

Bleeding news



Impact of introduction of a goal directed transfusion strategy in a patient blood management program: A single cardiac surgery centre experience

Ricardo Fiameni, Matteo Lucchelli, Chiara Novelli, Valentina Salice, Francesca Orsenigo, Mattia Gomasca, Bedrana Moro Salihovic, Federico Mondin, Giovanni Mistraletti, Ivo Beverina

Transfusión médica. Agosto 2024;34(4):257-267. doi: 10.1111/tme.13063

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.*

En este estudio retrospectivo, unicéntrico y observacional, se pone de manifiesto el beneficio de la aplicación de los fundamentos del Patient Blood Management (PBM) en un escenario tan “sangrante” como la cirugía cardíaca.

Los autores establecen dos cohortes de estudio, con un total de 4890 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea a lo largo de 11 años.

Establecen comparación entre pacientes intervenidos entre los años 2011 a 2014 (1599 pacientes) y los intervenidos entre 2015 y 2021 (3291 pacientes).

El hospital promotor del estudio inició protocolo de buena práctica clínica transfusional en 2011 pero no incorporó el uso de ROTEM® hasta 2015.

La introducción de una terapia hemostática guiada por objetivos y no empírica supone una reducción significativa en la transfusión de concentrados de hematíes y de plasma fresco congelado en el segundo grupo de pacientes. También evidencian reducción del débito por drenajes en el postquirúrgico. Sin embargo, el consumo intraoperatorio de hematíes fue significativamente superior en el segundo grupo (se atribuye a cifras preoperatorias de hemoglobina más bajas en esa cohorte).

Los autores aseveran que el mismo cirujano fue el responsable del 90% de los casos y esto supone una fortaleza importante para el estudio, dado que la técnica quirúrgica y la duración de la circulación extracorpórea influyen directamente en la probabilidad de sangrado y necesidad de reexploración.

En la tabla de resultados es manifiesto el mayor consumo de plaquetas, fibrinógeno y concentrado de complejo protrombínico en el grupo 2. En el periodo pre ROTEM, directamente el consumo de procoagulantes fue cero y se procedía de forma profiláctico-empírica a la corrección hemostática mediante el empleo de plasma.

Que la introducción de tests viscoelásticos cambia la toma de decisiones hemostáticas es un hecho y los centros que los hemos incorporado podemos apreciar un antes y un después en los consumos de procoagulantes.

Bleeding news



Es destacable que, a pesar de que con ROTEM la terapia se dirige por objetivos y por tanto es más precisa para alcanzar la normalidad coagulatoria, no se reduce significativamente la tasa de reexploraciones quirúrgicas.

Como limitaciones del estudio, destacar que es unicéntrico y retrospectivo, y los resultados pueden haberse visto influenciados por mejoras en la técnica quirúrgica y de perfusión y no únicamente por el protocolo transfusional.

Las fortalezas incluyen el período largo de estudio, el número de pacientes que incluye, el hecho de que el mismo cirujano realizase el 90% de los casos y el mantenimiento de los mismos umbrales transfusionales en los dos periodos del estudio.

Bleeding news



Safety of Fibrinogen Concentrate in Non-Trauma and Non-Obstetric Adult Patients during Perioperative Care: Systematic Review and Meta-Analysis

Manuela Gomes, Miguel Ângelo-Dias, Goncalo S. Duarte, Sara Simões Dias, Sofia Silvério Serra and Jorge Lima.

J. Clin. Med. 14 de junio de 2024;13(12):3482. 2008. Disponible en: <http://www.jcm13123482>.

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 uso de concentrado de fibrinógeno como primer factor hemostático en el paciente sangrante ha sido validado en distintos escenarios y por numerosos estudios. No obstante, la seguridad de uso, aunque se ha reportado muy pocas complicaciones en estos años de farmacovigilancia, sigue siendo motivo de controversia dada la dificultad de homogeneizar los resultados. En este punto se centra el presente metanálisis, que estudia la seguridad en pacientes adultos, excluyendo los casos de politrauma y hemorragia obstétrica, por las peculiaridades de estos pacientes, que han recibido fibrinógeno por un sangrado perioperatorio.

Para el metanálisis, de los más de 2500 artículos publicados, sólo 10 cumplían los criterios de inclusión (ensayo clínico randomizado, paciente adulto con sangrado perioperatorio, comparación de uso fibrinógeno con otro tratamiento o placebo, análisis de la seguridad como objetivo). El fibrinógeno utilizado fue en 2 casos Octapharma's Fibryga®, y en los 8 restantes CSL Behring's Haemocomplettan®/RiaSTAP®. Así, el metanálisis incluyó 1391 pacientes (702 en el grupo tratamiento y 689 en el grupo control), con una muestra por estudio entre 10 y 372 pacientes.

El principal resultado que muestra este metanálisis es una disminución de la incidencia combinada de eventos tromboembólicos en el grupo tratamiento (OR 0.65, 95% CI 0.43 to 0.98, I² = 0%), sin hallar diferencias estadísticamente significativas al estudiar los diferentes eventos por separado. Analizado según la indicación del uso de fibrinógeno (profiláctico vs terapéutico) no hallaron diferencias significativas. Respecto a la mortalidad, aunque el grupo de tratamiento mostró un ligero aumento de la supervivencia, éste no fue estadísticamente significativo, como tampoco se hallaron diferencias a este respecto en el resto de subanálisis realizados.

No obstante, para una adecuada interpretación de los resultados cabe tener presente las limitaciones que presentan tanto los diferentes estudios analizados como la realización del metanálisis per se. Tanto la definición de evento adverso, o la forma de notificación, como el alto número de factores implicados, podrían influir en el resultado.

Con todo ello, aún reconociendo los autores que son necesarios nuevos estudios de alta calidad metodológica, éste es el primer análisis de estas características y aporta observaciones importantes para la clínica diaria.

Bleeding news



Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet-α, protamine)

Elias Bekka, Evangelia Liakoni

Br J Clin Pharmacol. 2024 Jun 26. doi: 10.1111/bcp.16142. Online ahead of print.

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

En esta **bleeding news** comentamos este **artículo de revisión** sobre los fármacos disponibles para revertir la anticoagulación de pacientes que presentan una hemorragia crítica.

Farmacocinética y farmacodinamia de los anticoagulantes más frecuentemente utilizados

ANTICOAGULANTES	Factores inhibidos	Tiempo máxima concentración	Metabolismo	Vida media	Monitorización
ANTI-VITAMINA K	II, VII, IX, X		Hepático		INR
Warfarina		72-96 h		31-51 h	
Acenocumarol		1-3 h		3-11 h	
HEPARINAS			Hepático + SRE		
HNF	Xa, IIa (AT III)	minutos		0,5-2 h	rTTPa
HBPM	Fundamentalmente Xa (AT III)	3-6 h		2-7 h	No necesario Posible, Anti-Xa
ACODs					No necesario Posible, Anti-Xa
Dabigatrán	IIa	0,5-2 h	Eliminación renal inalterado	12-17 h	
Xabanes (Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán)	Xa	1-4 h	Hepático	5-15 h	

Los test viscoelásticos están siendo utilizados por algunos autores para la monitorización de la anticoagulación, aunque siempre conjuntamente con los test descritos en la anterior tabla y, sin clara evidencia.

Bleeding news

Anticoagulantes y sus antídotos

ANTÍDOTOS	ANTICOAGULANTES	Dosis ante hemorragia crítica	Reacciones adversas
VITAMINA K	Anti-Vitamina K	10 mg iv	✓ Bajo riesgo de anafilaxia ✓ Exceso de corrección del INR a dosis ↑
4-CCP	Anti-Vitamina K	INR 2-4: 25 UI/Kg iv INR 4-6: 35 UI/Kg iv INR > 6: 50 UI/Kg iv	3-8 % eventos trombóticos
	ACODs	25-50 UI/Kg iv	
IDARUCIZUMAB	Dabigatrán	2 Perfusiones de 2,5 mg cada una, iv en 10 min	4-5 % eventos trombóticos
ANDEXANET-α	Rivaroxabán, Apixabán	✓ <u>Baja dosis</u>: 400 mg (bolo), 480 mg (en 2 h) iv ✓ <u>Alta dosis</u>: 800 mg (bolo), 960 mg (en 2 h) iv	10-14% eventos trombóticos
PROTAMINA	Heparinas	✓ Debe administrarse en un mínimo de 10 min ✓ No más de 50 mg de una vez	✓ Reacciones inmunoalérgicas ✓ Incremento paradójico de la anticoagulación si dosis excesiva
	HNF	✓ Habitualmente no necesario después de STOP 3 h ✓ 1 mg de protamina neutraliza 1 mg HNF	
	HBPM	✓ 1 mg protamina neutraliza 1 mg enoxaparina (durante las 8 horas potsadministración) ✓ 1 mg protamina neutraliza 100 UI de dalterapina o nadroparina	

Para revertir la anticoagulación de los fármacos **anti-vitamina K**, nunca debemos olvidar la administración conjunta de vitamina K junto con 4-CCP.

En caso de intoxicación por **raticidas** (que contienen fármacos anti-vitamina K), se deben administrar dosis elevadas de vitamina K (25-600 mg/día iv). Incluso, podría ser necesario alargar el tratamiento durante meses, ya que el tóxico puede acumularse en el tejido adiposo.

Para revertir la anticoagulación provocada por **dabigatrán**, el idarucizumab es de primera elección. Si no se dispone de él, se podría valorar la administración de 4-CCP.

En cuanto a los eventos trombóticos evidenciados al utilizar 4-CCP parecen ser similares a los atribuibles por la enfermedad de base que indicó la anticoagulación

Para revertir la anticoagulación provocada por **rivaroxabán y apixabán** ante una hemorragia cerebral crítica, el andexanet-α sería preferible al tratamiento con 4-CCP. Cuando el artículo comentado se publicó, todavía no se habían publicado los resultados del ensayo clínico ANNEXA-I [Connolly SJ, et al; ANNEXA-I Investigators. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2024 May 16;390(19):1745-1755. doi: 10.1056/NEJMoa2313040. PMID: 38749032], que demostró la eficacia del

Bleeding news



andexanet- α en revertir la hemostática de los pacientes anticoagulados con rivaroxabán o apixabán con hemorragia cerebral.

Para revertir la anticoagulación provocada por **rivaroxabán y apixabán** ante una hemorragia crítica no cerebral, se podría valorar utilizar andexanet- α , basándose en los estudios observacionales sobre la evidencia del mundo real, ya que no existe ensayo clínico en estas situaciones clínicas.

En cuanto a los eventos trombóticos evidenciados al utilizar andexanet- α , parecen ser mayores que los esperables por la enfermedad de base que indicó la anticoagulación. Así, el ensayo clínico ANNEXA-I, reportó hasta un 10,3% de eventos trombóticos en comparación con el 5,6% del grupo tratamiento habitual, sin que implicara una mayor mortalidad, pero sí una mayor incidencia de ictus isquémico.

En **conclusión**, ante una hemorragia crítica en un paciente anticoagulado, disponemos de antídotos. Recordar que ante una sobredosis sin sangrado crítico no deben ser utilizados, por su riesgo trombótico. Los antídotos con clara evidencia científica son la **vitamina K + 4-CCP** para revertir la anticoagulación por **anti-vitamina K, idarucizumab** para revertir la anticoagulación por **dabigatrán, protamina** para revertir la anticoagulación por **HNF y, andexanet- α** para revertir la anticoagulación por **rivaroxabán o apixabán** en caso de hemorragia cerebral crítica.

Abreviaturas. 4-CCP: Concentrado de complejo protrombínico de 4 factores. HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. SRE: Sistema retículo endotelial. ACODs: Anticoagulantes orales directos.