Bleeding news

Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage

Michelle Lipski, Stacy Pasciolla, Kevin Wojcik, Brian Jankowitz, Lauren A Igneri

J Thromb Thrombolysis. 2023 Apr;55(3):519-526. doi: 10.1007/s11239-022-02752-z.

Four-factor prothrombin complex concentrate for the treatment of oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a meta-analysis of fixed versus variable dosing

Thita Chiasakul, Mark Crowther, Adam Cuker

Res Pract Thromb Haemost. 2023 Mar 10;7(2):100-107. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100107

Autora del comentario: *Dra. Raquel Ferrandis Comes.* *Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Miembro del grupo de trabajo SEDAR-COVID.*

El manejo urgente de los fármacos anticoagulantes directos antiXa (xabanes) sigue siendo un tema controvertido dada la falta de un reversor específico aprobado en nuestro medio, dado que sigue sin estar disponible el andexanet alfa, aprobado por la FDA en mayo de 2018, en base al estudio ANNEXA-A. El andexanet alfa, a diferencia del idarucizumab (reversor del dabigatrán), es un factor Xa modificado y elimina el fármaco por un mecanismo competitivo, consiguiendo según diferentes autores una eficacia hemostática cercana al 80%.

En este contexto, los autores de nuestro primer artículo presentan un estudio restrospectivo sobre 70 pacientes con hemorragia intracerebral, 47 de ellos tratados con complejo protrombínico de 4 factores (CCP-4F) y 23 con andexanet alfa. La valoración de la eficacia hemostática se definió según el aumento del hematoma en el TC de control a las 12 horas como excelente si era menor del 20% y buena entre el 20 y el 35%. Siguiendo este criterio, ambos grupos alcanzaron una eficacia hemostática excelente o buena en el 70% de los casos, similar a lo descrito en la literatura. Tampoco observaron diferencias en los objetivos secundarios planteados como eficacia (necesidad de reintervención, uso de otros hemostáticos, escalas pronósticas o de recuperación neurológica). Cabe destacar que los eventos trombóticos registrados, también sin alcanzar la significancia estadística, fue superior en el grupo de andexanet (22%) frente al grupo de CCP-4F (17%).

Así, en nuestro medio, el manejo urgente del sangrado en el paciente anticoagulado con xabanes se basa en el aporte de hemostáticos, como el CCP-4F. Ahora bien, las dosis inicialmente recomendada en las principales guías era de 50 UI/kg, cifra que, parece, progresivamente va descendiendo, aunque sigue sin estar establecida.

Bleeding news

El segundo artículo que queremos comentar este mes aporta una revisión sistemática de la literatura, incluyendo 25 estudios con algo más de 1700 pacientes. Estos estudios se agrupan según se hayan utilizado dosis de CCP-4F variables (como media, 38 UI/kg) o fijas (como media, 27 UI/kg). Aunque los criterios que valoran la eficacia hemostática difieren, el metanálisis muestra de forma global que se consigue la eficacia hemostática en el 74-79% de los casos. Así mismo, los eventos trombóticos registrados fueron de media del 4 y 3%.

Destaca de este estudio que las dosis utilizadas siguiendo una estrategia basada en el peso son mayores y mucho más variable que cuando siguen una dosis fija. Sin embargo, en un análisis de regresión logística de los datos, no se observa beneficio con este aumento de dosis. Estos resultados son superponibles a los ya descritos para la reversión de los AVK con CCP-4F.

Con todo ello, y aún con importante falta de evidencia, el uso de CCP-4F a dosis de 25-30 UI/kg, como hemostático en el paciente sangrante anticoagulado con xabanes podría ser eficaz y seguro.

Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial

Pierre Bouzat, Jonathan Charbit, Paer-Selim Abback, Delphine Huet-Garrigue, Nathalie Delhaye, Marc Leone, Guillaume Marcotte, Jean-Stéphane David, Albrice Levrat, Karim Asehnoune, Julien Pottecher, Jacques Duranteau, Elie Courvalin, Anais Adolle, Dimitri Sourd, Jean-Luc Bosson, Bruno Riou, Tobias Gauss, Jean-François Payen; PROCOAG Study Group

JAMA. 2023 Apr 25;329(16):1367-1375. doi: 10.1001/jama.2023.4080.

Autora del comentario: *Dra. Pilar Marcos.* *Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.*

Introducción

El tratamiento de la hemorragia masiva en trauma sigue siendo un reto y su mortalidad elevada a pesar de estrategias como el uso de ácido tranexámico (TXA), la reducción de la resucitación con volumen y altas ratios transfusionales. Los protocolos de transfusión masiva difieren entre los hospitales en función de sus posibilidades. Así, unos utilizan ratios fijas transfusionales, otros guían la transfusión en función de los test viscoelásticos (TVE) y, otros mezclan ambas estrategias. *De todas maneras, ninguna estrategia ha demostrado ser superior a otra y, en parte es debido a la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en esta situación y de cómo se definen conceptos. Por ejemplo, ¿Cuándo decimos que un paciente está en riesgo de presentar una hemorragia masiva (HM)?, ¿Qué es una HM?, ¿Qué es una transfusión masiva (TM)?, ¿Cómo definimos la coagulopatía aguda del traumático?*

Últimamente, se han publicado estudios observacionales donde objetivan que la administración de plasma fresco congelado (PFC) junto con concentrado de complejo protrombínico de 4 factores (4F-CCC) podría disminuir la mortalidad del paciente traumático debida a hemorragia, sin incrementar los eventos trombóticos. De ahí este ECA que comentamos.

MATERIAL Y MÉTODOS del ECA comentado

Estudio de superioridad, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo realizado en 12 trauma-centers de Francia (29 diciembre 2017 – 4 agosto 2021). La aleatorización se realizó dentro de la 1^{era} hora de ingreso. *Parece un planteamiento correcto y muy ambicioso.*

Criterios inclusión: Pacientes ≥ 18 años, en riesgo de HM dentro de la 1^{era} hora del trauma.

Bleeding news

Definición de riesgo de HM: Transfusión de ≥ 1 concentrado de hematíes (CH) dentro de 1^{era} hora del trauma + evaluación de consumo de sangre (ABC) ≥ 2, o una evaluación del médico responsable de riesgo de TM. *Aquí ya tenemos el 1er problema metodológico dónde la definición de TM puede ser muy subjetiva al incluir la evaluación clínica.*

Definición de TM: Administración de ≥ 3 CH en la 1^{era} hora del trauma o de ≥ 10 CH dentro de las 1^{eras} 24 horas del trauma. *Segundo problema, ya que se aleatoriza en la 1^{era} hora y la segunda parte de la definición evalúa la TM dentro de las 1eras 24 horas.*

Definición de coagulopatía aguda: un TPr >1,2 y, grave cuando TPr >1,5.

Resucitación realizada: Según las guías europeas de resucitación del trauma: Terapia restrictiva en fluidos, altas ratios transfusionales (1:1 o 2:1), TXA 1+1 g dentro de las 3 1^{eras} horas, fibrinógeno en caso de valores <1,5 g/L o deficiencia funcional según TVE y, plaquetas para conseguir valores > 50x10^9/L. *Aquí tenemos el 3er problema metodológico al mezclar tratamiento guiado por ROTEM con coagulación convencional.*

Hipótesis: La administración de 4F-CCC reduce la administración de productos sanguíneos dentro de las 1^{eras} 24 horas después del trauma.

Objetivos del estudio:

Principal: Diferencia entre el número total de productos sanguíneos (CH, PFC y plaquetas) administrados durante las 1^{eras} 24 horas en el grupo tratamiento y placebo.

Secundarios: Tiempo en alcanzar un TPr <1,5, mortalidades a 24 horas y 28 días, días de ingreso fuera de UCI, días sin VM, eventos trombóticos a los 28 días, entre otros.

Intervención:

Grupo tratamiento: 25 UI factor IX / Kg (1 mL//Kg). Dosis en rango recomendado (20-35 UI/Kg).

Grupo placebo: 1 mL/Kg de solución salina al 0,9%.

Se calculó apropiadamente un tamaño muestral de 350 pacientes entre los dos grupos.

Análisis estadístico y Resultados:

El **objetivo principal** es el cálculo absoluto de la diferencia de productos sanguíneos (U-Mann-Whitney) sin tener en cuenta aquellas variables que podrían haber sido confundidoras. En la tabla 1 del artículo se muestra cómo los grupos tratamiento y control no son comparables, ya que la proporción de pacientes que recibieron TXA y la cantidad de fibrinógeno administrada fueron

significativamente mayores en el grupo placebo. Los autores no obtuvieron diferencias significativas en el número absoluto de productos sanguíneos administrados, sin tener en cuenta esta importante diferencia entre grupos. *Por lo tanto, ¿hubiera conseguido reducir el número de productos sanguíneos recibidos la administración de 4F-CCC si el grupo control no hubiera recibido significativamente más TXA y fibrinógeno?*

Dentro de los **objetivos secundarios,** los autores hacen mucho énfasis en el tiempo que se tarda en normalizar el TPr en ambos grupos y, aquí sí que utilizan un análisis de regresión multivariante, sin encontrar superioridad en el grupo 4F-CCC. *Pero en el análisis no incluyen si se ha utilizado TVE o coagulación convencional para guiar la transfusión y, se debería haber tenido en cuenta.*

También se analiza el **perfil de seguridad** del tratamiento con 4F-CC mediante un análisis bivariante. Los resultados obtenidos son que el grupo tratado con 4F-CCC presenta significativamente más eventos trombóticos que el placebo y, eso que el placebo recibió mayor dosis de TXA y fibrinógeno

Conclusiones

Los autores concluyen que la administración de 4F-CCF no reduce el número de productos sanguíneos transfundidos, no reduce el tiempo en que se tarda en normalizar el TPr y aumenta los eventos trombóticos, todo dentro de las 1^{eras} 24 horas del trauma.

Con lo comentado anteriormente:

- *No podemos demostrar que el 4F-CCC no reduzca el número de productos sanguíneos transfundidos, ya que deberíamos considerar que el grupo control recibe más TXA y fibrinógeno.*
- *Tampoco podemos decir que la administración de 4F-CCC no reduce el tiempo en que se tarda en normalizar el TPr, ya que el ECA incluye unos pacientes cuyo tratamiento de la coagulopatía ha sido guiado por TVE y otros por coagulación convencional y, esto no se ha tenido en cuenta.*
- *Podemos "intuir" que la administración de 4F-CCC incrementa los eventos trombóticos, ya que, en el ECA, significativamente lo hace a pesar de que el grupo tratado con 4F-CCC recibe menos TXA y fibrinógeno, pero se deberían hacer ECAs dirigidos al respecto.*
- *Por lo tanto, no creo que este estudio pueda desaconsejar tan tajantemente el uso de 4F-CCC en el trauma con riesgo de TM.*
- *Con lo que cuesta realizar este tipo de ECAs, las definiciones y criterios de inclusión deberían ser más restrictivos y, el análisis considerar los factores de confusión. No siempre se consigue eliminar la confusión con la aleatorización, tal y como se demuestra en este estudio.*

Bleeding news

Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery for the treatment of coagulopathic bleeding

Katia Hayes, Malindra C Fernando, Vanessa Jordan

Cochrane Database Syst Rev. 2022 Nov 21;11(11):CD013551. doi: 10.1002/14651858.CD013551.pub2.

Autora del comentario: *Dra. Sonia María Veiras.* *Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Jefe de Sección en el servicio de Anestesia y Reanimación. Provincia de A Coruña*

La coagulopatía asociada a Cirugía Cardiaca se relaciona a una considerable transfusión de productos sanguíneos y a una elevada morbimortalidad.

Esta revisión incluye 18 estudios (4993 pacientes). Dos ensayos clínicos randomizados (151 participantes) y 16 estudios no randomizados, 14 de ellos retrospectivos, uno prospectivo y un reporte de casos.

La revisión establece dos comparaciones:

1- CPP versus terapia estándar

2- CPP versus FVIIr activado

Encuentran que CPP parece reducir el número de unidades de hematíes transfundidos. Este hecho está soportado por una evidencia de moderada calidad a partir de los ensayos randomizados y por evidencia de baja calidad a partir de estudios no randomizados.

CPP puede resultar en poca o ninguna diferencia en la incidencia de sangrado postoperatorio, en la incidencia de eventos trombóticos, en la mortalidad, en la estancia en UCI y en la incidencia de necesidad de terapia de sustitución renal en comparación con la terapia estándar con plasma fresco congelado.

CCP resulta en una mayor reducción en el total de concentrados de hematíes transfundidos si se compara con FVII recombinante activado. La calidad de esta evidencia se considera moderada.

El uso de CCP tiene poco o nulo efecto en los eventos trombóticos, mortalidad, débito por drenajes, tiempo de estancia en UCI o incidencia de terapia de depuración extrarrenal en comparación con el factor VII, siendo la evidencia de muy baja calidad

Bleeding news

Todos los estudios salvo uno se refieren a cirugía cardiaca, con participantes representativos de la población cardiaca general, pero no de la categoría de pacientes de alto riesgo, que probablemente debería ser la población objetivo.

La población pediátrica estudiada fue sometida a cirugía de procedimientos congénitos de alta complejidad y en ellos las dosis empleadas fueron superiores a las usadas en estudios de pacientes adultos sin que se evidenciase incremento en eventos trombóticos.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

CCP podrían ser una alternativa a la terapia estándar en el sangrado coagulopático post-cirugía cardiaca. Hay incertidumbre acerca de la dosis óptima y segura. El rango en adultos en los estudios revisados va desde 12 a 28 UI por kg. En población pediátrica las dosis variaron entre 25 y 57 UI por Kg .

Existe un hipotético riesgo incrementado de trombosis con el uso de CCP de 3 factores, ya que no incluyen proteínas C y S.

Los autores creen que existe poco beneficio con el uso de CCP para los pacientes de cirugía cardiaca de bajo riesgo. Aquellos sujetos sometidos a largos tiempos de circulación extracorpórea, hipotermia profunda y material protésico como el injerto aórtico son los que más beneficio pueden obtener del empleo de CCP.