

Bleeding news



A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding

Tessa Jaspers, Kimberly Shudofsky, Menno V Huisman, Karina Meijer, Nakisa Khorsand

Res Pract Thromb Haemost. 2021 May 24;5(4):e12518. doi: 10.1002/rth2.12518

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

Las últimas guías de tratamiento de la hemorragia mayor recomiendan, basándose en opinión de expertos, el **concentrado de complejo protrombínico (CCP)** para revertir la anticoagulación de los pacientes tratados con **fármacos inhibidores del factor Xa (FXaIs)** (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). La mortalidad de estos pacientes oscila entre el 7,6% - 14%, según la literatura.

En mayo 2018, se aprobó en EUA el uso de un nuevo fármaco como antídoto a los FXaIs, el **andexanet alfa**. En Europa y España se aprobó en el 2019.

Este es el primer **metaanálisis** (síntesis cuantitativa de la evidencia acumulada) publicado sobre la **efectividad y seguridad del CCP y andexanet alfa**, después de una búsqueda bibliográfica hasta Junio 2020 y con un mínimo de seguimiento de los pacientes de 14 días.

Metodológicamente, es un metaanálisis diferente al que estamos acostumbrados. Así, lo ideal es que un **metaanálisis** acumule evidencia procedente de ensayos clínicos con grupo control. Pero como no se ha realizado ningún estudio sobre este tema con grupo control, ni tampoco ninguno que compare ambos fármacos, el metaanálisis se basa en estudios observacionales, pudiendo disminuir la certeza de sus conclusiones. Además, para que los estudios sean comparables deberían medir la **gravedad de la hemorragia** y la **efectividad hemostática** mediante las mismas escalas. Sólo unos pocos estudios coinciden en utilizar la escala ISTH y la del estudio Annex-4 para respectivas finalidades. Con el objetivo de minimizar todos estos sesgos, los autores utilizan el **método MINORS** (Methodological Index for Non Randomized Studies) para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos y el **método RoBANS** (Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomized Studies) para evaluar el riesgo de sesgo. La heterogeneidad se midió de forma clásica con el estadístico I², considerándose importante si fuera >60%. Dada la ausencia de grupo control, los resultados se obtuvieron en **proporciones** utilizando el modelo de efecto aleatorio de *DerSimonian-Laird*.

El **metaanálisis incluyó 21 estudios**: 17 con CCP (3 con calidad metodológica alta y bajo sesgo), 3 con andexanet alfa (ninguno con calidad alta) y 1 con los dos fármacos (calidad moderada). La n conseguida fue de 1428 pacientes tratados con CCP y 396 con andexanet alfa.

Bleeding news



Los **resultados** obtenidos fueron:

1. Efectividad **hemostática** con **CCP**: 0,77 (IC 95%: 0,7 a 0,82), I² 64,8%
2. Efectividad **hemostática** con **andexanet alfa**: 0,83 (IC 95%: 0,79-0,87), I² 0%
3. Eventos **tromboembólicos** con **CCP**: 0,03 (IC 95%: 0,02-0,04), I² 18,7%
4. Eventos **tromboembólicos** con **andexanet alfa**: 0,11 (IC 95%: 0,04-0,18), I² 41,1%
5. Mortalidad con CCP: 13,6-63,6% con elevada I² que no permite su evaluación
6. Mortalidad con andexanet alfa: 0,15 (IC 95%: 0,11-0,18), I² 0%

Conclusiones

Este metaanálisis objetiva una efectividad hemostática similar entre CCP y andexanet alfa con una incidencia mayor de eventos tromboembólicos con andexanet alfa. Pero las limitaciones metodológicas, derivadas de los estudios existentes, dificulta una recomendación firme respecto a qué fármaco elegir para tratar el sangrado mayor en pacientes bajo los efectos de los FXaIs. Urge realizar un ensayo clínico que compare ambos fármacos.

Bleeding news



Prothrombin complex concentrate in major bleeding associated with DOACs; an updated systematic review and meta-analysis

Ioannis Milioglou, Ioannis Farmakis, Mandy Neudeker, Zeeshan Hussain, Avirup Guha, George Giannakoulas, Vassiliki Kotoula, Maria Papaioannou

J Thromb Thrombolysis. 2021 May 23. doi: 10.1007/s11239-021-02480-w.

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.*

El uso de terapias anticoagulantes está muy extendido y se calcula que en EEUU cerca de seis millones de pacientes reciben este tipo de terapia. El riesgo de sangrado grave asociado a la terapia con warfarina se estima en 1-3% por año.

Los nuevos fármacos anticoagulantes (NACOs) parecen ofrecer menor riesgo de sangrados fatales comparados con la warfarina y así lo han evidenciado los ensayos ARISTOTLE, ENGAGE y ROCKET AF. Hasta 2019 no existieron antídotos específicos para los NACOs aprobados por la FDA. Andexanet alfa fue el primero de ellos, reversor de los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxaban, apixaban). Por lo tanto, ante la ausencia de antídotos específicos, se emplearon mientras tanto (fuera de ficha técnica) otros agentes reversores principalmente indicados para antagonizar los efectos de la warfarina. Ejemplo de estos antídotos son los concentrados de complejo protrombínico compuestos de 4 factores* y se han publicado numerosos estudios prospectivos y retrospectivos sobre su empleo en la terapia de la hemorragia grave asociada al uso de anti Xa.

El primer metanálisis a este respecto fue el de Piran, demostrando eficacia hemostática en el 70% de casos y solamente un 4% de eventos tromboembólicos. El estudio ANNEXA 4 fue el primero en testar un antídoto para los inhibidores del factor Xa y demostró buenos efectos hemostáticos en el 80% de los pacientes, a un coste económico 4 veces superior al de los concentrados de complejo protrombínico.

* CCP-4F

En este trabajo de Milioglou et al. se realiza una búsqueda sistemática delimitada entre enero de 2018 y junio de 2020 acerca del uso de CCP-4F en la reversión de los antiXa.

Bleeding news



Se incluyeron 33 estudios, 29 prospectivos y 4 retrospectivos; la mayoría de ellos no tenían grupo control.

De los 2568 pacientes que incluyó esta búsqueda, la mayoría recibían tratamiento con rivaroxaban, siendo apixaban el segundo NACO más empleado. La fibrilación auricular fue la principal indicación para la terapia anticoagulante y la hemorragia intracraneal la presentación más frecuente de sangrado mayor requiriendo reversión del anticoagulante.

La eficiencia hemostática se demostró en el 79% de los casos, sin que se apreciaran diferencias entre dosis elevadas (>30 UI/kg/dosis) y dosis bajas (<30UI/kg/dosis) de CCP-4F. La mayoría de los estudios realizaron seguimiento de los pacientes hasta 30 días tras la administración de CCP-4F con incidencia de efectos adversos tromboembólicos en un 3% de los casos, nuevamente sin diferencias significativas entre dosis altas o bajas de concentrado de complejo protrombínico.

Los pacientes con hemorragia intracraneal presentaron mortalidad superior (22%) en comparación con la mortalidad acumulada (15%).

Las limitaciones que presenta este trabajo es que incluye estudios mayormente retrospectivos, no controlados y no ciegos, por lo que el riesgo de sesgo se ve incrementado. También incrementa la posibilidad de sesgo con el hecho de que la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios recibieron tratamientos adicionales prohemostáticos, como plasma, crioprecipitado o tranexámico. La mayor fortaleza es el gran tamaño muestral revisado.

En conclusión, con esta revisión se reafirman los hallazgos publicados por Piran (Blood Adv 3(2):158-167 2019).

Como opinión personal, destacar la necesidad de que se establezcan fármacos para la reversión específica de cada NACO. La dilatada experiencia de la reversión de los anticoagulantes clásicos y la posibilidad de medir (mediante INR) la adecuación de la reversión, hace que en general nos sintamos más inseguros con el manejo de los NACOs en situaciones de hemorragia grave o de cirugía urgente/emergente.

Bleeding news



Treatment of adults with intracranial hemorrhage on apixaban or rivaroxaban with prothrombin complex concentrate products

Renee Castillo, Alissa Chan, Steven Atallah, Katrina Derry, Mark Baje, Lara L Zimmermann, Ryan Martin, Leonid Groysman, Sara Stern-Nezer, Anush Minokadeh, Alan Nova, WanTing Huang, William Cang, Kendra Schomer

J Thromb Thrombolysis. 2021 Jan;51(1):151-158. doi: 10.1007/s11239-020-02154-z

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

La hemorragia intracerebral (HIC) es una de las denominadas hemorragia crítica por su localización. Cuando una HIC acontece en un paciente anticoagulado con apixaban o rivaroxabán (anticoagulantes directos anti-Xa), previo a la aprobación de andexanet alfa, se recomendaba (y se sigue recomendando) como agente hemostático el uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP) de 4 factores o en combinación con factor VII activado (CCPa, FEIBA), a dosis de 50UI/kg. Esta dosis está basada en estudios en humanos sanos y modelos animales y sigue siendo controvertida. Por ello, los autores plantean un estudio multicéntrico y retrospectivo para analizar la seguridad y eficacia del tratamiento con CPP o CPPAa.

Se incluyeron algo más de 100 pacientes durante el 2018, estudiándose 67, distribuidos en 3 grupos según habían recibido dosis ≥ 30 UI de CCP (19 pacientes), CCP < 30 UI (18 pacientes), o en un rango de 8 a 50 UI de CCPa (30 pacientes). No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia hemostática que, se consideró buena/excelente en el 87% de los pacientes tratados con CCP y en el 89% con aCCP. Asimismo, no hallaron diferencias en las necesidades transfusionales. Respecto a la eficacia, no se registró ningún evento trombótico.

Es interesante la discusión respecto a la dosis de CCP, los autores observaron que dosis "bajas" (en torno a 25UI/kg) pueden ser tan eficaces con dosis superiores. Esta observación ya ha sido hecha por otros autores, pero son necesarios ensayos clínicos controlados para poder concluir esta afirmación y uno de los datos importantes a valorar serían los niveles plasmáticos de anticoagulante al ingreso. Recientemente se ha aprobado el uso de andexanet alfa (pendiente en España), cuyo papel está por dilucidar.

Con todo ello, la HIC sigue representado una situación límite, en la que un apropiado manejo de los anticoagulantes tiene repercusiones en la morbi-mortalidad de los pacientes. Pero siguen siendo necesarios estudios más amplios.