Farmacocinética de dabigatrán y utilización de su antídoto idarucizumab

De Santiago Álvarez R, Hernández Terciado C, Delgado Téllez de Cepeda L, Sánchez Guerrero A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (España)

Fecha de recepción: 25/02/2021 - Fecha de aceptación: 22/03/2021

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220004000018

RESUMEN

Una de las ventajas de dabigatrán, un nuevo anticoagulante oral de acción directa, es la disponibilidad de un antídoto que permite revertir su actividad: idarucizumab. Este fármaco es utilizado en procedimientos o intervenciones quirúrgicas de urgencia y en hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Dabigatrán presenta una semivida de 12-14 horas, alargándose si la función renal está afectada. La decisión de cuándo interrumpir su administración depende del valor del aclaramiento de creatinina y del riesgo hemorrágico de la intervención.

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con dabigatrán que ingresa para la realización de una cirugía de cadera tras una caída. Al ingreso se suspende dabigatrán, llevándose a cabo la cirugía al décimo día tras su suspensión. Antes de la cirugía se decide la administración de idarucizumab por continuar alterados los tiempos de coagulación.

Exponemos en este caso la falta de mejoría de los tiempos de coagulación tras el uso del antídoto, cuya explicación se pueda deber al largo periodo entre la administración de idarucizumab y la última dosis de dabigatrán administrada (10 días).

Por lo tanto, en caso de no poder medir los niveles de dabigatrán, es importante tener en cuenta además de los tiempos de coagulación, aspectos farmacológicos del dabigatrán como la farmacocinética, para evitar la administración innecesaria del antídoto, que puede suponer un riesgo y costes innecesarios.

Palabras clave: **Idarucizumab, dabigatrán, antídoto, anticoagulantes, cirugía, coagulación.**

Pharmacokinetics of dabigatran and use of its antidote idarucizumab

SUMMARY

One of the advantages of dabigatran, a new direct-acting oral anticoagulant, is the availability of an antidote to reverse its activity: idarucizumab. This drug is used in emergency surgical procedures or interventions and in life-threatening or uncontrolled bleeding.

Dabigatran has a half-life of 12-14 hours, lengthening if renal function is affected. The decision on when to interrupt the administration depends on the creatinine clearance rate and the bleeding risk of the procedure.

We present the case of a patient on dabigatran treatment who was hospitalized for hip surgery after a fall. On admission, dabigatran was suspended, and surgery was performed on the tenth day after its suspension. Before surgery, it was decided to administer idarucizumab due to continued altered coagulation times.

In this case, it is reported the lack of improvement in clotting times after the use of the antidote, which may be explained by the long period of time between the administration of idarucizumab and the last dose of dabigatran administered (10 days).

Therefore, in case of dabigatran levels cannot be measured, it is important to consider, in addition to clotting times, pharmacological aspects of dabigatran such as pharmacokinetics, in order to avoid unnecessary administration of the antidote, which may entail unnecessary risk and costs.

Key words: **Idarucizumab, dabigatran, antidote, anticoagulants, surgery, coagulation.**

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticoagulantes orales tienen una gran utilidad en el tratamiento y prevención de trombosis por su eficacia, perfil de seguridad y facilidad de administración. En los últimos años se han aprobado nuevos anticoagulantes orales de acción directa, y de forma reciente, antídotos específicos para revertir el efecto anticoagulante de los mismos. Dabigatrán, anticoagulante oral de acción directa (ACOD), inhibe de forma directa, competitiva y reversible la trombina, impidiendo la formación de fibrina y la trombosis[1]. Ha demostrado eficacia en la prevención de trombosis en pacientes con fibrilación auricular[2] así como en el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Entre las ventajas de los ACODs destaca su fácil administra-

Raquel De Santiago Álvarez ◆ Farmacia Hospitalaria - Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda ◆ C/Manuel de Falla, 1 ◆ 28222 Majadahonda (España)
raquel.desantiago@salud.madrid.org

ción, la no necesidad de monitorización estrecha, así como la disponibilidad de antídotos que permiten revertir la actividad anticoagulante ante una cirugía de urgencia o hemorragia grave. El idarucizumab[3,4], antídoto de dabigatrán, es el primero que ha obtenido la autorización, seguido de andexanet[5], antídoto para los ACODs anti-factor Xa (rivaroxabán y apixabán). Ambos fármacos revierten la acción anticoagulante de manera específica formando complejos estables con los ACODs.

Dabigatrán presenta un tiempo de acción rápido (0,5-2 horas) con una vida media de 12 horas[1,6]. Su eliminación se produce fundamentalmente por la orina (85%), principalmente en forma inalterada. Tras múltiples dosis de dabigatrán se observa una semivida de 12-14 horas, pero ésta se alarga si la función renal está afectada[1]. Respecto a las interacciones farmacológicas, dabigatrán es sustrato de la glucoproteína P pudiendo interaccionar con digoxina, inhibidores (amiodarona, verapamilo) o inductores (rifampicina, fenitoína, carbamacepina) que podrían interferir en la eficacia o seguridad del fármaco.

Dado que la farmacocinética de los ACODs es predecible y depende de la función renal, la decisión de cuándo interrumpir depende del valor del aclaramiento de creatinina y del riesgo hemorrágico de la intervención[7].

En la tabla 1 se muestra la función renal y cirugía en pacientes en tratamiento con dabigatrán[7].

Según el documento de consenso en el manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico[8], para cuantificar el riesgo hemorrágico, la escala HAS-BLED es el parámetro utilizado en pacientes con fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante. En ella, cada paciente obtiene una puntuación de acuerdo con el número de factores de riesgo de sangrado (hipertensión, alteración función renal/hepática, accidente cerebrovascular previo, antecedentes de sangrado, edad ≥65 años y fármacos que interfieran en la hemostasia).

Para evitar el uso innecesario de los antídotos es importante identificar que existe una alteración significativa de los tiempos de coagulación debida a dabigatrán (Tiempo de Trombina diluida –TTd-, Tiempo de Tromboplastina Parcial activada –TTPa- y/o Tiempo de Coagulación de Ecarina -TCE).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente de 88 años con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica e hiperuricemia que ingresa para realización de cirugía de cadera tras caída accidental. El paciente tiene dabigatrán como tratamiento habitual, así como disminución de la función renal (38,48 ml/min) y alteración de la coagulación (TTPa de 76,40 segundos, siendo los niveles normales de 29,2-39 segundos). Desde el ingreso se suspende dabigatrán, pautándose enoxaparina 20 mg ajustado al filtrado glomerular (25 ml/min). Tras dos días sin dabigatrán, el TTPa (58,1 segundos) y tiempo de protrombina (16,6 segundos) continúan elevados con un aclaramiento de creatinina de 35,47 ml/min. Se retrasa la cirugía por infección respiratoria y tiempo de coagulación alterado.

En el momento de programar la cirugía de cadera, el paciente lleva diez días sin tratamiento con dabigatrán. En la analítica previa a cirugía, dada la persistente elevación de los tiempos de coagulación, y dado que no se dispone de reactivo para poder determinar los niveles de dabigatrán en sangre, se decide administrar el antídoto idarucizumab por si el causante de dicha anomalía en el TTPa fuera debido al anticoagulante.

A pesar de la escasa eficacia en la mejora analítica tras el antídoto, se realiza la cirugía sin incidencias.

En la tabla 2 se muestran los tiempos de coagulación antes y después de administrar idarucizumab tras diez días desde la suspensión de dabigatrán.

Tabla 1. Función renal y cirugía en pacientes en tratamiento con dabigatrán

Función renal (filtrado glomerular, mL/min)	Vida media experada del dabigatrán (horas)	Tiempo recomendado de retirada de dabigatrán previo a cirugía	
		Cirugía de riesgo hemorrágico estándar	Cirugía de elevado riesgo hemorrágico
>80	13 (1-22)	24 horas	2-4 días
50-80	15 (12-34)	24 horas	2-4 días
31-50	18 (13-23)	≥2 días	4 días
≤30	27 (22-35)	2-5 días	>5 días

Tabla 2. Tiempos de coagulación antes y después de administrar idarucizumab tras diez días desde la suspensión de dabigatrán

	Antes de idarucizumab	Después de idarucizumab
Tiempo de protrombina (TP)	13,80 seg (11,00-15,3)	13,70 seg (11,0-15,3)
Actividad de protrombina	91,00% (70,0-120,0)	92,00% (70,0-120,0)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	45,20 seg (29,2-39,0)	43,40 seg (29,2-39,0)

DISCUSIÓN

Idarucizumab ha demostrado revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán mediante la formación de un complejo específico con el fármaco. Tiene aprobación en pacientes anticoagulados que presenten hemorragia grave o necesidad de cirugía urgente[4]. En los pacientes anticoagulados con dabigatrán que requieren una cirugía urgente es importante valorar la situación clínica, la función renal, tipo de procedimiento, riesgo tromboembólico y de sangrado, así como la farmacocinética, farmacodinámica e interacciones farmacológicas del tratamiento habitual del paciente previo a la cirugía. Por lo general, no se suele disponer de un método directo para medir niveles de dabigatrán libre, por lo que la medición de la coagulación de estos pacientes, tanto el TTd, TTPa y el TCE dan información sobre el efecto anticoagulante del fármaco[1], siendo el más utilizado en nuestra práctica clínica el TTPa.

Exponemos en este caso la falta de mejoría de los tiempos de coagulación en este paciente tratado con idarucizumab tras diez días sin tratamiento con dabigatrán. A pesar de la función renal disminuida, la edad, la alteración del tiempo de coagulación y su tratamiento anticoagulante, parece razonable que el intervalo libre de fármaco de 10 días (mayor a los 5 días recomendados antes de la intervención según los diferentes consensos y la situación del paciente)[8] y la ausencia de interacciones farmacológicas relevantes justifiquen la falta de eficacia del antídoto.

A pesar de disponer en la actualidad de un antídoto específico para revertir el efecto de dabigatrán con un buen perfil de seguridad según los estudios publicados, en caso de no poder medir los niveles de dabigatrán libre en el organismo, es importante tener también en cuenta además de los tiempos de coagulación, aspectos farmacológicos del dabigatrán como la farmacocinética e interacciones, para evitar la administración innecesaria del antídoto, que puede suponer un riesgo y costes innecesarios.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Dabigatrán Etexilato (Pradaxa®) [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Idarucizumab (Praxbind®) [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/.
4. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatrán reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-520. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000.
5. European Medicines Agency. Ficha Técnica de Andexanet alga (Ondexxya®) [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya
6. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatrán in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet. 2008;47(1):47-59. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00005.
7. Domènech P, Fontcuberta J, García-Frade L.J, López-Fernández M.F, Marco P, Vicente V. Uso del Dabigatrán en situaciones especiales. Actividades auspiciadas de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2012. [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en https://www.seth.es/images/auspicios-seth/2012/Uso-Dabigatran-situaciones-especiales.pdf.
8. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018;71(7): 553-564. [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://www. revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218300034.

Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.