el 9,4% de pacientes, lo que se asoció significativamente con un mayor riesgo de hospitalización cardiovascular¹.

En un centro determinaron las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban y apixaban en pacientes con fibrilación auricular, objetivándose una sobredosificación en > 10% de los pacientes pese a estar pautados según indicación².

En un pequeño estudio de 10 pacientes tratados con rivaroxaban ingresados por eventos hemorrágicos se midieron las concentraciones plasmáticas con AntiXa calibrado para Xais y se extrapolaron con un modelo farmacocinético de población (PopPK), mostrando concentraciones de fármaco altamente variables³.

Todo ello nos lleva a la conclusión de que es preciso disponer de pruebas que midan los niveles de ACODs. Entonces, ¿monitorizamos a todos los pacientes? No creo que queramos volver a la situación de los AVK, pero sí es cierto que hay muchas situaciones en las que sería beneficioso disponer de esta monitorización. Quizás al inicio para confirmar las dosis y, sin duda, en hemorragias o intervenciones urgentes.

En un estudio preclínico se ha detectado una buena correlación de niveles de edoxaban y enoxaparina con un coagulómetro que requiere sólo una pequeña muestra de sangre y proporciona resultados en cuestión de minutos junto a la cama del paciente⁴ (similar al Coagulcheck de los AVK).

Es necesario seguir investigando pruebas que permitan monitorizar los ACODs. Hay en marcha varios estudios intentando encontrar el método más rápido y eficaz para esta medición. Después habrá que ver cuán coste-efectiva es y si se puede incorporar en cualquier laboratorio. Si lo encontramos, conseguiremos un manejo más seguro de pacientes con estos anticoagulantes además de un ahorro en los antídotos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg BA et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2597-2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
2. Gulilat M et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol.* 2017 Aug;33(8):1036-1043. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.008. Epub 2017 Apr 24.
3. Sennesael AL et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018 Nov 12;16:28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3. eCollection 2018.
4. Ansell J et al. A Novel Whole Blood Point-of-Care Coagulometer to Measure the Effect of Direct Oral Anticoagulants and Heparins. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Dec 19. doi: 10.1055/s-0038-1676317.