



Bleeding news

Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial

CRASH-3 trial collaborators

Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1713-1723. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico de muy amplio uso desde hace muchos años. Es un derivado del aminoácido lisina que se desarrolló al principio de la década de los años 60, siendo inicialmente prescrito para mujeres con grandes pérdidas sanguíneas debidas a sangrados menstruales y en pacientes con trastornos sanguíneos hereditarios.

Tiene un efecto antifibrinolítico indirecto mediante la unión y el bloqueo de manera reversible y competitiva del plasminógeno, si bien también puede actuar como un inhibidor directo de la plasmina cuando se emplean dosis altas. La concentración plasmática máxima tras la inyección de 10 mg/kg se alcanza una hora después, siendo la vida media estimada de unos 80 minutos. El ácido tranexámico tiene eliminación renal, atraviesa la placenta y está presente en la leche materna pero no se han descrito efectos teratogénicos en estudios toxicológicos.

En el estudio CRASH-2 se llegó a la conclusión de que el ácido tranexámico reduce la hemorragia y la mortalidad en pacientes que han sufrido un politraumatismo y presentan una hemorragia aguda extracraneal. Dado que el sangrado intracraneal es frecuente tras una lesión cerebral traumática, el estudio que comentamos evaluó los efectos del ácido tranexámico en los pacientes con daño cerebral traumático (CRASH-3).

Se trata de un estudio muy amplio, que incluyó durante 7 años más de 12700 pacientes en alguna de las dos ramas del estudio: ácido tranexámico o placebo. Como dato muy interesante, el 72.2 % de los pacientes recibieron la medicación o el placebo en las tres primeras horas tras el traumatismo, derivando de los resultados de estudios anteriores que sugerían que el eventual beneficio de la administración del fármaco desaparecía si la administración era más tardía.



Bleeding news

En este estudio, el criterio fundamental de inclusión fue lesión cerebral traumática con puntuación de Glasgow tras las 3 primeras horas de 12 o menos, o hemorragia cerebral como hallazgo en la TAC, sin evidencia de hemorragia extracraneal. La dosis de ácido tranexámico fue, igual que el caso anterior, de 1 gramo intravenoso en bolo de unos 20 minutos seguido de una perfusión de 8 horas de otro gramo.

Si bien, como puede imaginarse, la mortalidad fue muy elevada, sobre todo en la primera semana tras el traumatismo, cabe destacar algunos hallazgos interesantes:

- En primer lugar, el beneficio de la administración de ácido tranexámico se observa si se administra de forma precoz (lo antes posible, dicen los autores), y desde luego en las tres primeras horas. En el estudio hay una figura muy interesante en la que se detalla el progresivo aumento del riesgo de fallecimiento en función del tiempo en el que se administró el fármaco, destacando que a partir de los 240 minutos hay un efecto negativo del uso de éste.
- Sin embargo, cabe destacar que en los pacientes con una puntuación de Glasgow menor a 9 (trauma craneal severo), el beneficio en la reducción de la mortalidad es prácticamente inexistente (RR=0.99) e independiente del tiempo de administración, frente al obtenido cuando el trauma cerebral es menos grave (RR=0.78 en los casos de puntuación de Glasgow entre 9 y 15).
- De forma similar, si ambas pupilas eran reactivas se observó un beneficio en la administración de tranexámico (RR=0.87) que no aparecía en el caso contrario (RR=1.03).
- En relación con las complicaciones, no son significativas en ningún caso frente a placebo, ni siquiera en los pacientes en los que se administró más tarde de las 3 horas post-traumatismo (aunque en este grupo de pacientes no sea beneficioso)

Los autores destacan, como conclusión y “mensaje a recordar” que el estudio proporciona evidencia de que el ácido tranexámico es seguro en los pacientes con traumatismo craneal severo, y que su administración en las tres primeras horas tras el mismo disminuye el porcentaje de fallecimientos.



Bleeding news

Initiation of a fixed-dose four-factor prothrombin complex concentrate protocol

Fuh L, Goldstein JN, Hayes BD

J Thromb Thrombolysis. 2019 Nov 9. doi: [10.1007/s11239-019-01984-w](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01984-w).

El artículo que comentamos trata un tema muy interesante en relación con la dosis de Concentrado de Complejo Protrombínico de cuatro factores (CCP-4) necesaria para revertir el efecto anticoagulante de los pacientes en tratamiento con warfarina (y por extensión, y en nuestro medio, en tratamiento con acenocumarol, que es el anticoagulante tipo antivitamina k más frecuentemente empleado). El interés de este estudio, que incluye 63 pacientes, plantea la idoneidad de administrar una dosis fija de 1500 U de CCP-4, independientemente del INR inicial. Evidentemente, siempre existe un INR objetivo en función del tipo de patología por la que se debe realizar la reversión de la anticoagulación, y el estudio valora la necesidad de administrar una dosis suplementaria si no se ha alcanzado el objetivo inicial.

Si hacemos una pequeña revisión histórica entenderemos la pertinencia de este trabajo, porque se ha planteado el tema desde diversas perspectivas: administración del CCP-4 con dosis en función del INR basal únicamente, del INR basal más el objetivo, del basal y el peso del paciente, o con dosis fijas. En el caso de dosis fijas se han propuesto tanto protocolos de “dosis bajas” como protocolos de “dosis intermedias”, evaluándose sobre todo el impacto en la variación del INR tras la administración de dichas dosis.

Así, se suministró la dosis fija mencionada (1500 UI de CCP-4) fuera cual fuera el INR de partida, con el objetivo de alcanzar un INR en función de la razón por la que se revertía la warfarina: para los pacientes con sangrado en el sistema nervioso central $\text{INR} \leq 1.4$ y para el resto de las indicaciones $\text{INR} < 2$. Si no se alcanzaba dicho INR-objetivo, se administraba una dosis suplementaria de CCP-4.

Entre los resultados del estudio, hay que destacar que la media de INR previa fue 2.6 y la media del INR post-administración del CCP-4 fue 1.4. La mayoría de pacientes estaban anticoagulados por una fibrilación auricular (47%) y recibieron vitamina k junto al CCP-4 (90%).



Bleeding news

La eficacia de la dosificación única se valoró según el porcentaje de pacientes que no alcanzaron dicho INR objetivo, siendo 17% este dato: 11 de 63 pacientes. De estos 11 pacientes, 7 tenían un INR supratrapéutico antes de la reversión (rango 3.1 - 22.1), con un INR post-administración entre 1.5 y 2.5.

De forma global, con el protocolo del estudio, se consiguió alcanzar un $\text{INR} \leq 1.5$ en el 78% de los casos, y un $\text{INR} < 2$ en el 92% de ellos. Con este resultado, los autores valoran el resultado del estudio como positivo, afirmando que una dosis inicial de 1500 UI de CCP-4 puede proporcionar una reversión efectiva de la warfarina (y por extensión, probablemente de los AVK en general). Sin embargo, se resalta la necesidad de monitorizar el INR post-reversión, por si fuera necesaria una segunda dosis ajustada al peso si no se alcanza el INR objetivo en cada caso. Esta sugerencia es especialmente importante en los casos en los que el INR basal sea supratrapéutico.



Bleeding news

Prothrombin Complex Concentrate before Urgent Surgery in Patients Treated with Rivaroxaban and Apixaban

Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, Salzer Gotler D, Belnick Y, Shacham-Abulafia A, Avivi I, Raanani P, Yahalom V, Nakav S, Varon D, Yussim E, Bachar GN, Spectre G

Acta Haematol. 2019 Oct 14:1-6. doi: 10.1159/000502173

Los pacientes tratados con inhibidores directos del factor Xa pueden necesitar cirugía urgente. La administración del concentrado de complejo de protrombina (PCC) en esta situación es común. Sin embargo, su uso se basa en una experiencia limitada en voluntarios sanos. El objetivo de este estudio fue caracterizar a la población que recibe PCC para la reversión del efecto anticoagulante de apixabán/rivaroxabán antes de una cirugía urgente y evaluar su eficacia y seguridad. Los autores realizaron un estudio retrospectivo en 2 hospitales terciarios. El sangrado se evaluó según los informes quirúrgicos, la caída de hemoglobina y el uso de componentes sanguíneos y/o PCC en las siguientes 48 h. Las medidas de seguridad fueron complicaciones trombóticas y mortalidad a los 30 días. En total, se analizaron 62 pacientes de $80,7 \pm 9$ años, tratados con apixabán (39.63%) o rivaroxabán (23.37%), que recibieron PCC antes de una cirugía/procedimiento urgente. La mayoría se sometió a intervenciones abdominales (61%), cirugía ortopédica (13%) o inserción transhepática de colecistostomía (10%). La presencia de sangrado durante la cirugía se informó en 3 pacientes (5%), no se necesitó PCC adicional en ningún paciente y 16 pacientes (26%) recibieron concentrados de hematíes (mediana: 1 unidad, rango: 1–5). La mortalidad a los 30 días y la tasa de trombosis fueron del 21% ($n = 13$) y del 3% ($n = 2$), respectivamente. La causa de muerte estuvo relacionada con la enfermedad primaria, más comúnmente septicemia. Ningún paciente falleció por sangrado/trombosis. En conclusión, los resultados respaldan el uso de PCC para lograr hemostasia en pacientes tratados con inhibidores de Xa antes de una cirugía urgente.



Bleeding news

Thromboelastographic profiles of healthy very low birthweight infants serially during their first month

Raffaelli G, Tripodi A, Cavallaro G, Cortesi V, Scalabrino E, Pesenti N, Artoni A, Mosca F, Ghirardello S

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019 Nov 8. pii: fetalneonatal-2019-317860.
doi: 10.1136/archdischild-2019-317860.

El objetivo del estudio fue determinar el perfil tromboelastográfico (TEG) de bebés sanos con muy bajo peso al nacer (VLBWI) desde el día del nacimiento y a intervalos establecidos durante su primer mes de vida. Se diseñó para ello un estudio observacional prospectivo con seguimiento clínico y de laboratorio ciegos. El estudio se realizó en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III (junio 2015 a junio de 2018). Se inscribieron de forma consecutiva todos los bebés con criterio de VLBWI al nacer y se realizó un seguimiento durante 30 días. Se recogió los datos del laboratorio (TEG medido en muestras de sangre recogidas con citrato, tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), fibrinógeno, hemograma) y variables clínicas al nacer, 3^o a 5^o, 10^o y 30^o día de vida. Todas aquellas muestras de sangre obtenidas por estar relacionadas con eventos agudos con un posible impacto hemostático (sepsis, sangrado, transfusión de plaquetas / plasma, ó administración de ibuprofeno / indometacina) fueron excluidas del análisis. Los autores analizaron un total de 201 VLBWI y 72 neonatos a término. Sesenta y siete de los VLBWI sanos completaron los 30 días de seguimiento. Se analizaron 541 estudios de TEG. En el día 1, los valores medios (mínimo – máximo) de TEG fueron los siguientes: tiempo de reacción (R), 8,2 min (1–21,8); cinética (K), 2,8 min (0,8–16); ángulo α , 51° (14,2–80,6); amplitud máxima (MA), 54,9 mm (23,9–76,8). Los tiempos de coagulación PT y APTT fueron 15,9 s (11,7–51,2) y 59 s (37,8–97,5), respectivamente. Los parámetros anteriores sugieren un estado de hipocoagulabilidad menor en comparación con los recién nacidos a término. En el día 30, la mediana (mínimo-máximo) R fue 5 (1–16,9), K 1 (0,8–4,1), α 74,7 (41,1–86,7) y MA 70,2 (35,8–79,7). PT y APTT fueron 12,1 (10,4–16,6) y 38,8 (29,6–51,4), respectivamente. Esos parámetros son consistentes con un fenotipo relativamente hipercoagulable en comparación con los recién nacidos a término. En conclusión, los VLBWI sanos tienen un PT y APTT prolongados, pero sus perfiles TEG sugieren un relativamente equilibrado sistema hemostático, con leve hipocoagulabilidad inicialmente (en comparación con los recién nacidos a término), evolucionando gradualmente a un fenotipo algo más procoagulante durante el primer mes.