

## Andexanet alfa: El esperado antídoto de los anticoagulantes directos inhibidores del factor Xa

María García-Uría Santos. Medicina Familiar y Comunitaria/ Urgencias. Clínica Universidad de Navarra, Madrid.

**PALABRAS CLAVE:** Andexanet alfa, hemorragia, inhibidores Xa

**KEYWORDS:** *Andexanet alfa; bleeding; factor Xa inhibitors.*

**Especialidades:** Anestesiología, analgesia y sedación, Cardiovascular, Farmacología, Hematología y hemoterapia, Medicina Intensiva, Urgencias

*Enlace revista original: N Engl J Med 2019; 380:1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051*

### ABSTRACT

Los efectos adversos hemorrágicos asociados al uso de anticoagulantes directos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y enoxaparina) son graves y hasta ahora no se disponía de un tratamiento específico, exceptuando las medidas de soporte habituales.

El andexanet alfa es una proteína recombinante modificada e inactiva del factor Xa humano desarrollada para revertir rápidamente los efectos anticoagulantes de los inhibidores del factor Xa, capaz de producir una hemostasia eficaz.

Acute major bleeding episodes associated with factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban and enoxaparin) may be difficult to treat due to the lack of a specific reversal agent. Andexanet alfa is a modified recombinant inactive form of human factor Xa developed for reversal of factor Xa inhibitors that markedly reduced anti-factor Xa activity with good hemostatic efficacy.

### ARTÍCULO

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no aleatorizado en el que se incluyeron 352 pacientes adultos que habían sufrido una hemorragia grave en las primeras 18 horas después de haber recibido tratamiento con apixabán, rivaroxabán, edoxabán o enoxaparina. Los pacientes recibieron un bolo de andexanet seguido de una infusión del fármaco en las siguientes 2 horas. El estudio se llevó a cabo desde Abril 2015 hasta Mayo 2018, incluyéndose los 67 pacientes estudiados previamente en el estudio ANNEXA-4<sup>1</sup>.

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia y seguridad del andexanet alfa para revertir la hemorragia en una cohorte de pacientes anticoagulados con inhibidores del factor Xa mediante el análisis de la actividad de factor anti Xa después del tratamiento con andexanet y el porcentaje de pacientes con hemostasia excelente o buena en las 12 horas siguientes a la finalización de la infusión, definido por criterios previamente especificados. La eficacia del

tratamiento fue valorada en el subgrupo de pacientes con hemorragia grave confirmada y con una actividad basal anti-factor Xa de al menos 75 ng/ml (o  $\geq 0,25$  UI/ml para aquellos en tratamiento con enoxaparina).

La edad media de los pacientes era de 77 años, de los cuales 48 pacientes (14%) presentaban cardiopatía isquémica, 69 pacientes (20%) habían sufrido previamente un ictus y 67 pacientes (19%) trombosis venosa profunda. La fibrilación auricular era el motivo de anticoagulación en 280 pacientes (80%).

En cuanto al tratamiento anticoagulante recibido, 128 pacientes (36%) estaban tomando rivaroxabán, 194 pacientes (55%) tomaban apixabán, 10 pacientes (3%) tomaban edoxabán y 20 pacientes (6%) tomaban enoxaparina.

Un total de 227 pacientes (64%) presentaron hemorragia de origen intracraneal y 90 pacientes (26%) gastrointestinal.

En los pacientes que habían recibido apixabán la mediana de actividad de factor anti Xa se redujo de 149,7 ng/ml basal a 11,1 ng/ml después de recibir el bolo de andexanet (una reducción del 95% con un intervalo de confianza [IC] 95%: 91-93). En pacientes que habían recibido rivaroxabán, la mediana de factor anti Xa se redujo de 211,8 ng/ml a 14,2 ng/ml (reducción del 92%; IC 95%: 88-94). Sólo 249 pacientes pudieron evaluarse para determinar la eficacia hemostática, de los cuales en 204 (82%) se consideró que presentaban hemostasia excelente o buena a las 12 horas después de la infusión (IC del 95%, 77 a 87).

En cuanto a los efectos adversos, un total de 49 pacientes (14%) fallecieron en los primeros 30 días y 34 (10%) presentaron algún evento trombótico.

## COMENTARIO

El aumento del uso de anticoagulantes orales de acción directa que inhiben el factor Xa conlleva también un aumento de hemorragias graves<sup>2,3</sup>. Hasta ahora, no estaba disponible un tratamiento específico, más allá de las medidas de soporte habituales<sup>4</sup>.

Es importante destacar que la reducción de la actividad del factor anti Xa no fue un predictor de la eficacia hemostática global, pudiendo considerarse un predictor modesto en los pacientes con sangrado intracraneal.

Entre las limitaciones del estudio destaca la ausencia de un grupo control que permita comparar los resultados. Se necesitan, por tanto, más estudios que demuestren la eficacia y seguridad del fármaco<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-24.

2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
3. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
4. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 11522
5. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131- 41.