Efectos biológicos y monitorización de los ACODs

Dr. Carlos Aguilar Franco

(Hospital General Santa Bárbara - Soria)

Stago

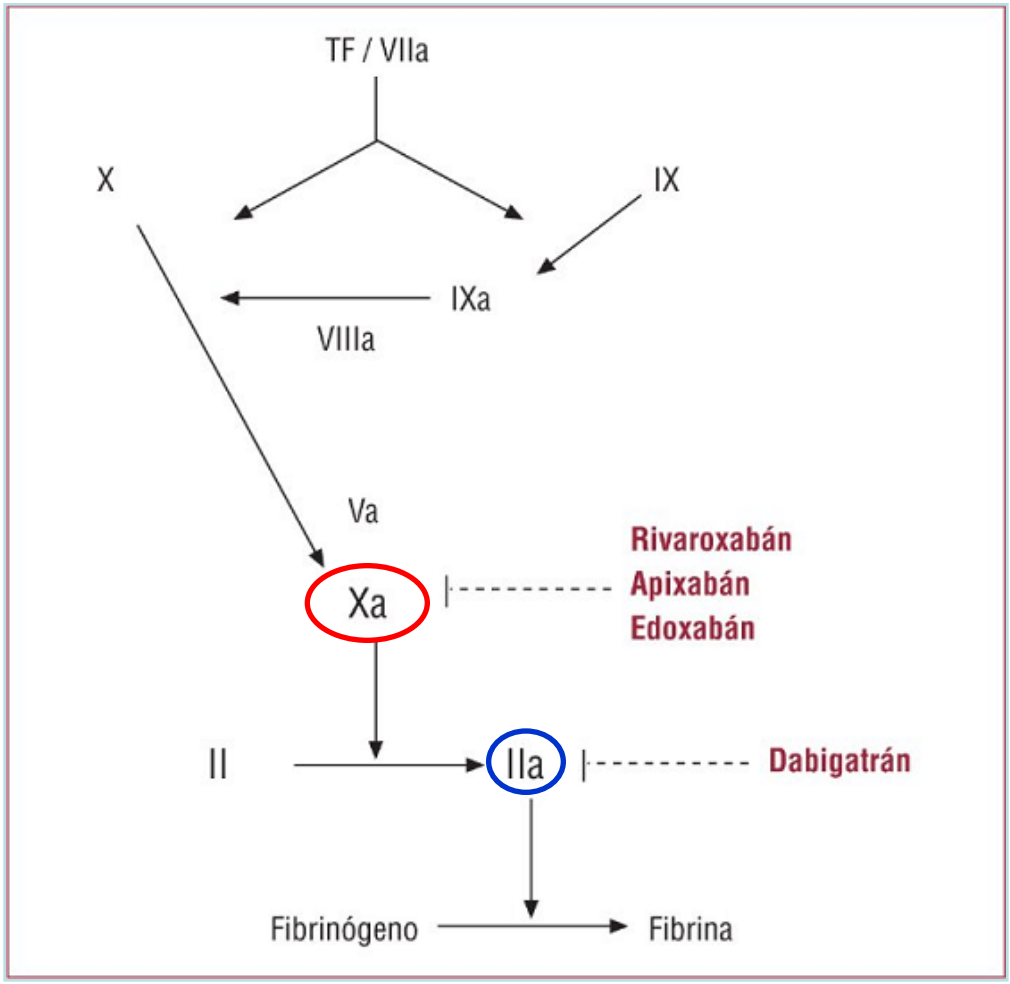
Efectos biológicos y monitorización de los ACODs

Carlos Aguilar Franco
(Hospital General Santa Bárbara - Soria)

COMPLEJO HOSPITALARIO DE SORIA

ACODs: un cambio de concepto

- La acción anticoagulante de los ACODs se produce por un efecto distinto a los AVK
- La relación entre concentraciones del fármaco y los tiempos de coagulación es muy variable.
- No existe un rango terapéutico establecido que permita valorar los niveles terapéuticos correctos de anticoagulación inducidos por el fármaco.
- La dosis empleada no debe modificarse en virtud de ningún resultado de laboratorio
- No relación entre grado de anticoagulación y tiempos de coagulación



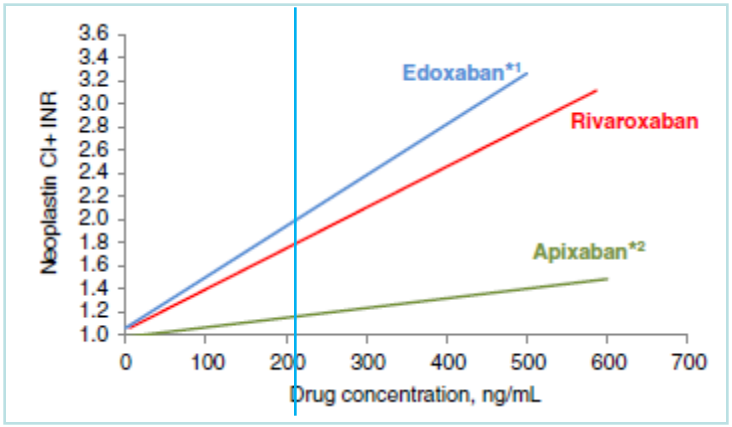
Dianas terapéuticas de los ACOD

ACODs: un cambio de concepto

- La acción anticoagulante de los IDCs se produce por un efecto distinto a los AVK
- La relación entre concentraciones del fármaco y los tiempos de coagulación es muy variable.
- No existe un rango terapéutico establecido que permita valorar los niveles terapéuticos correctos de anticoagulación inducidos por el fármaco.
- La dosis empleada no debe modificarse en virtud de ningún resultado de pruebas de hemostasia
- No relación entre grado de anticoagulación y tiempos de coagulación

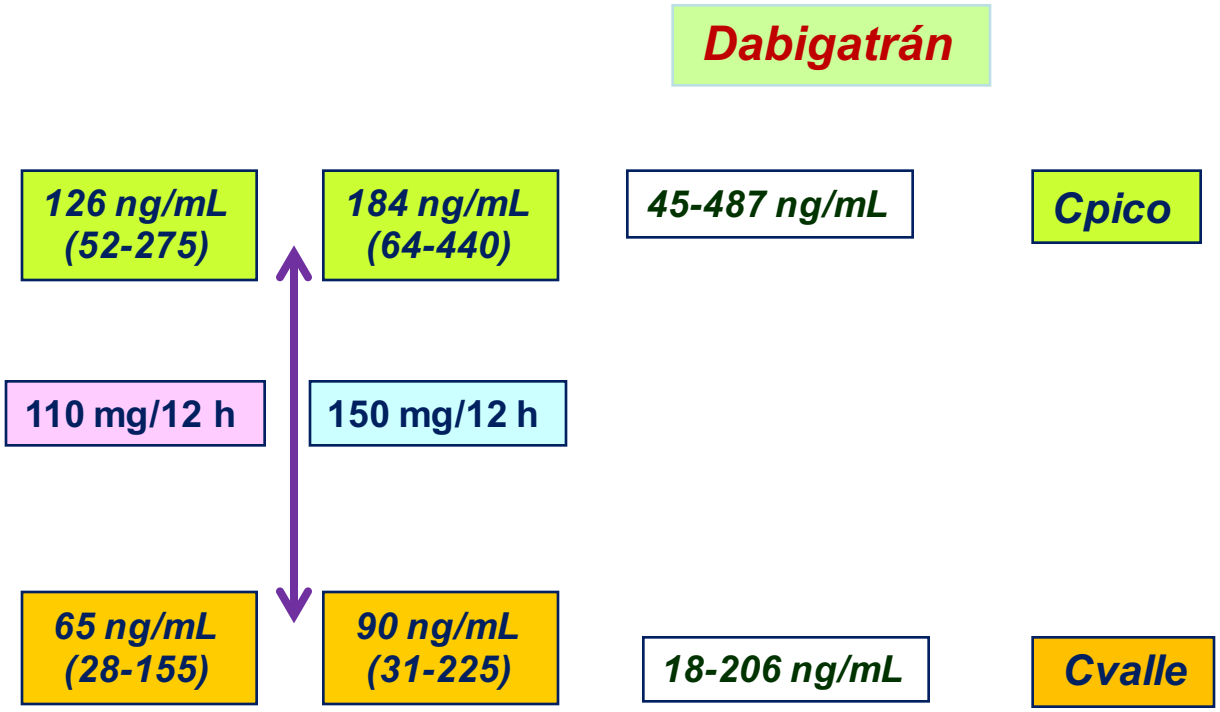
ACOD- Cambios en las pruebas de coagulación

- **Concentración-dependiente**
- **Clase-dependiente**
- **Variabilidad entre reactivos**



Adcock DM, Gosselin R. Thromb Res 2015; 136: 7-12

Concentraciones plasmáticas



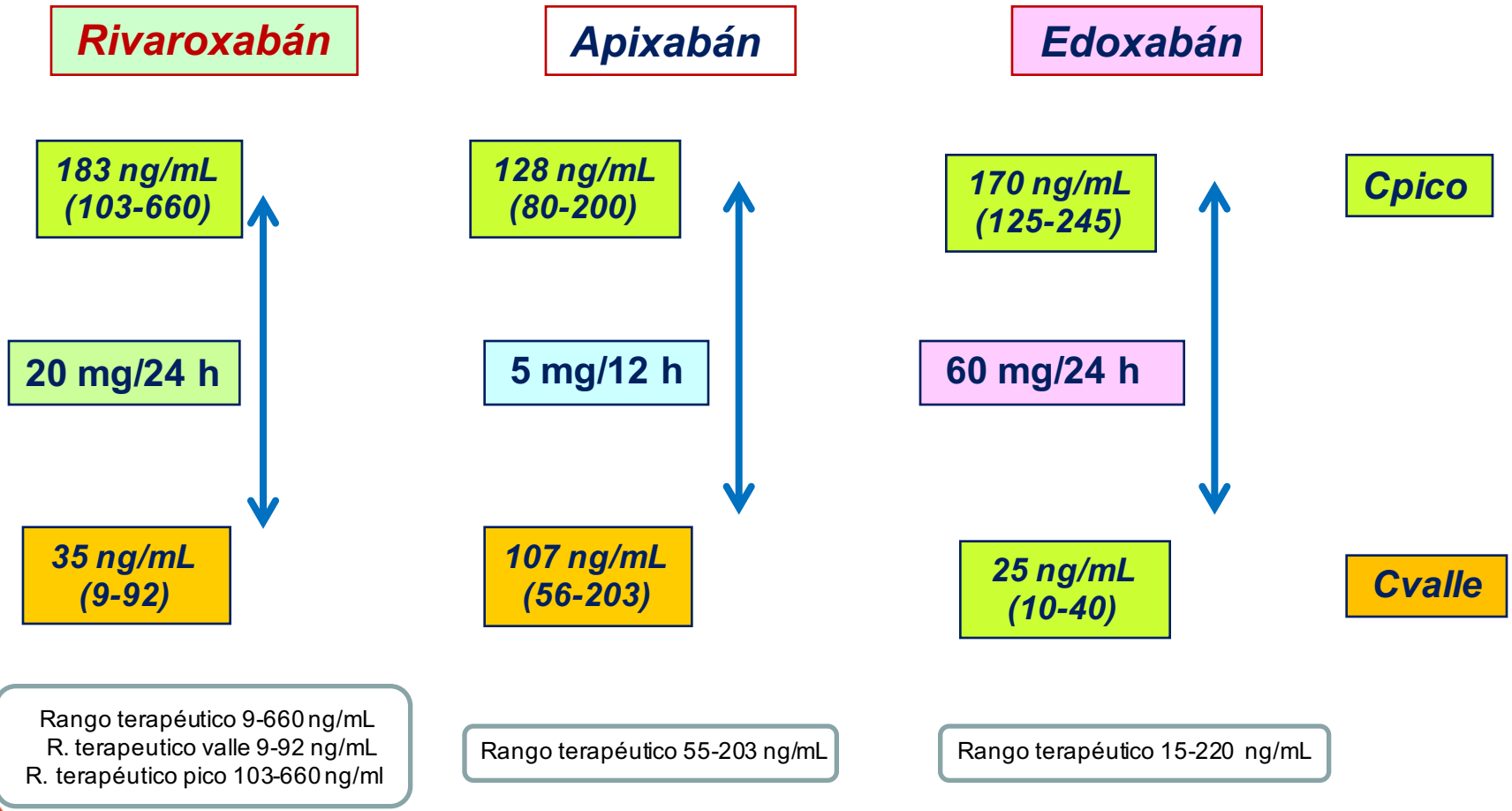
Rango terapéutico
27-411 ng/mL
(mediana 103 ng/mL)

Pico **45-487 ng/mL**
Valle **18-206 ng/ml**

Reilly et al. J Am Coll Cardiol 2014; 65: 321-328

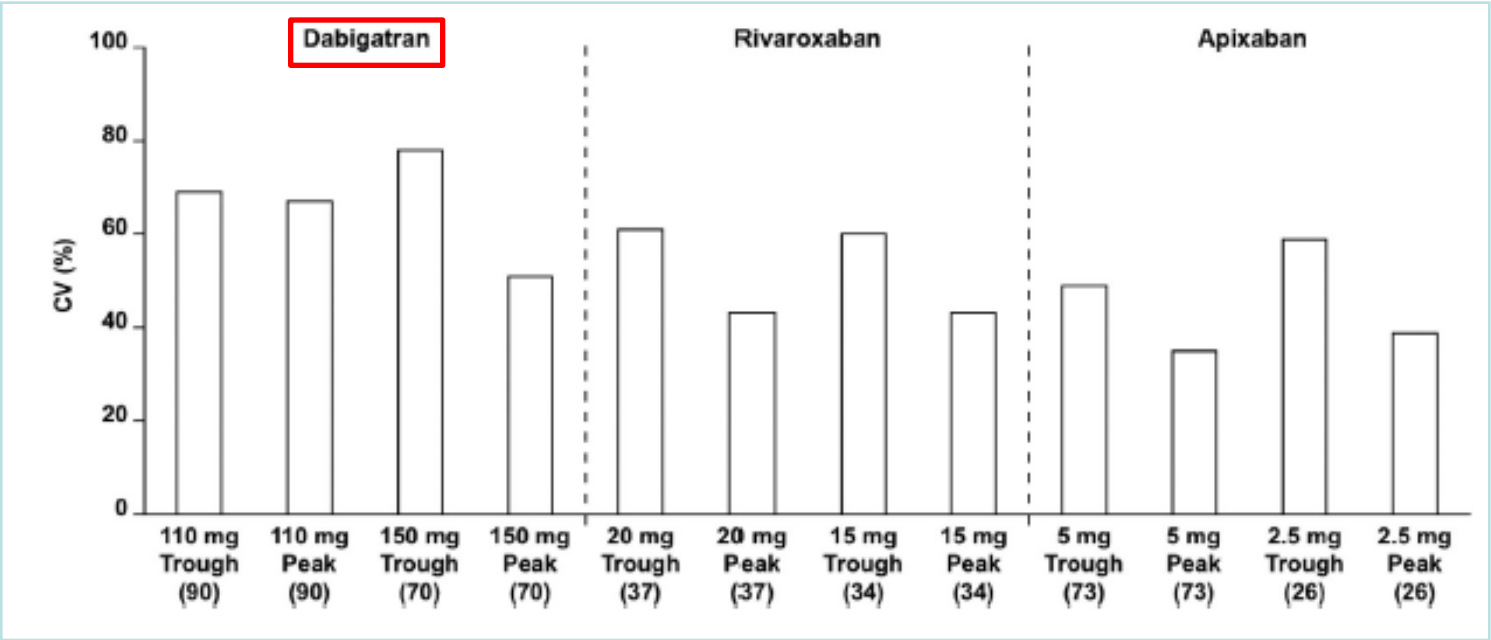
Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1493-1502

Concentraciones plasmáticas



Francart et al. Thromb Haemost 2014; 111: 1133-1140 *Leil TA et al. Clin Pharm Ther 2010; 88: 375-382*****

Concentraciones plasmáticas- Variabilidad interindividual



N= 330. Bolonia, Cremona, Padua, Florencia
Dabigatrán (160), rivaroxabán (71), apixabán (99)

Concentraciones plasmáticas- Variabilidad intraindividual

Tipo ACOD	Pico	Valle
Dabigatrán 150 mg	51%	49%
Dabigatrán 110 mg	60%	59%
Rivaroxabán 20 mg	27%	39%
Rivaroxabán 15 mg	31%	35%
Apixabán 5 mg	21%	23%
Apixabán 2.5 mg	14%	15%

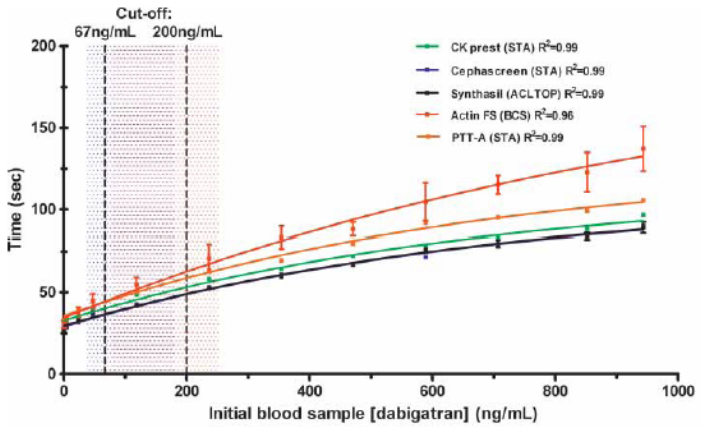
Niveles cada mes durante 3 meses (Cremona; n=120)

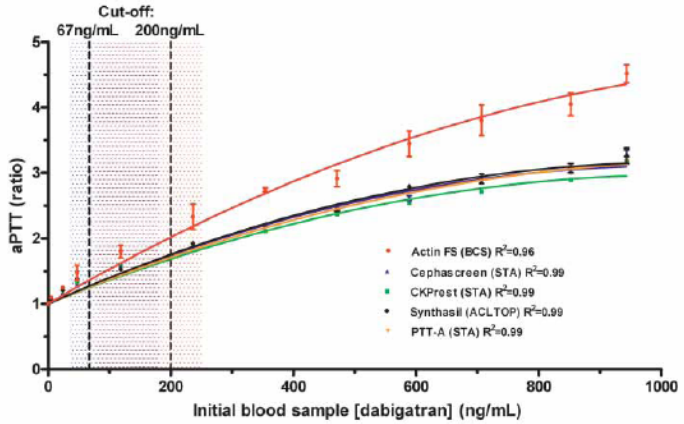
Testa S et al. Thromb Res 2016; 137: 178-183

Influencia en las pruebas de coagulación de rutina

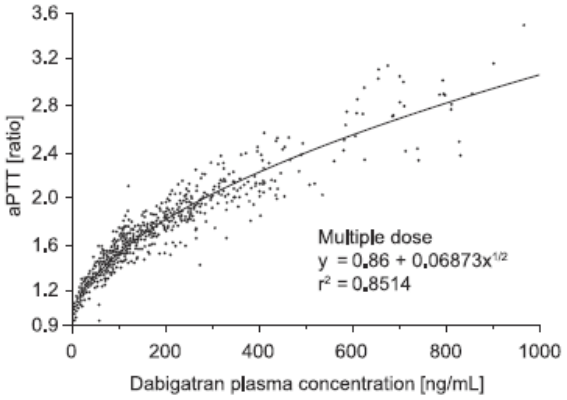
	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
PT (INR/seg)	↑	↑↑	=	↑↑
APTT	↑↑	↑	=	↑
TT	↑↑↑	=	=	=
Fibrinógeno	=	=	=	=

TTPA- Dabigatrán

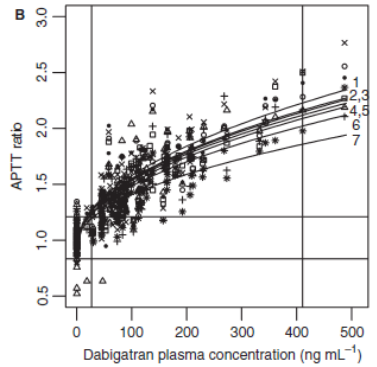




Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107: 985-997

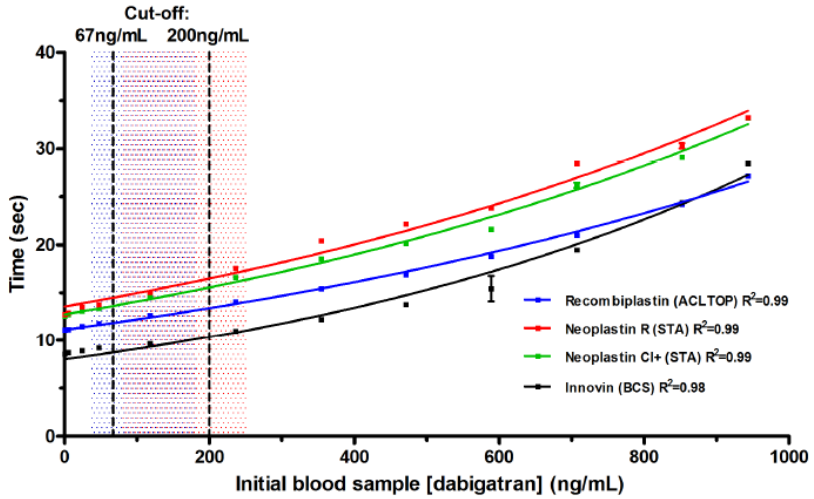


van Ryn et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127

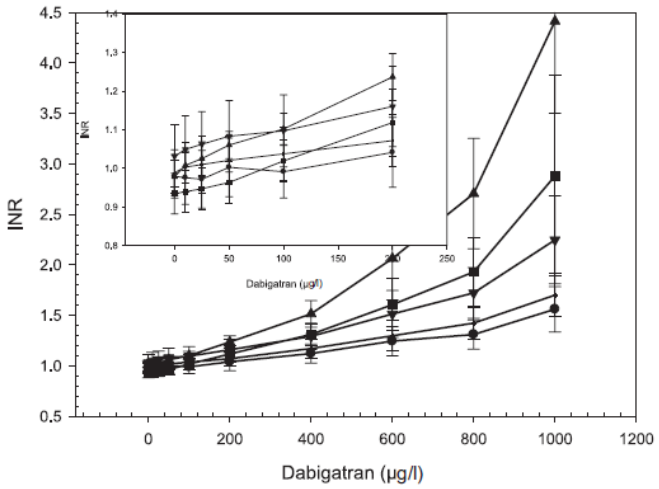


Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1493-1502

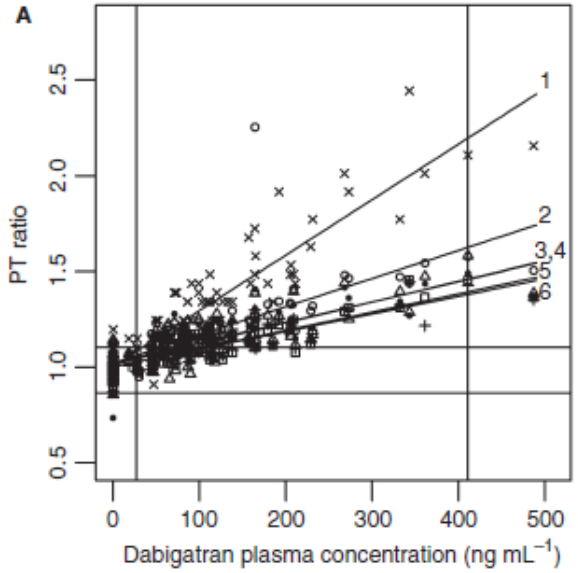
TP- Dabigatrán



Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107: 985-997

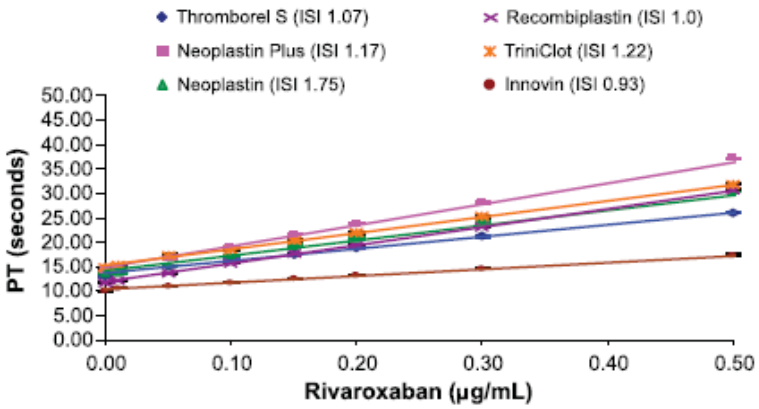


Lindahl TL et al. Thromb Haemost 2011; 105: 371-378

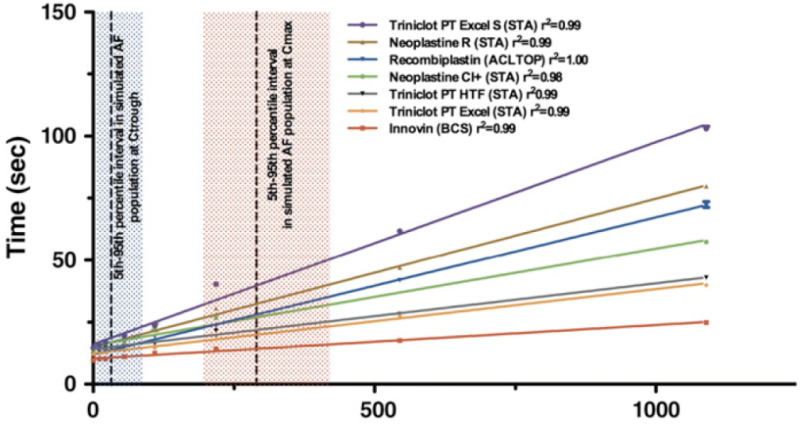


Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1493-1502

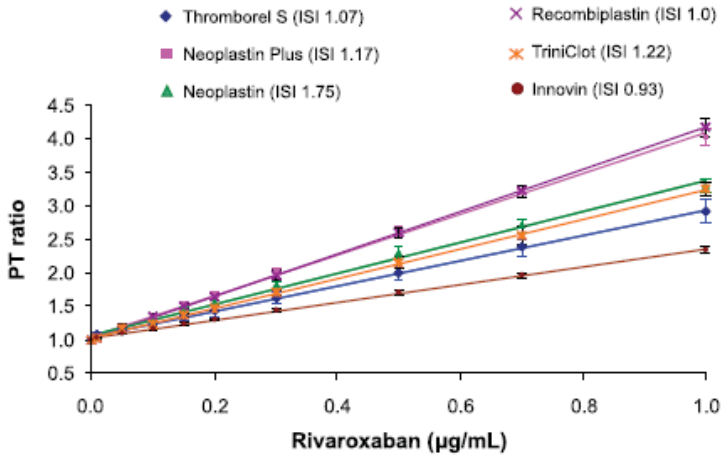
TP- Rivaroxabán

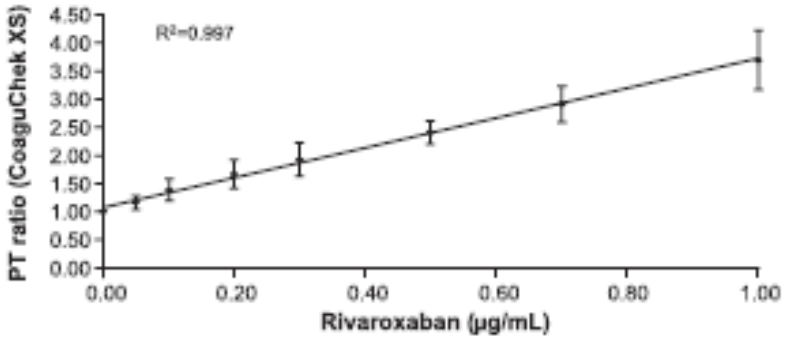


Samama MM et al. Thromb Haemost 2010; 103: 815-825



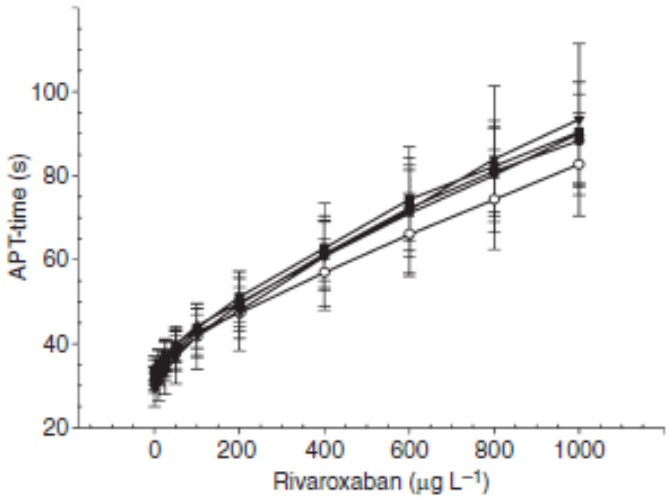
Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107: 985-997



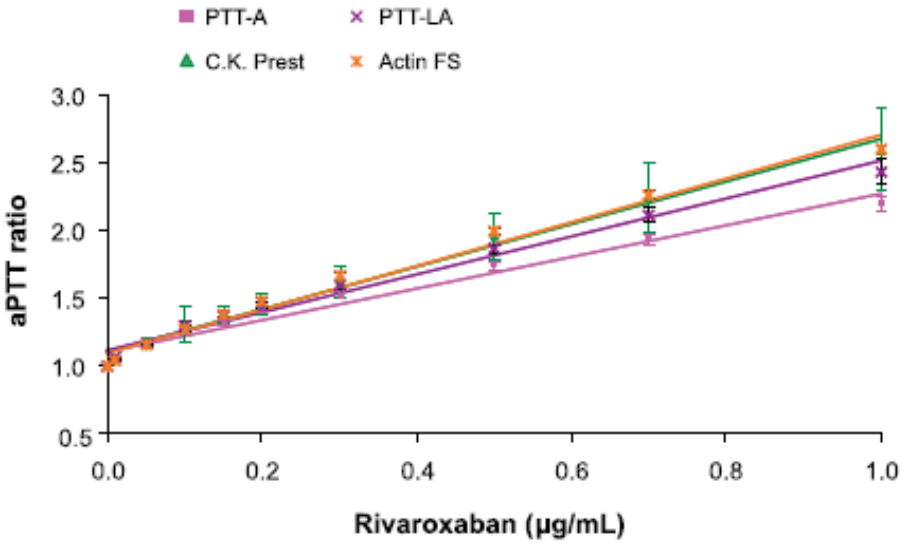


Samama MM et al. Thromb Haemost 2010; 103: 815-825

TTPA- Rivaroxabán

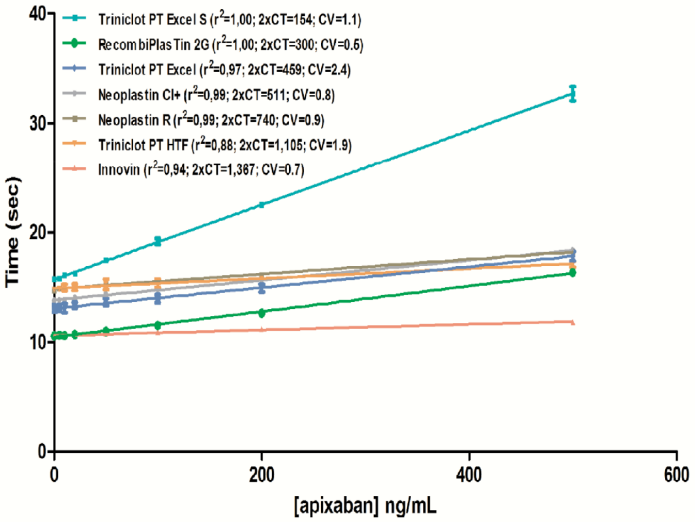


Hillarp A et al. Thromb Haemost 2010; 9: 133-139

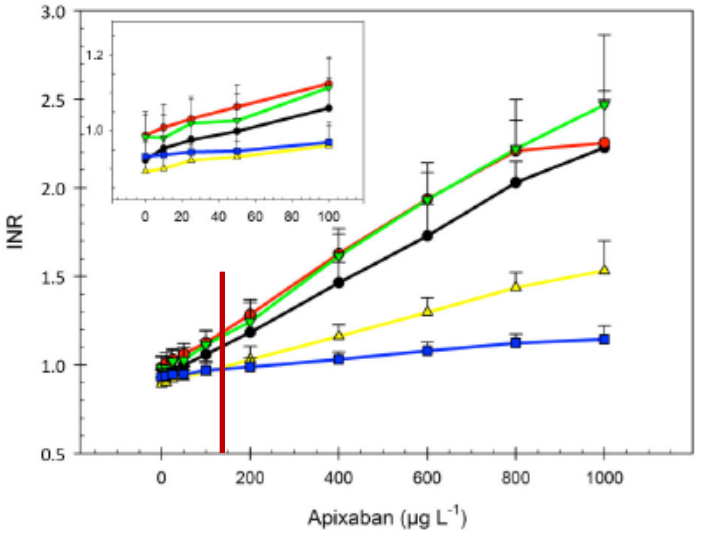


Samama MM et al. Thromb Haemost 20120 103: 815-825

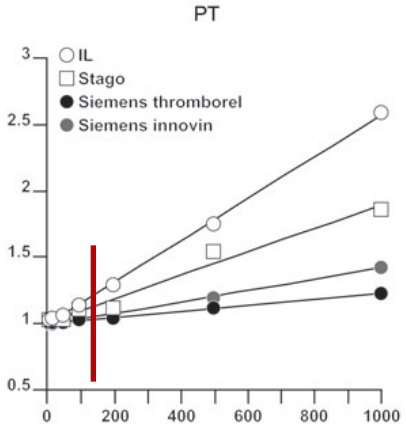
TP- Apixabán



Douxfils J et al. Thromb Haemost 2013; 110: 283-294

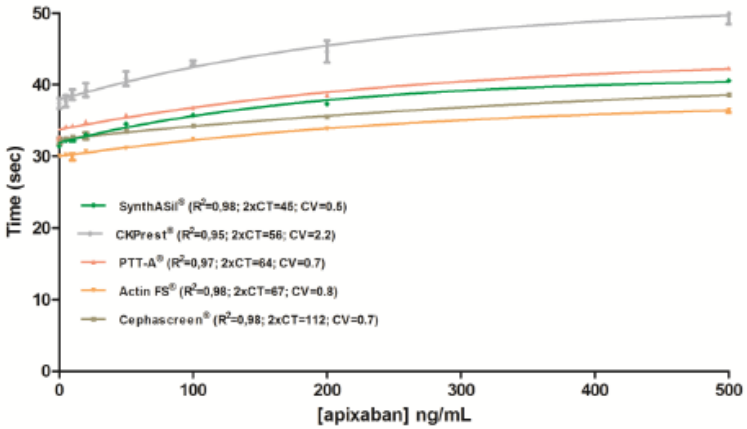


Hillarp A et al. J Thromb Haemost 2014;12: 1545-1553

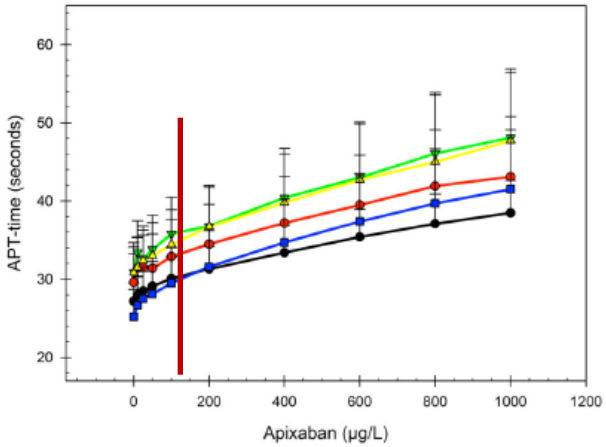


Tripodi A et al. Clin Chem Lab Med 2014

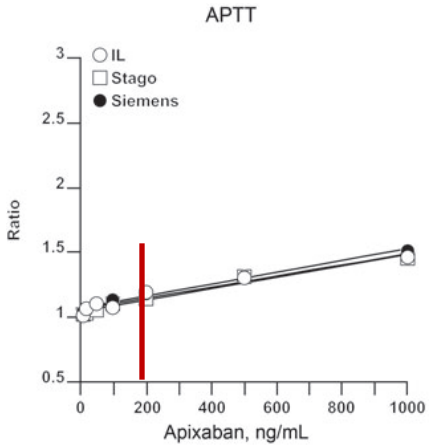
TTPA- Apixabán



Douxfils J et al. Thromb Haemost 2013; 110: 283-294

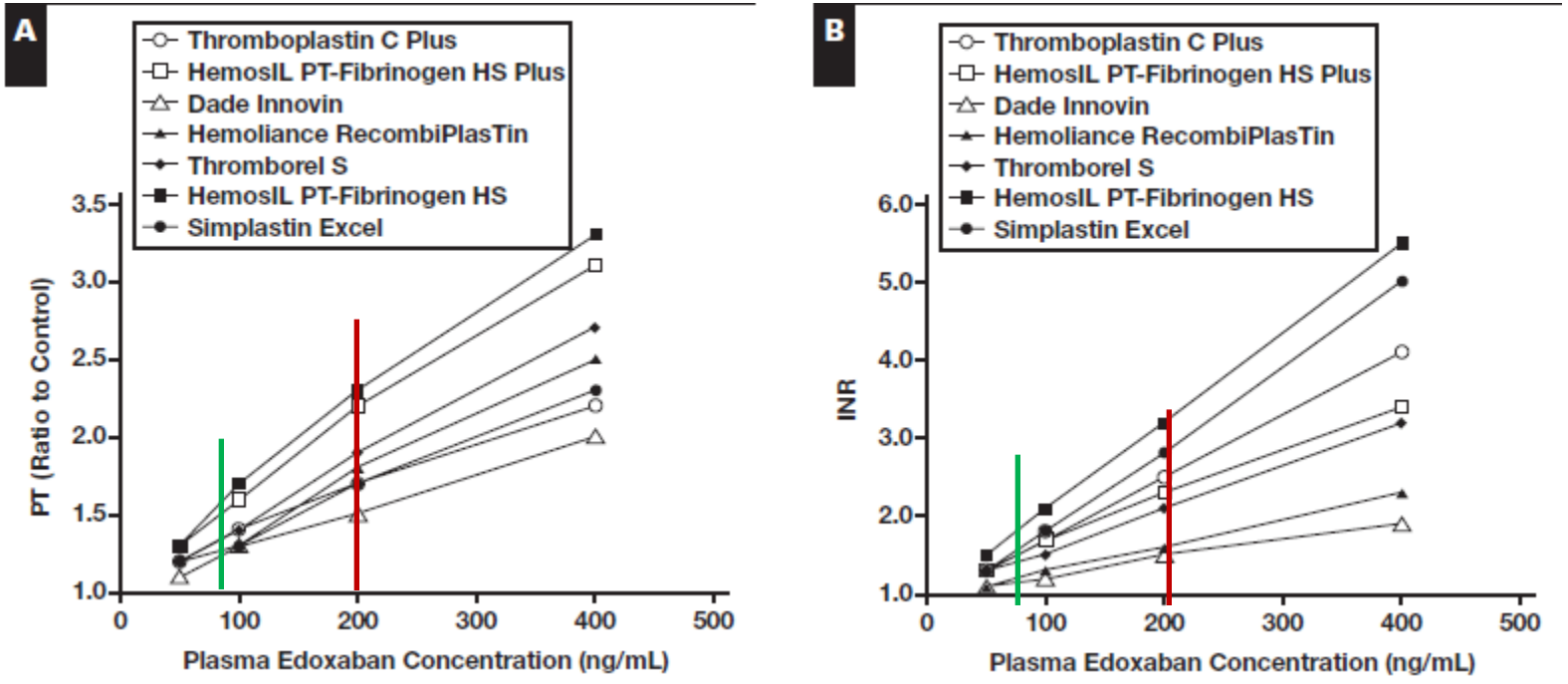


Hillarp A et al. J Thromb Haemost 2014;12:1545-1553



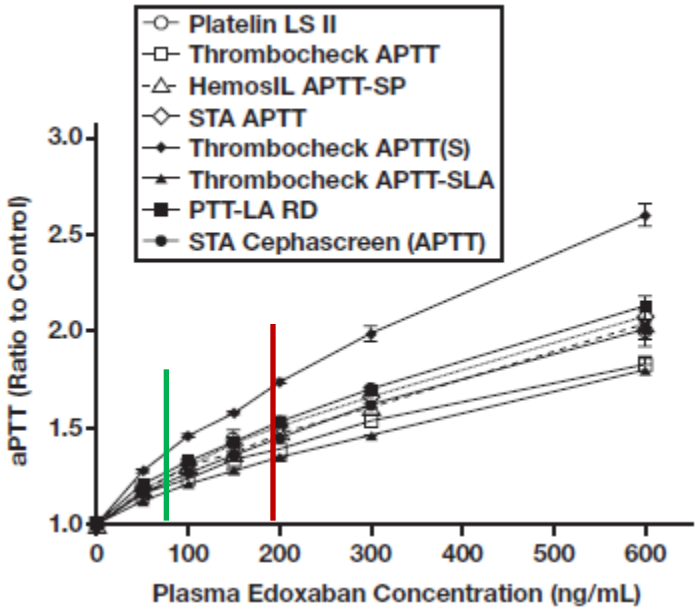
Tripodi A et al. Clin Chem Lab Med 2014

TP- Edoxabán



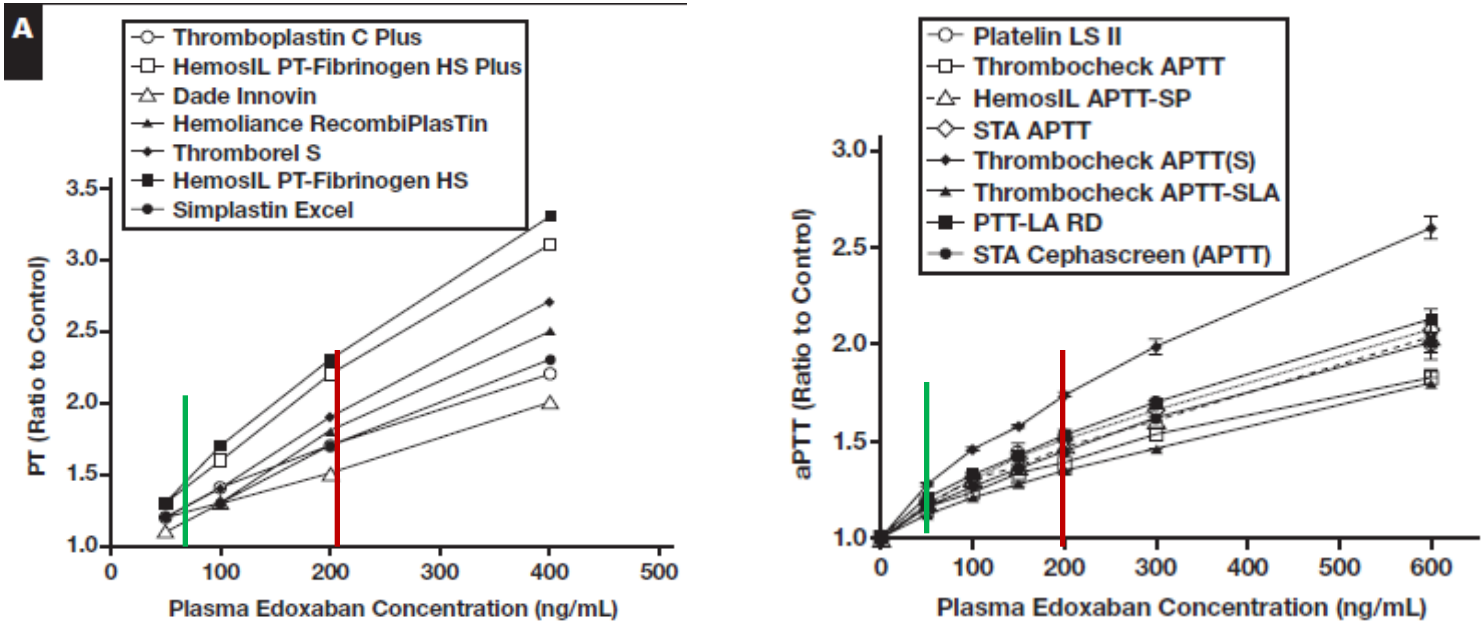
Morishima Y; KamisatoC. Am J Clin Pathol 2015;143: 241-247

TTPA- Edoxabán



Morishima Y; KamisatoC. Am J Clin Pathol 2015;143: 241-247

TPr *vs*.TTPAr- Edoxabán



Minima [edoxabán] para prolongar significativamente TP/TTPA≈50 ng/mL

Morishima Y; KamisatoC. Am J Clin Pathol 2015;143:241-247

Relación tiempos-concentración

Cpico	TP/INR	TTPA
Dabigatrán	1.3-1.5x	1.5-2.0x
Rivaroxabán	1.5-2x	1.3-1.5x
Apixabán	N	N
Edoxabán	1.5-2.2x	1.4-1.6x

Cvalle	TP/INR	TTPA
Dabigatrán	N	1.2-1.5x
Rivaroxabán	N	N
Apixabán	N	N
Edoxabán	N	N

Monitorización *versus* medición actividad biológica

Monitorización:

Ajustar la dosis para mantener anticoagulación en un intervalo terapéutico

Medición:

Cuantificar el efecto del fármaco para valorar si está en niveles infra o supraterapéuticos con el fin de tomar decisiones en determinadas situaciones clínicas.

Pruebas medida actividad biológica

Pruebas screening

Cualitativas

TP
TTPA
T. trombina

Pruebas específicas

Cuantitativas

TT diluida
T. Ecarina (ECA)
Anti-Xa

Medida actividad biológica de los ACOD

Comprobar si niveles elevados (sobredosis, acúmulo)

- I. renal (dabigatrán)
- I. hepática (anti-Xa)
- Interacciones medicamentosas
- Sobredosis

Comprobar si niveles esperados

- Pesos extremos (<50kg/>110 kg)
- Cumplimiento
- Suspensión previa cirug. programadas (alto riesgo)
- Ttos. fibrinolíticos
- Neutralización

Comprobar efecto terapéutico

- Cirugía urgencia
- Exploraciones invasivas urgencia
- Complicaciones hemorrágicas
- Trombosis

Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? Yes

Vittorio Pengo

- Niveles basales 2-3 meses inicio (Federación Italiana Centros Trombosis)
- Pacientes frágiles

Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? No

Giovanni Di Minno · Elena Ricciardi · Antonella Scalera

- Amplia variablidad resultados
- Ausencia correlación clínica de los niveles
- No ajuste de dosis en virtud de resultados
- Vida media corta/Amplia ventana terapéutica
- Elevado coste

The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an *in vitro* study

A. TRIPODI,* V. CHANTARANGKUL,* C. GUINET† and M. M. SAMAMA†‡

J Thromb Haemost 2011: 9; 226-228

Thromboplastin	ISIvka	ISIrivaroxaban (CV% of the slope)	
		Recombiplastin as arbitrary standard	Neoplastin-Plus as arbitrary standard
Recombiplastin	1.00	1.000	0.987 (1.0)
Thromborel S	1.07	1.382 (1.8)	1.361 (1.8)
Neoplastin-Plus	1.17	1.014 (1.0)	1.00
Neoplastin	1.75	1.196 (1.0)	1.177 (0.8)
Triniclot	1.22	1.224 (1.6)	1.208 (1.6)
Innovin	0.93	1.712 (1.4)	1.691 (1.6)

CV, coefficient of variation of the slope. ISIvka and ISIrivaroxaban refer to the ISIs valid for vitamin K antagonists and rivaroxaban, respectively.

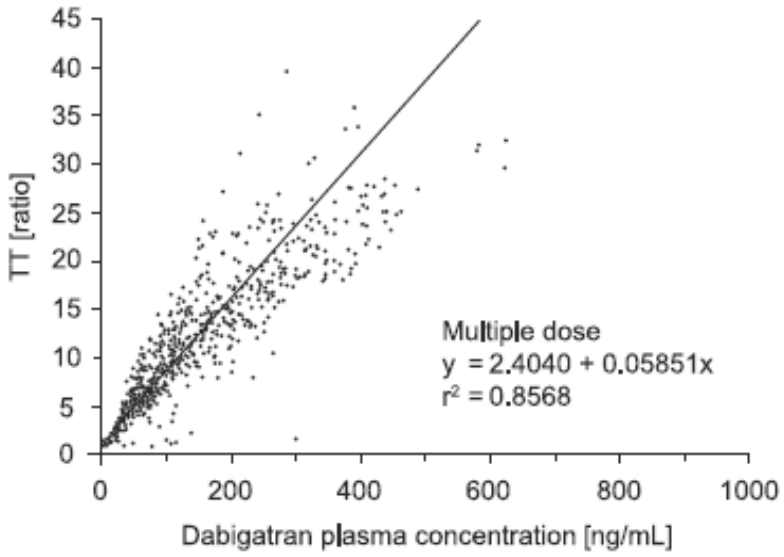
Calibración Indice Sensibillidad Internacional (ISI)

Table 2 Validation of the efficacy of ISIrivaroxaban in results normalization

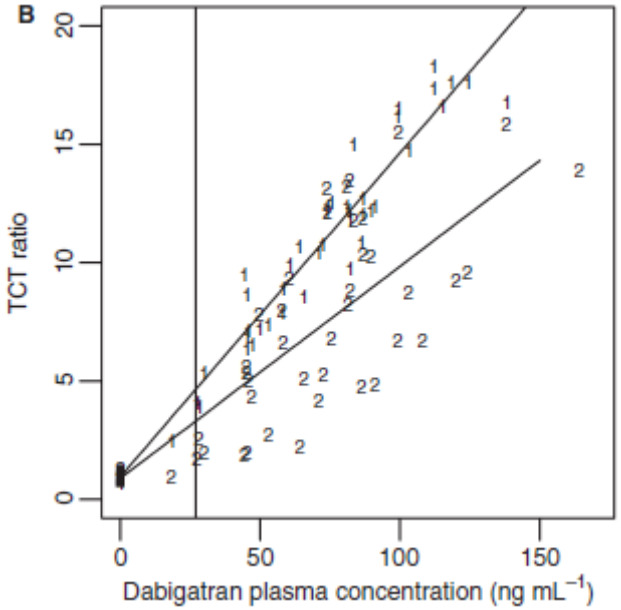
	PT ratio			INRvka			INRrivaroxaban		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Mean	1.27	1.76	2.67	1.34	2.01	3.39	1.33	1.96	3.23
CV%	5.5	12.1	18.1	10.4	24.6	39.0	2.1	3.3	1.9
Overall CV	14.0			29.6			2.1		

Tiempo de trombina

Dabigatrán



van Ryn et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127



Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11:1493-1502

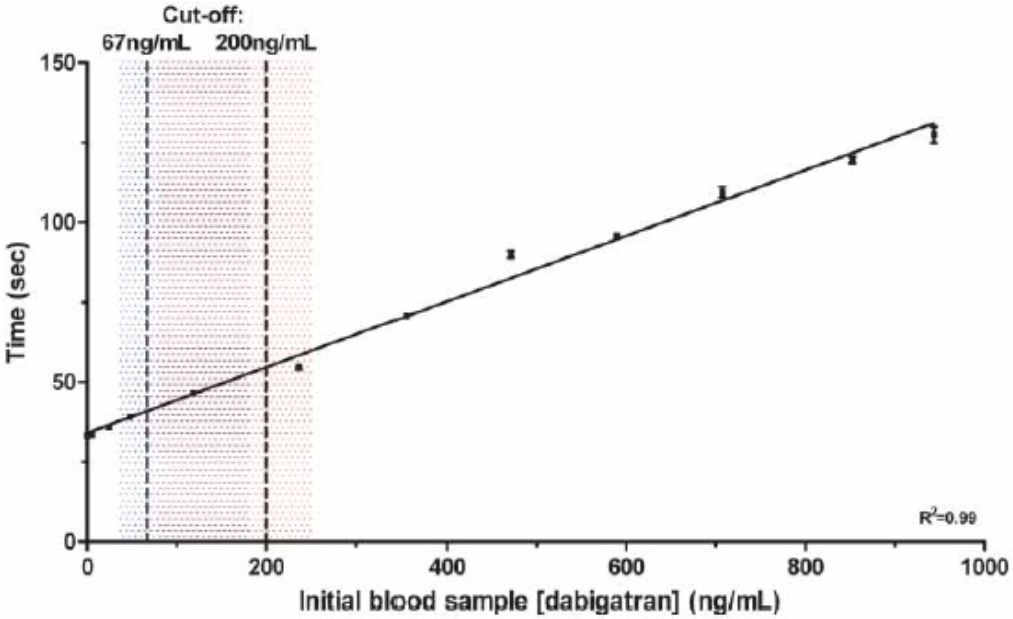
Muy alta sensibilidad

No estandarizado

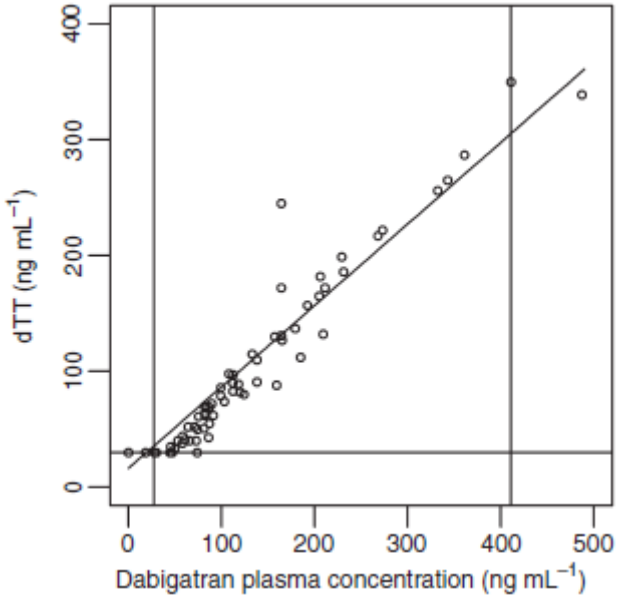
Valoración cualitativa

Tiempo de trombina diluida*

Dabigatrán



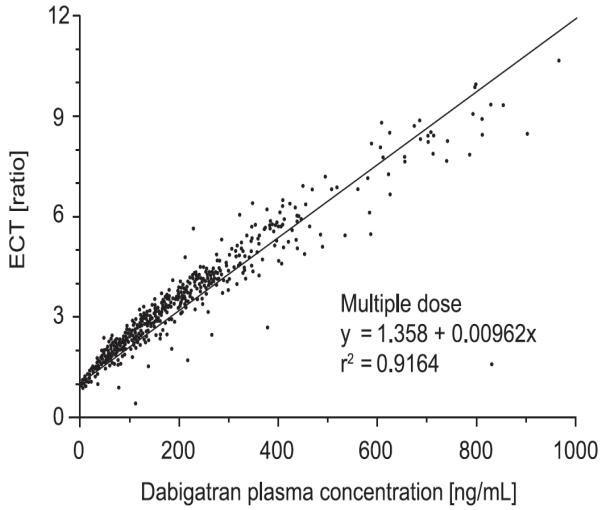
Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107: 985-997

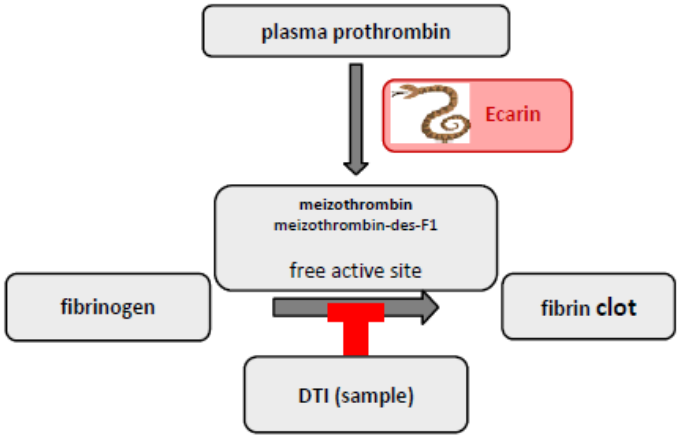


Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1493-1502

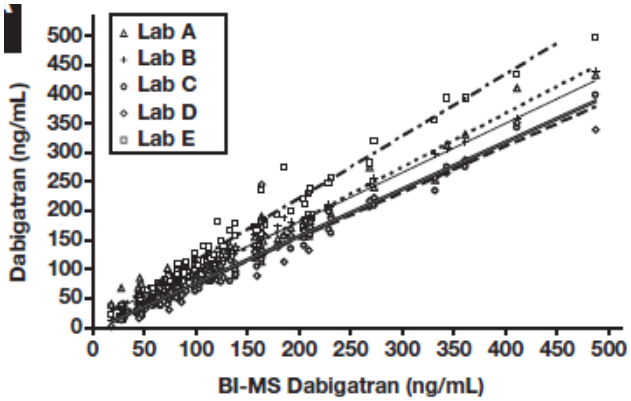
Hemoclot® Thrombin Inhibitors

Tiempo de ecarina





van Ryn et al. Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127



Gosselin R et al. Am J Clin Pathol 2014, 141: 262-267

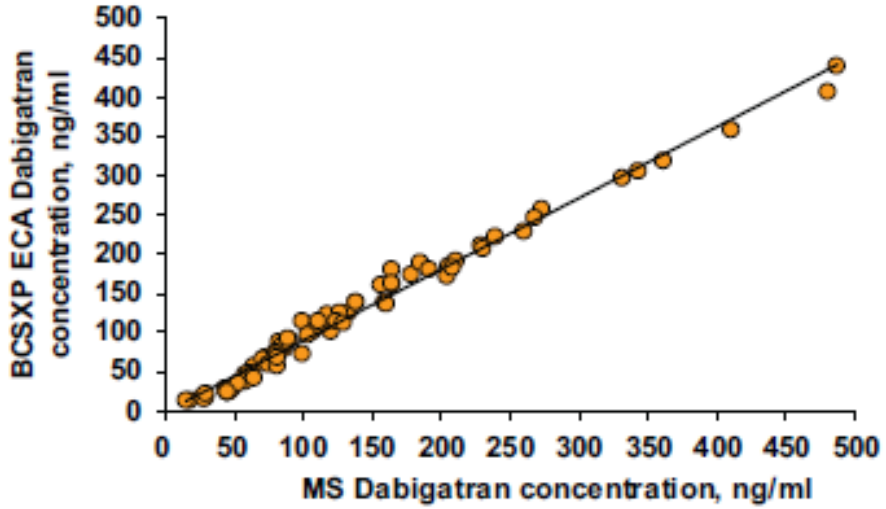
Interferencias

No: HBPM
HNF
Fondaparin
A. lúpico

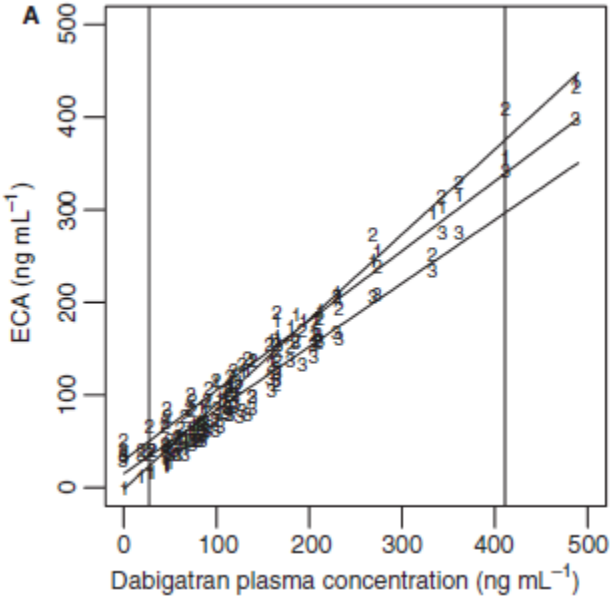
Si: Fibrinógeno
Protrombina

Test cromogénico de ecarina (ECA)

Dabigatrán



Gosselin RC et al. Ann Pharmacother 2013; 47: 1635-1640



Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1493-1502

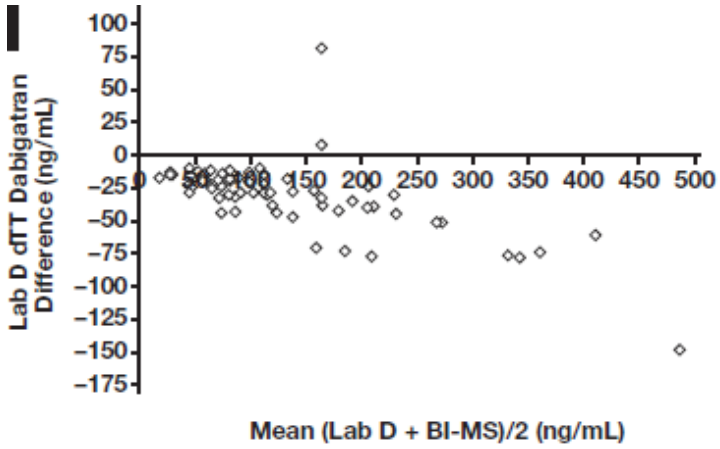
ECA (ECA-II® – Stago) mejor correlación que dTT y similar a dTT low a concentraciones bajas de dabigatrán

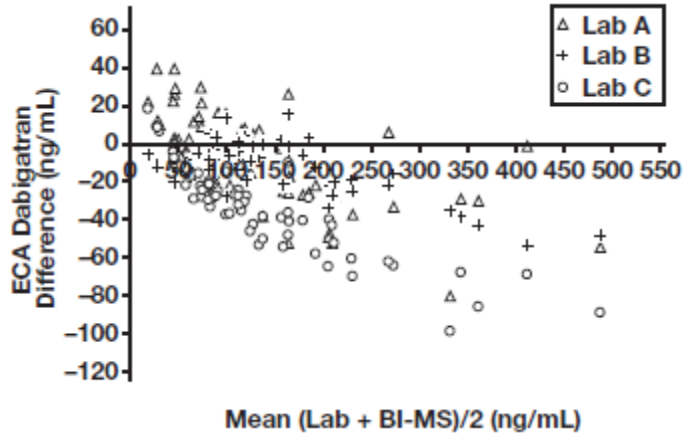
Performance of Various Laboratory Assays in the Measurement of Dabigatran in Patients Receiving Therapeutic Doses

A Prospective Study Based on Peak and Trough Plasma Levels

Robert Gosselin, CLS,[1] Emily Hawes, PharmD,[2] Stephan Moll, MD,[3] and Dorothy Adcock, MD[4]

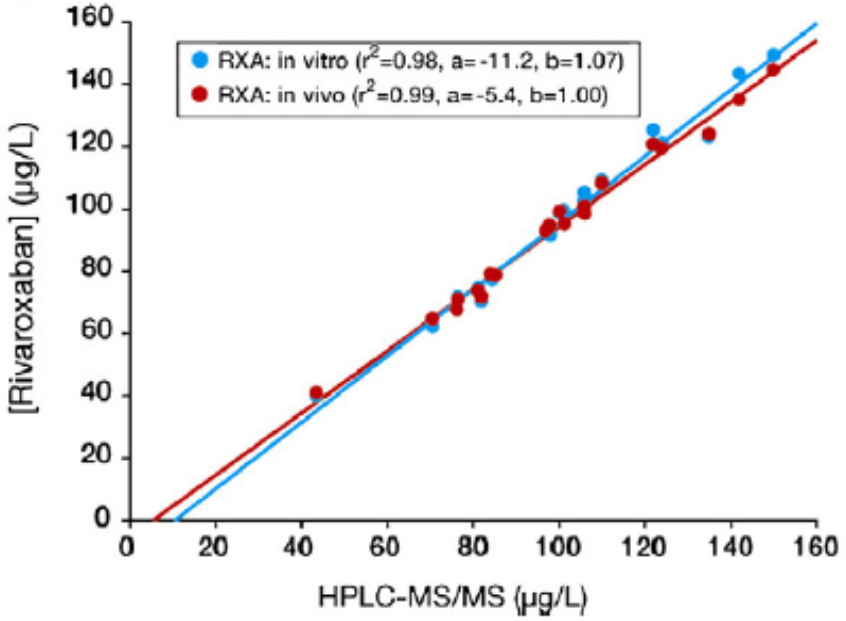
ECA y dTT ofrecen resultados de calidad similar. ECT calibrador dabigatrán
Buena correlación entre estos métodos y la BI-MS
Diferencias entre laboratorios que usaban el mismo método y calibrador ¿?



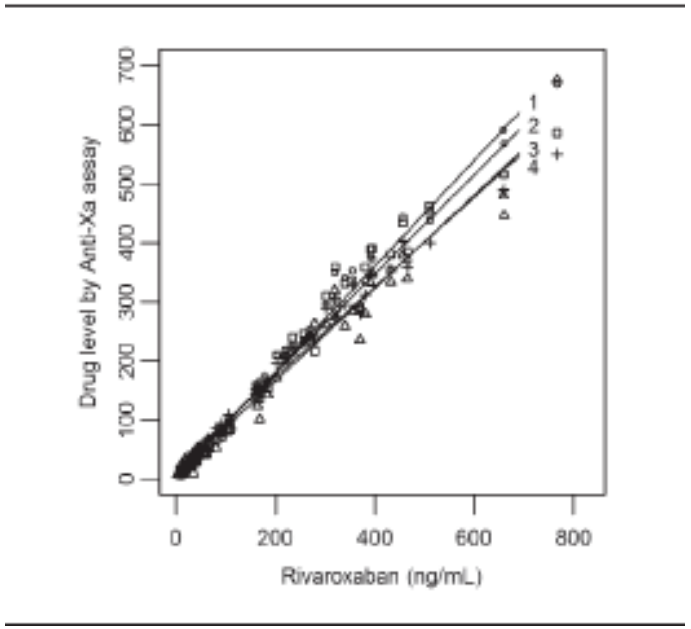


Am J Clin Pathol 2014;141:262-267

Anti-FXa- Rivaroxabán

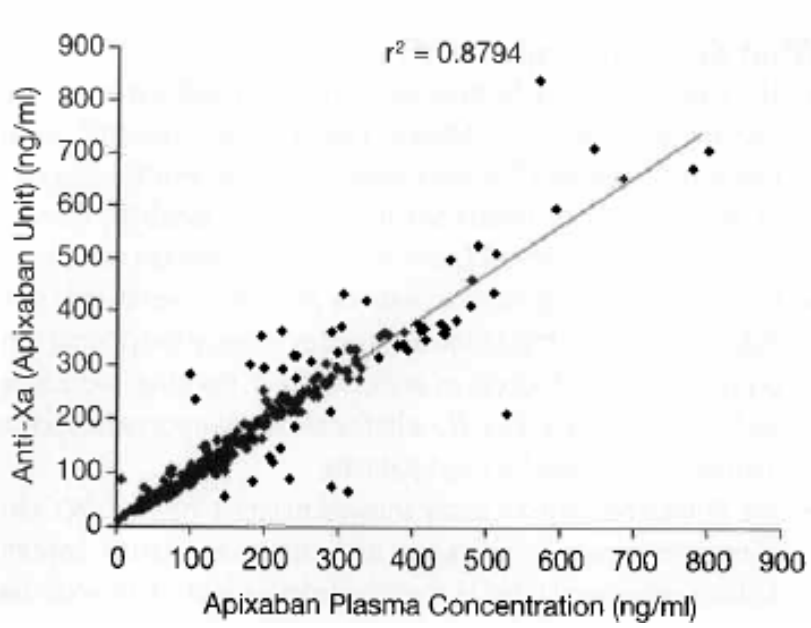


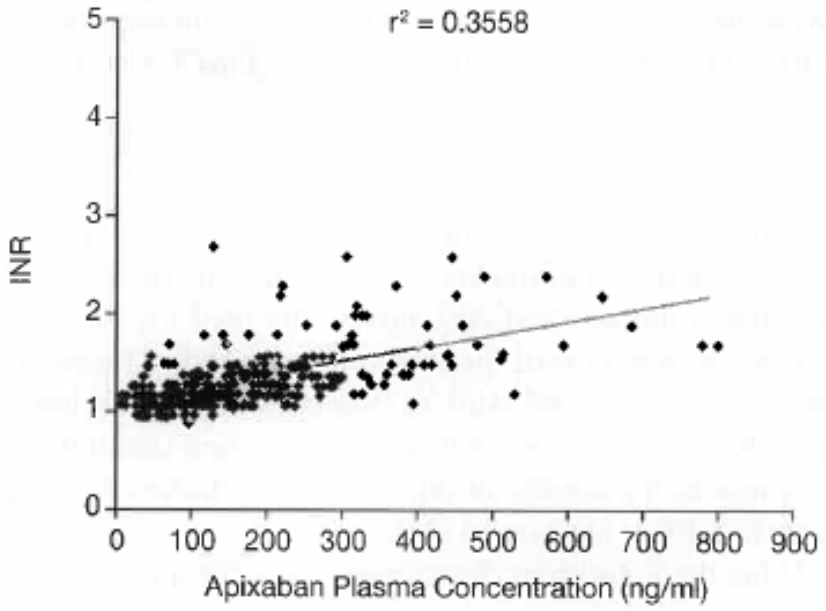
Asmis LM et al. Thromb Res 2012; 129:492-498



Francart SJ et al. Thromb Haemost 2014; 111.1133-1140

Las técnicas comerciales TP/INR pueden no ser apropiadas para valorar apixaban (escasa sensibilidad; elevada variabilidad)
Mayor correlación anti-Xa concentraciones plasmáticas apixaban

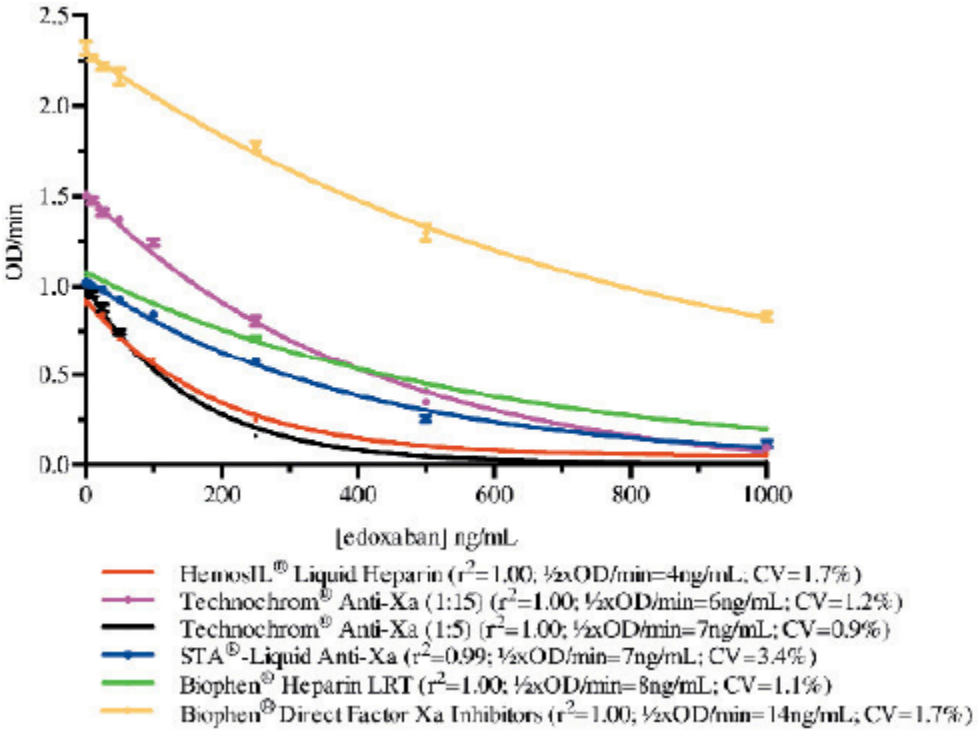




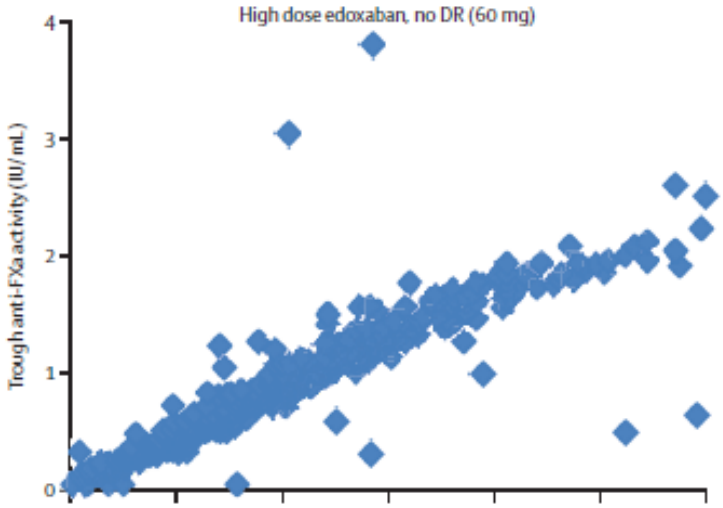
1.136 muestras de 348 pacientes con TVP de un ensayo clínico fase II de apixabán

Barrett et al. Thromb Haemost 2010;104:1263-1271

Anti-Xa- Edoxabán



Douxfils J et al. Thromb Haemost 2016; 115: 368-381

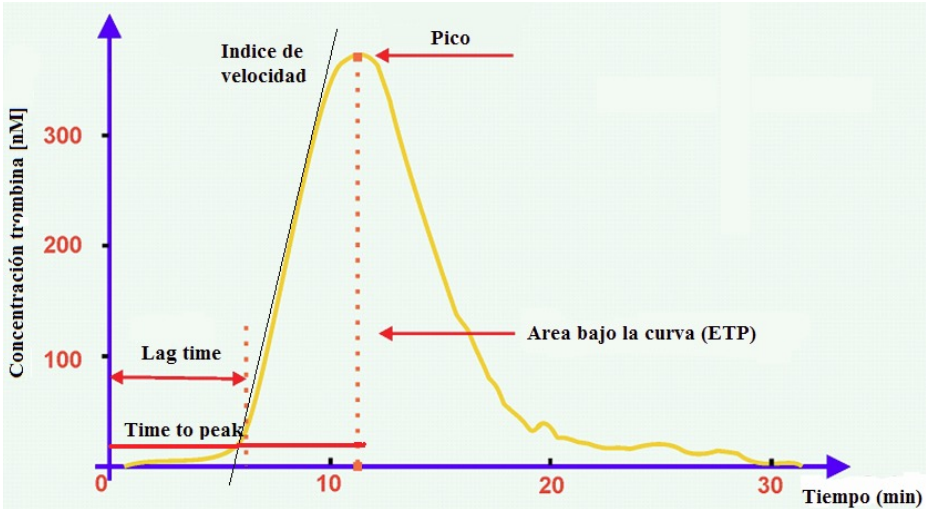


Ruff CT et al. Lancet 2015;385: 2288-2295

Otros tests de medida niveles

Anti-FIIa cromogénico
dPT
mPT
PiCT
ACT
dRVVT confirmación

Test generación de trombina



Curva normal y representación de los principales parámetros del TGT

• Parámetros cuantitativos

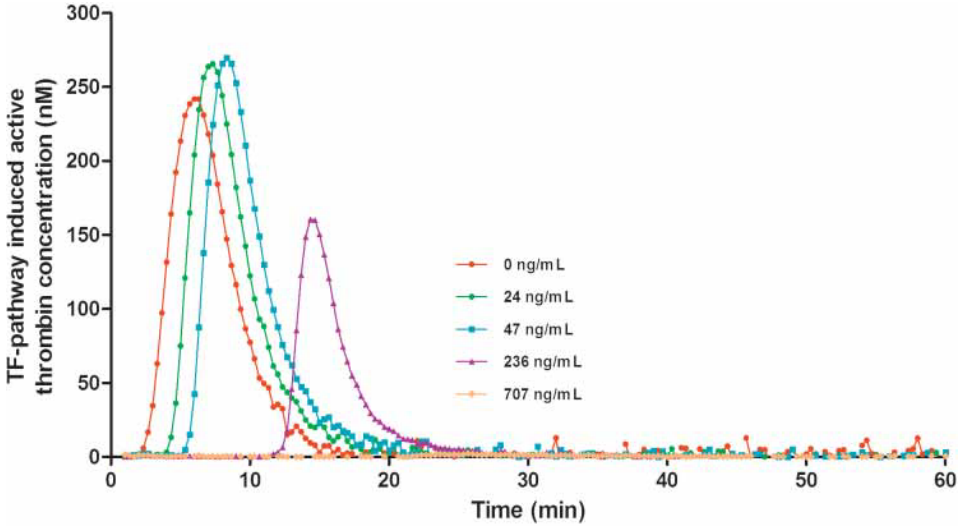
- **Potencial endógeno de trombina (ETP):** representado por el área bajo la curva y medido en nM x s. Mide la cantidad total de trombina generada en función del tiempo con independencia de la forma de la curva
- Máxima concentración trombina generada **(pico de trombina).**

• Parámetros cinéticos

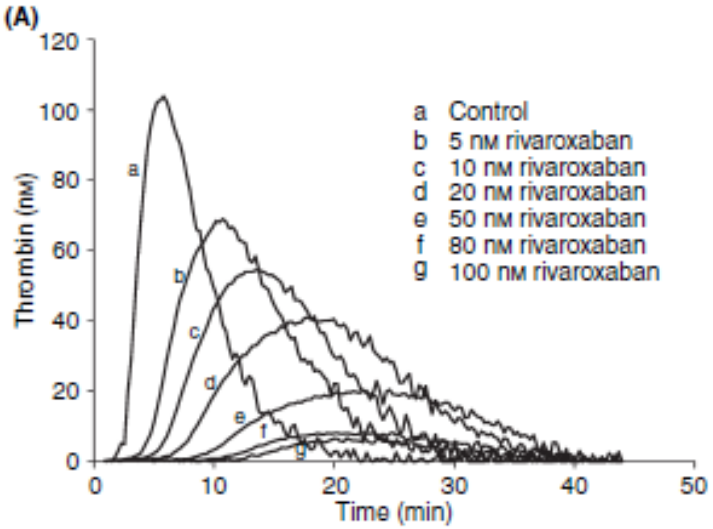
- **Tiempo de latencia** (lag time; LT)

- **Tiempo hasta el pico (time to peak; TTP)**
- **Indice de velocidad de la fase de propagación** (nM/s y calculado mediante la fórmula Pico/TTP-LT)

Test generación trombina



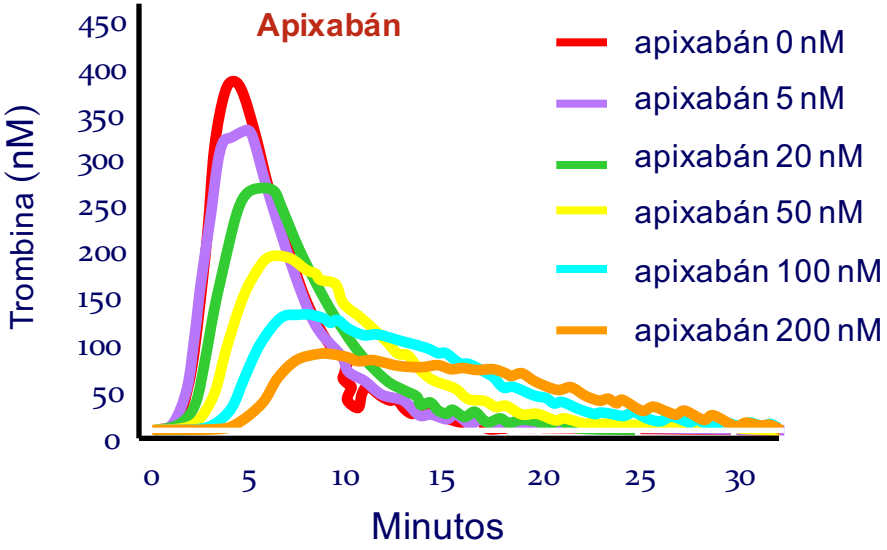
Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107:985-997

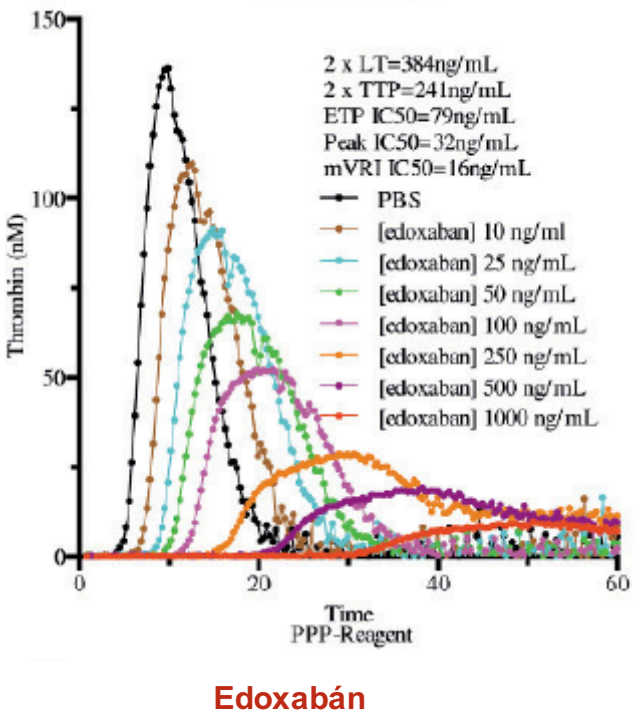


Gerotziafas G et al. J Thromb Haemost 2007; 5:886-888

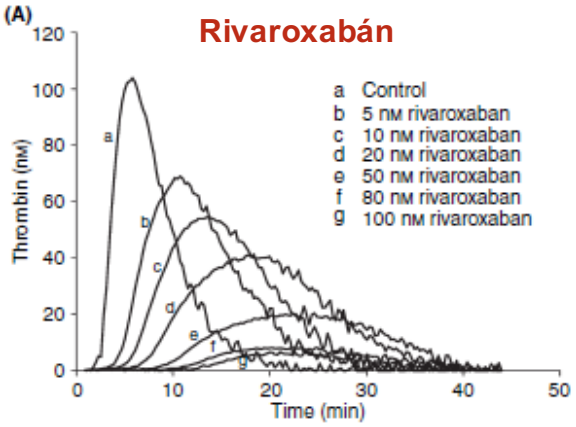
Efecto TGT	Dabigatrán	Anti-Xa
Lag time/TTP	↑	↑
ETP	↓ (≈15%)	↓ (≈15%)
Pico	≈	↓
Dependencia concentración	+++	+++

Test generación trombina- Anti-Xa





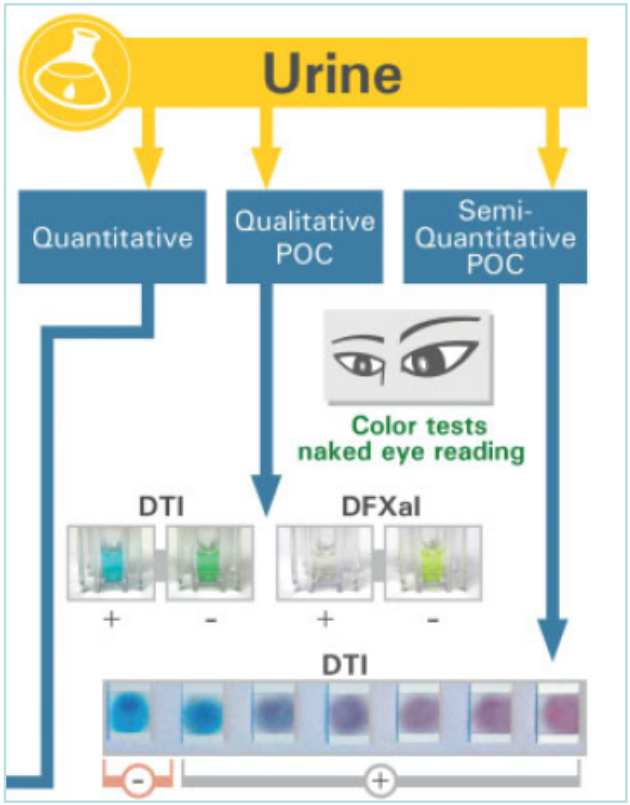
Edoxabán



Pruebas especiales

Test	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
AT (anti-IIa)	↑ (≈10-25%)	=	=	=
AT (anti-Xa)	=	↑ (≈ 20%)	↑ (25≈ %)*	↑ (10≈ %)*
Prot. C cromogénica	=	=	=	↑ (25≈ %)*
Prot. C coagulométrica	↑ (≈10%)	↑ (≈ 25%)	=↑ (≈20%) *	=↑
Prot. S inmunoensayo	=	=	=	=
Prot. S coagulométrica	↑ (≈ 25%)	↑ (≈ 25%)	↑ (25≈ %)*	↑ (30≈ %)**
Prot. S libre	=	=	=	=
APCR (basada TTPA)	↑	↑	=↑***	↑
APCR (Activación protrombinasa)	↑	↑ =	=	↑ =
A. lúpico	Falso ++	Falso ++	Falso -	Falso ++
Factores	↓ (VIII/IX/XI)	↓ (VIII/IX/XI)	↓ (VIII/IX/XII)	↓ (IX/VII)
Screening inhibidor	Falso +	Falso +	Falso +	Falso +

"Point of care"



Neg. → **No ingesta 1-24 h previas**

Pos. → **T. Cuantitativa (suero)**

Harenberg J, et al. Sem Thromb Haemost 2015; 41: 228-236

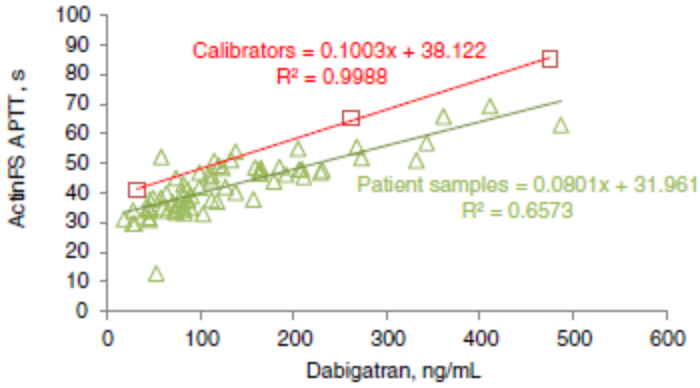
	Dabigatran (n = 484)		Rivaroxaban (n = 457)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Sensitivity	100	99–100	96	94–98
Specificity	99	98–100	98	96–99
Accuracy	99	99–100	97	96–98
PPV	99	98–100	98	97–99
NPV	100	99–100	96	94–98

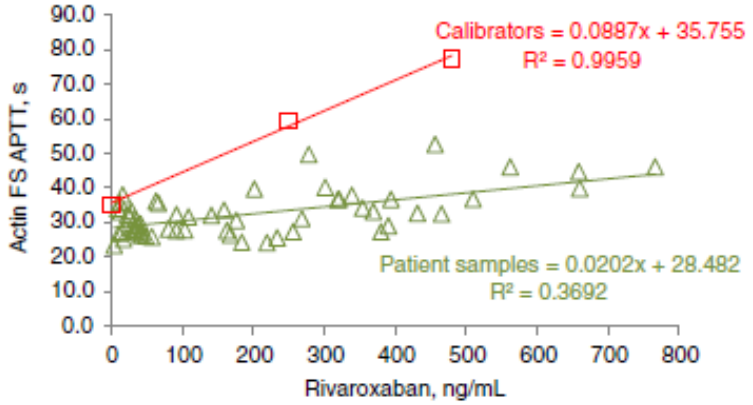
Dabigatrán
Rivaroxabán
Apixabán
Edoxabán

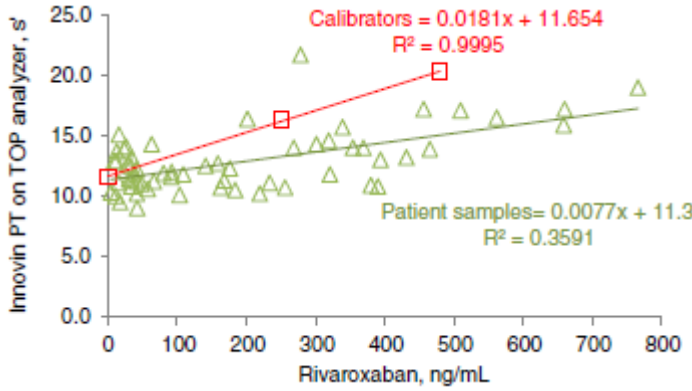
¿Dabigatrán?
Rivaroxabán
¿Apixabán?
¿Edoxabán?

Dabigatrán
Rivaroxabán
Apixabán
Edoxabán

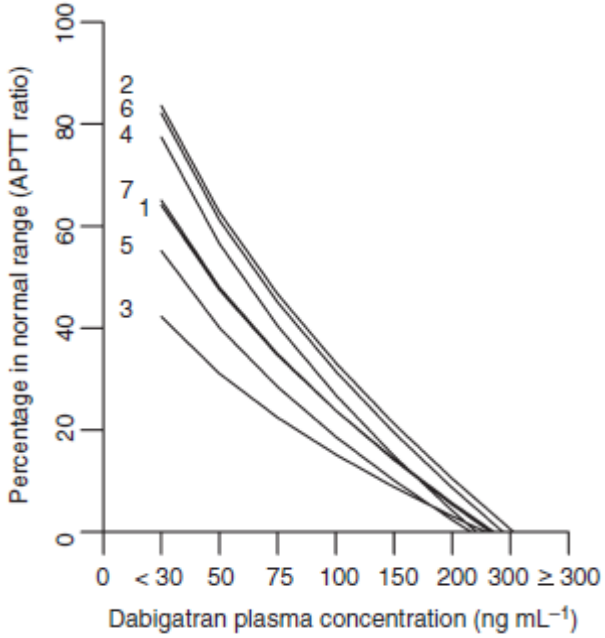
¿Si no tenemos tests específicos?

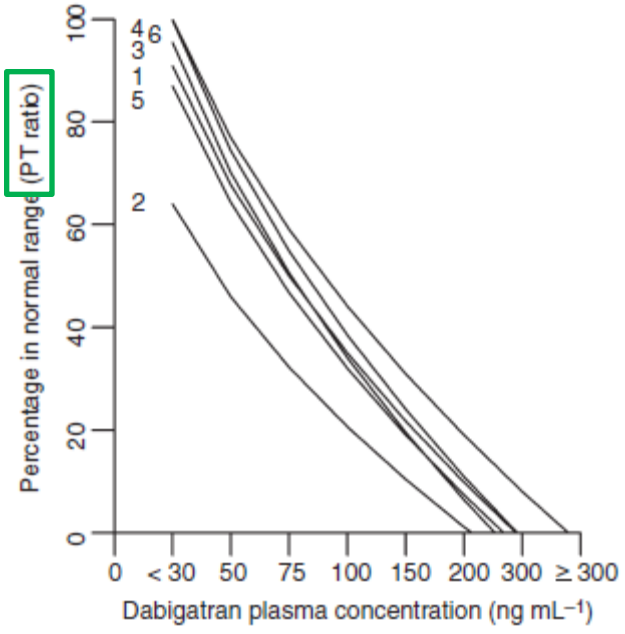






¿Tiempos normales= No efecto anticoagulante?



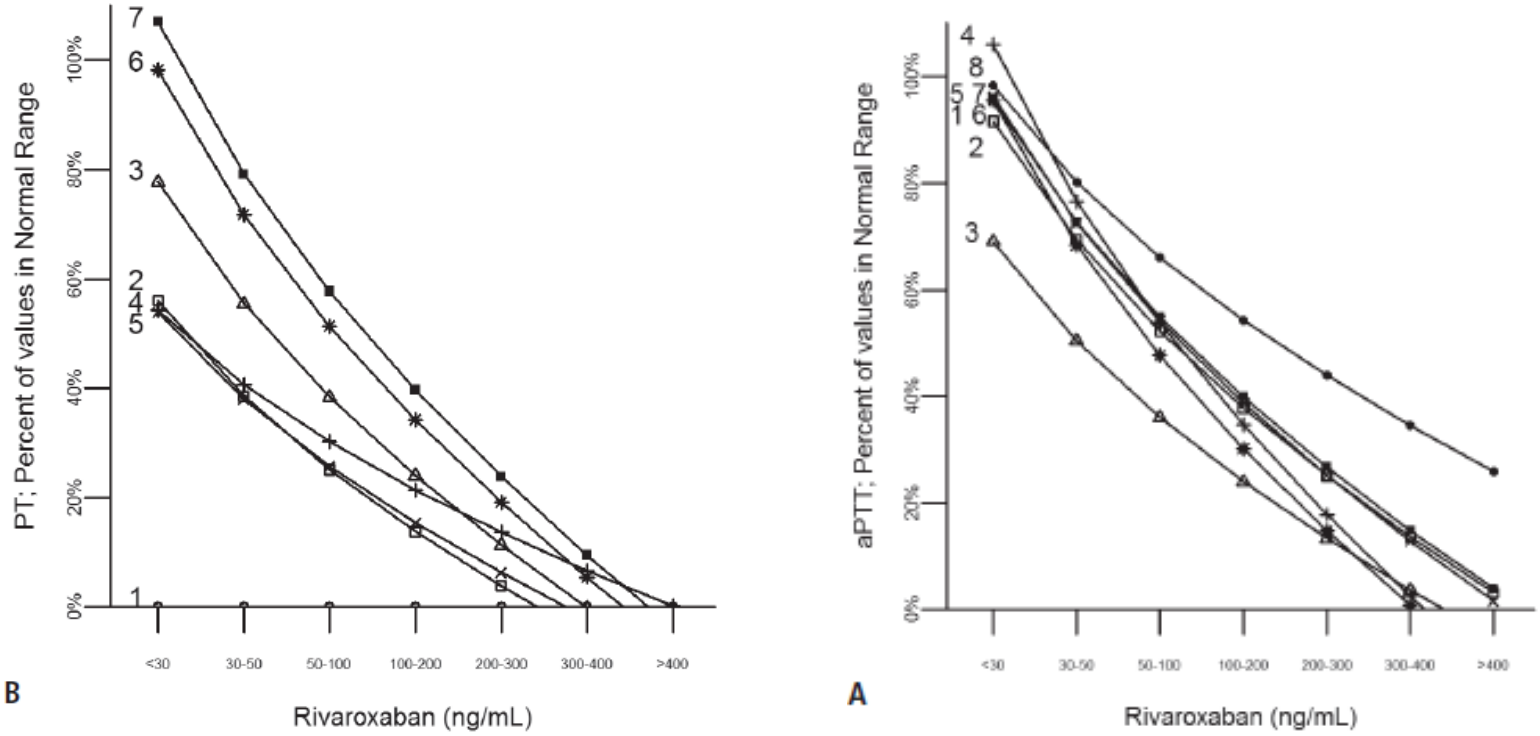


Rango terapéutico dabigatrán 27-411 ng/mL

Hawes EM et al. J Thromb Haemost 2013, 11:1493-1502

¿Tiempos normales= No efecto anticoagulante?

Francart SJ et al. Thromb Haemost 2014; 111:1133-1140

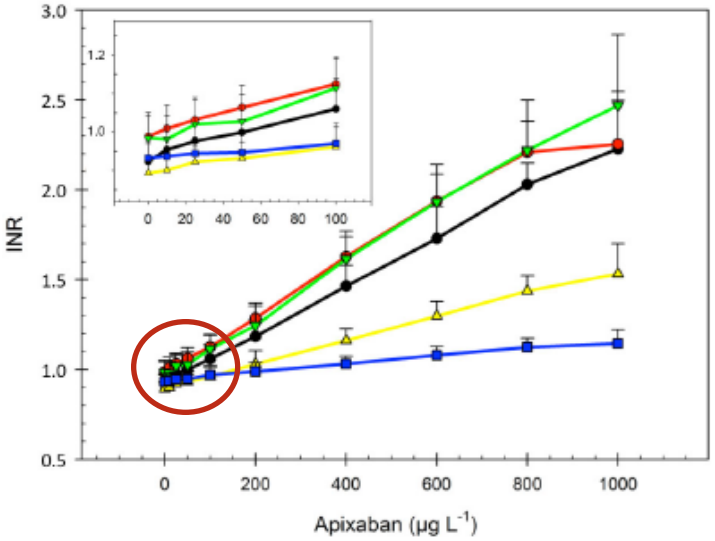


Rango terapéutico 9-660 ng/mL

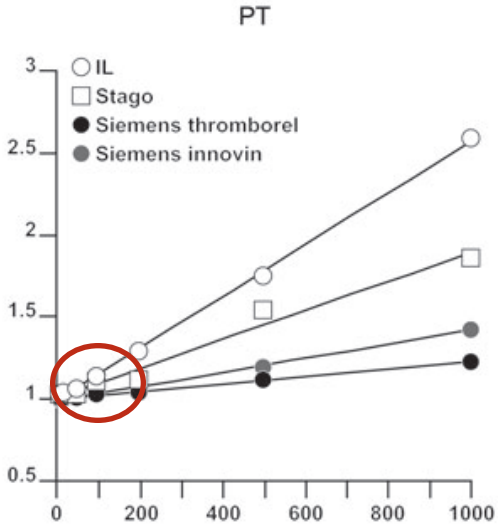
32% dentro rango terapéutico TP Normal
59% (41-93%) valle TP normal
4% (0-15%) pico TP normal

47% dentro rango terapéutico TTPA Normal
78-89% valle TTPA normal
87% pico TTPA normal

¿Tiempos normales = No efecto anticoagulante?



Hillarp A et al. J Thromb Haemost 2014; 12: 1545-1553



*Tripodi A et al. Clin Chem Lab Med 2014*****

Cuestiones no resueltas

- No rango terapéutico
- No clara correlación niveles del fármaco y riesgo hemorrágico/trombótico
- Niveles residuales “seguros” antes cirugía no establecidos
- Necesidad medida niveles antes cirugía programada alto riesgo
- Niveles máximos neutralización en sangrado grave riesgo vital
- Manejo de tratamiento fibrinolítico

Relación niveles- consecuencia clínica

	Hemorragia grave	Cualquier hemorragia	No hemorrag	Ictus/ Embolismo	No ictus/ Embolismo
gMediana	113	86.9	72.8	76.6	76.5
gCV, %	79.8	81.4	84	84.1	83.9
Mediana	**116**	**88.2**	**75.3**	**80.6**	**78.3**
P10	46.7	35.7	30.7	26.4	32.1
P90	269	211	175	185	186

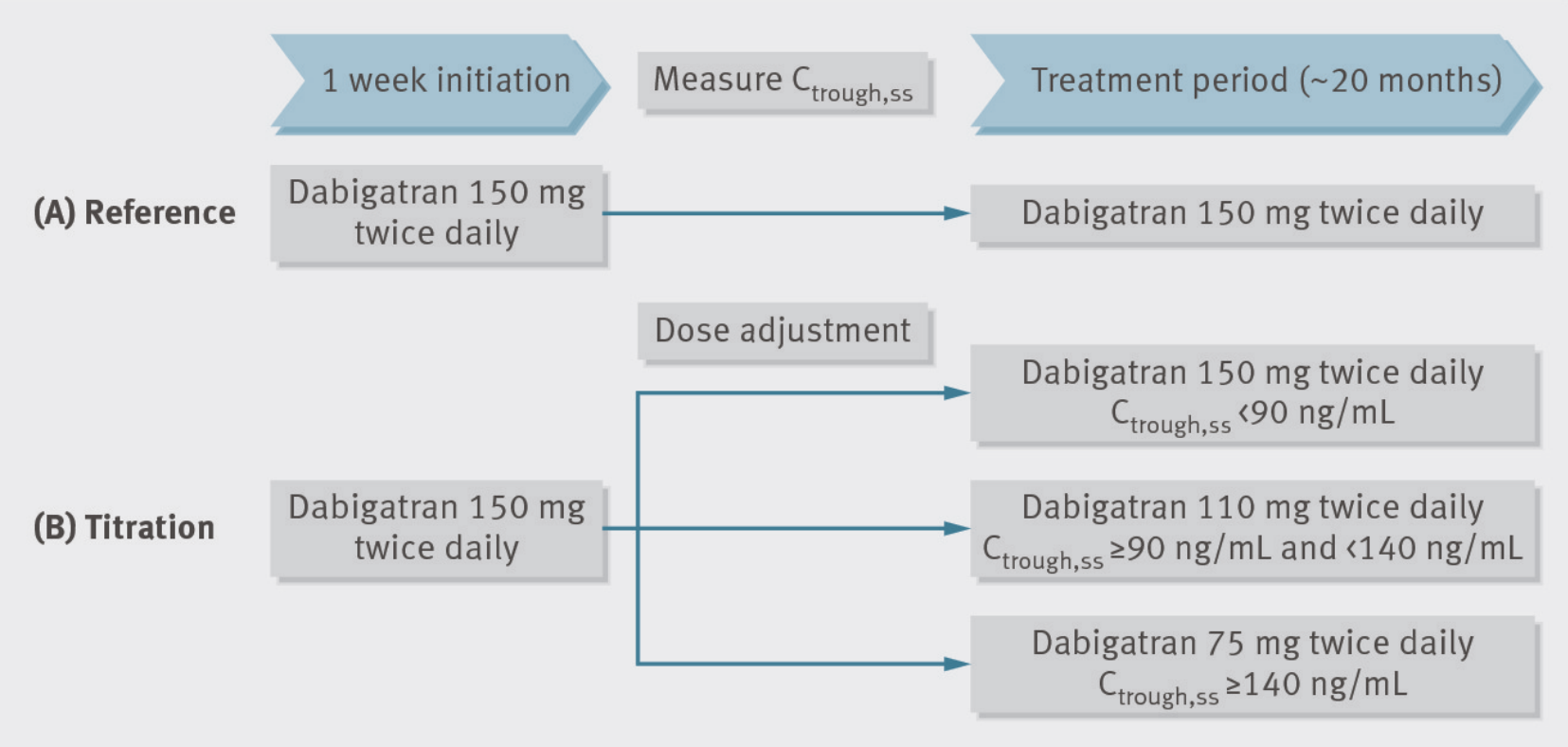
Concentraciones valle de dabigatrán (ng/mL) según episodios ocurridos

Reilly PA et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:321-328

Monitorización "esporádica": ¿podría existir alguna indicación en potencia?

- Pacientes con factores riesgo hemorrágico/trombótico
- Determinación niveles 3-4 veces al año
- Ajustes de dosis
- Niveles de fármaco en valores extremos del rango

Monitorización dabigatrán

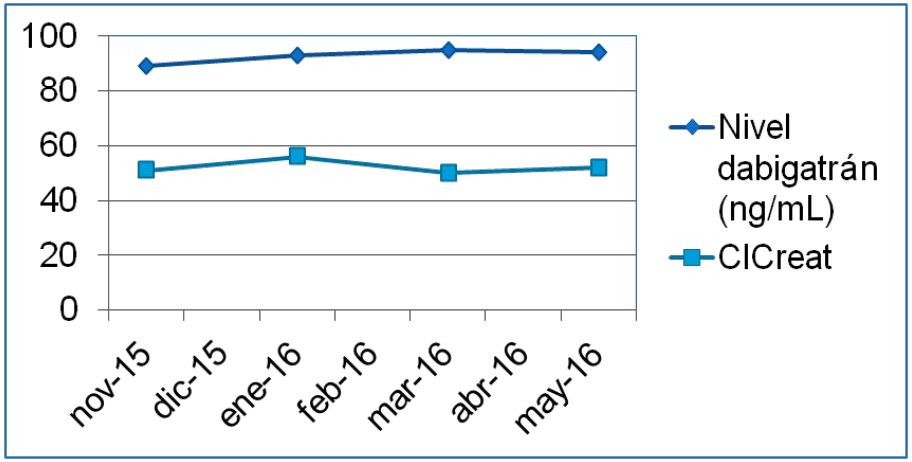


Propuesta de Boeringher

Cohen D. BMJ 2014; 349: g4670

Monitorización “esporádica”: ¿podría existir alguna indicación en potencia?

83 años
ACxFA
Anti-vitamina K
Ictus isquémico; INR 2.6



Relación niveles- consecuencia clínica

	HD edoxaban vs warfarin			LD edoxaban vs warfarin		
	No dose reduction, HR (95% CI)	Dose reduced, HR (95% CI)	$p_{interaction}$	No dose reduction, HR (95% CI)	Dose reduced, HR (95% CI)	$p_{interaction}$
Stroke or SEE	0·78 (0·61–0·99)	0·81 (0·58–1·13)	0·85	1·07 (0·86–1·34)	1·07 (0·79–1·46)	0·99
Ischaemic stroke	0·94 (0·70–1·24)	0·96 (0·63–1·46)	0·91	1·43 (1·11–1·85)	1·79 (1·25–2·58)	0·32
All-cause mortality	0·94 (0·76–1·17)	0·85 (0·62–1·17)	0·59	0·79 (0·63–0·99)	0·94 (0·69–1·28)	0·37
Major bleed	0·88 (0·76–1·03)	0·63 (0·50–0·81)	0·023	0·55 (0·46–0·65)	0·31 (0·23–0·42)	0·002
Fatal bleed	0·61 (0·35–1·07)	0·46 (0·23–0·92)	0·54	0·51 (0·28–0·91)	0·15 (0·05–0·43)	0·044
ICH	0·47 (0·32–0·68)	0·46 (0·27–0·78)	0·94	0·40 (0·27–0·60)	0·11 (0·04–0·28)	0·011
GI bleed	1·32 (1·06–1·65)	1·00 (0·67–1·47)	0·21	0·70 (0·54–0·91)	0·57 (0·36–0·89)	0·43

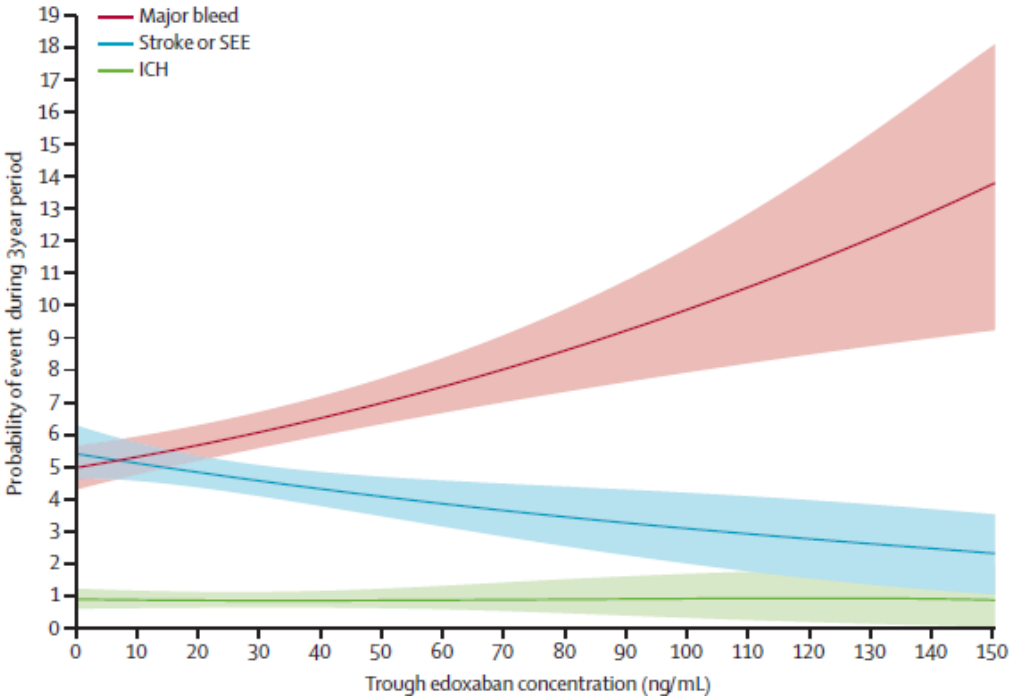
HD=higher dose. LD=low dose. HR=hazard ratio. SEE=systemic embolic event. ICH=intracranial haemorrhage. GI=gastrointestinal.

Reducción dosis 50%

- **ClCreat 30-50 mL/min (60%)**
- **Peso ≤ 60 kg (31%)**
- **Interacción potente gp-P (9%)**

ENGAGE AF-TIMI 48. Ruff CT et al. Lancet 2015 ;385: 2288-2295

Relación niveles- consecuencia clínica



	[Edoxabán]
Recurr. trombótica	<10-20 ng/ml*
Riesgo hemorragia	>140 ng/mL*

Edoxabán 60 mg **C. valle*

ENGAGE AF-TIMI 48. Ruff CT et al. Lancet 2015 ;385: 2288-2295

Niveles de ACOD
¿Cuál es el rango de normalidad?

Acúmulo fármaco

Dabigatrán	Cvalle>200 ng/mL (dosis terapéutica)	TTPA >80 seg. *(Guía Australia)* TTPA 49-63 seg TTPA r 1.74-2.06 *Douxfils J et al. Thromb Haemost 2012; 107: 985-987*
Rivaroxabán	>200 ng/mL ≥12 h toma *Lindhoff-Last E et al. Ann Med 2013; 45: 423-429*	
Edoxabán	60 mg Cvalle >140 mg/mL 30 mg Cvalle>100 ng/ml	

¿Cuáles son los valores hemostáticos?

10 h

Mujer 82 años
ACxFA

Cirugía Urgente

Creat 1.08 ClCreat 51
TP 16.8" TPr 1.28 INR 1.4
TTPA 49.2" TTPAr 1.5
Niveles Db* 174 ng/mL

Cirugía Urgente (Eventración)

¿Neutralización?

** ECA II. Stago*

Stago

En el corazón de la hemostasia

Stago