

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Metanálisis de los fármacos reversores para la hemorragia grave asociada a anticoagulantes orales directos



Antonio Gómez-Outes, MD, PhD, MSc,<sup>a</sup> Pau Alcobilla, MD,<sup>b</sup> Gonzalo Calvo-Rojas, MD, PhD,<sup>b,c</sup>  
Ana Isabel Terleira-Fernández, MD, PhD,<sup>d,e</sup> Ma Luisa Suárez-Gea, PHARM.D, PhD,<sup>a</sup> Ramón Lecumberri, MD, PhD,<sup>f,g</sup>  
Emilio Vargas-Castrillón, MD, PhD<sup>d,e</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Se ha demostrado que los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen una relación beneficio-riesgo favorable tanto en ensayos clínicos como en datos de la práctica clínica real, pero cada año alrededor de un 2% a 3,5% de los pacientes sufren una hemorragia de carácter mayor. Muchos de estos pacientes requieren hospitalización, y puede ser precisa la administración de fármacos reversores para el control del sangrado.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue investigar los resultados clínicos asociados al uso de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores, idarucizumab o andexanet para revertir la hemorragia grave asociada al empleo de ACOD.

**MÉTODOS** Los investigadores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios del uso de fármacos reversores en el tratamiento de la hemorragia grave asociada al empleo de ACOD. Se realizó un metanálisis de las tasas de mortalidad, los eventos tromboembólicos y la eficacia hemostática, utilizando para ello un modelo de efectos aleatorios.

**RESULTADOS** Los investigadores evaluaron 60 estudios con un total de 4735 pacientes con hemorragias graves asociadas al uso de ACOD que fueron tratados con concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (n = 2688), idarucizumab (n = 1111) o andexanet (n = 936). La tasa de mortalidad fue del 17,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 15,1% a 20,4%), y fue más alta en los pacientes con hemorragias intracraneales (20,2%) que en los pacientes con hemorragias extracraneales (15,4%). La tasa de tromboembolismos fue del 4,6% (IC del 95%: 3,3% a 6,0%), y mostró un valor especialmente elevado con el uso de andexanet (10,7%; IC del 95%: 6,5% a 15,7%). La tasa de hemostasia efectiva fue del 78,5% (IC del 95%: 75,1% a 81,8%) y mostró resultados similares con independencia de cuál fuera el fármaco reversor considerado. La tasa de recidiva hemorrágica fue del 13,2% (IC del 95%: 5,5% a 23,1%) y el 78% de las recidivas hemorrágicas se produjeron después de reanudada la anticoagulación. El riesgo de muerte mostró una asociación notable y significativa con el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva (riesgo relativo: 3,63; IC del 95%: 2,56 a 5,16). Los resultados fueron robustos, con independencia del tipo de estudio o de la escala de hemostasia empleada.

**CONCLUSIONES** El riesgo de muerte tras una hemorragia grave asociada al empleo de ACOD continúa siendo significativo a pesar de la elevada tasa de hemostasia efectiva que se consigue con el uso de fármacos reversores. El hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva está intensamente correlacionado con una evolución clínica mortal. Las tasas de tromboembolismo son especialmente elevadas con el empleo de andexanet. Son necesarios ensayos clínicos comparativos. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2987-3001) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>División de Farmacología y Evaluación Clínica de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España; <sup>b</sup>Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Clinic, Barcelona, España; <sup>c</sup>Universidad de Barcelona, Barcelona, España; <sup>d</sup>Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España; <sup>e</sup>Departamento de Farmacología, Universidad Complutense, IdISSC, Madrid, España; <sup>f</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; y el <sup>g</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Aproximadamente un 1% a 2% de la población de los países occidentales recibe tratamiento de anticoagulación a largo plazo (1). Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han superado a los antagonistas de la vitamina K en cuota de mercado, y en la actualidad se prescriben a un 68% a 79% de los nuevos pacientes a los que se trata con anticoagulación en la Unión Europea y en los Estados Unidos (2,3).

A pesar de ser más seguros que los antagonistas de la vitamina K, la introducción de los ACOD se ha asociado, paradójicamente, a un aumento del número de ingresos de urgencia por complicaciones hemorrágicas en algunos países, debido probablemente al incremento en el número de pacientes candidatos a anticoagulación (4).

Los cuidados de soporte adecuados y la suspensión del tratamiento con los ACOD son esenciales para el tratamiento de estas complicaciones hemorrágicas, mientras que pueden ser necesarias otras medidas adicionales, como la administración de procoagulantes y/o antidotos específicos, para el control del sangrado (5). Se han puesto a prueba varios fármacos procoagulantes, principalmente los concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (4PCC) y otros, para el tratamiento de la hemorragia asociada al empleo de ACOD, con un éxito diverso, pero su uso puede causar eventos tromboembólicos (ET) (5). En la actualidad se dispone de dos productos específicos para revertir los efectos de los ACOD: idarucizumab y andexanet alfa (6,7). Estos dos nuevos fármacos son eficaces para neutralizar los efectos anticoagulantes del ACOD, pero en la actualidad no disponemos de ensayos comparativos que los hayan comparado con los 4PCC.

Hemos llevado a cabo una revisión sistemática y metanálisis para investigar los resultados clínicos asociados al uso de una reversión inespecífica del efecto de los ACOD mediante 4PCC con los de la reversión específica del ACOD con idarucizumab (para el dabigatrán) o con andexanet (para los inhibidores directos de FXa orales) en pacientes con una hemorragia mayor no controlada o grave.

## MÉTODOS

**PROTOCOLO Y REGISTRO.** El protocolo se registró en el *International Prospective Register of Systematic Reviews*, PROSPERO, número de registro: CRD42018100252.

**CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.** Incluimos los estudios en los que se evaluó el uso de 4PCC, idarucizumab o an-

dexanet para el tratamiento de la hemorragia grave/no controlada asociadas al empleo de ACOD (por ejemplo, hemorragia con posible peligro para la vida con signos o síntomas de compromiso hemodinámico; hemorragia mayor asociada a un descenso de la hemoglobina de  $> 2$  g/dl; o hemorragia en un área u órgano críticos). Se excluyeron las series de casos que contaban con  $< 10$  pacientes. Excluimos del análisis los subgrupos de pacientes que no recibieron ningún fármaco reversor, los de pacientes tratados con otras modalidades de reversión de la anticoagulación menos frecuentes (por ejemplo, concentrado de complejo de protrombina activado, factor VIIa recombinante, ácido tranexámico y/o vitamina K) y los de pacientes en los que la indicación para la administración del fármaco reversor no fue el tratamiento de una hemorragia mayor (véase también el apéndice 4 del suplemento).

## IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS Y OBTENCIÓN DE LOS DATOS.

Utilizamos las bases de datos Medline y CENTRAL para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica principal (entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de diciembre de 2020). Realizamos búsquedas de literatura “gris” adicional en Google Scholar, en las páginas web de los organismos de regulación farmacéutica, en los registros de ensayos clínicos y en las actas de congresos de interés (véase también el apéndice 1 del suplemento). No se aplicó ninguna limitación en cuanto al idioma. Dos investigadores evaluaron por separado los estudios para determinar su elegibilidad (A.G.-O. y A.I.T.-F.), para la extracción de los datos (A.-G.-O. y P.A.) y para evaluar el riesgo de sesgo (A.-G.-O. y G.C.-R.). Contactamos por correo electrónico con los investigadores principales para obtener información adicional o aclaraciones en caso necesario.

## CARACTERÍSTICAS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.

Se obtuvieron los siguientes datos: tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, características de los pacientes, tipo de ACOD, indicación para el uso de la anticoagulación, tipo y dosis del fármaco reversor empleado y duración de la hospitalización y del período de seguimiento.

La calidad de los estudios no aleatorizados se examinó con el empleo del *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies* (RoBANS) (8). Se evaluó la coincidencia interevaluadores con el estadígrafo kappa, utilizando el programa informático GraphPad QuickCalcs

## ABREVIATURAS

### Y ACRÓNIMOS

ACOD = anticoagulante oral directo

HIC = hemorragia intracranial

IC = intervalo de confianza

ISTH = *International Society of Thrombosis and Hemostasis*

mRS = escala de valoración de Rankin modificada

4PCC = concentrados de complejo de protrombina de 4 factores

RoBANS = *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies*

RR = riesgo relativo

TE = tromboembolismo

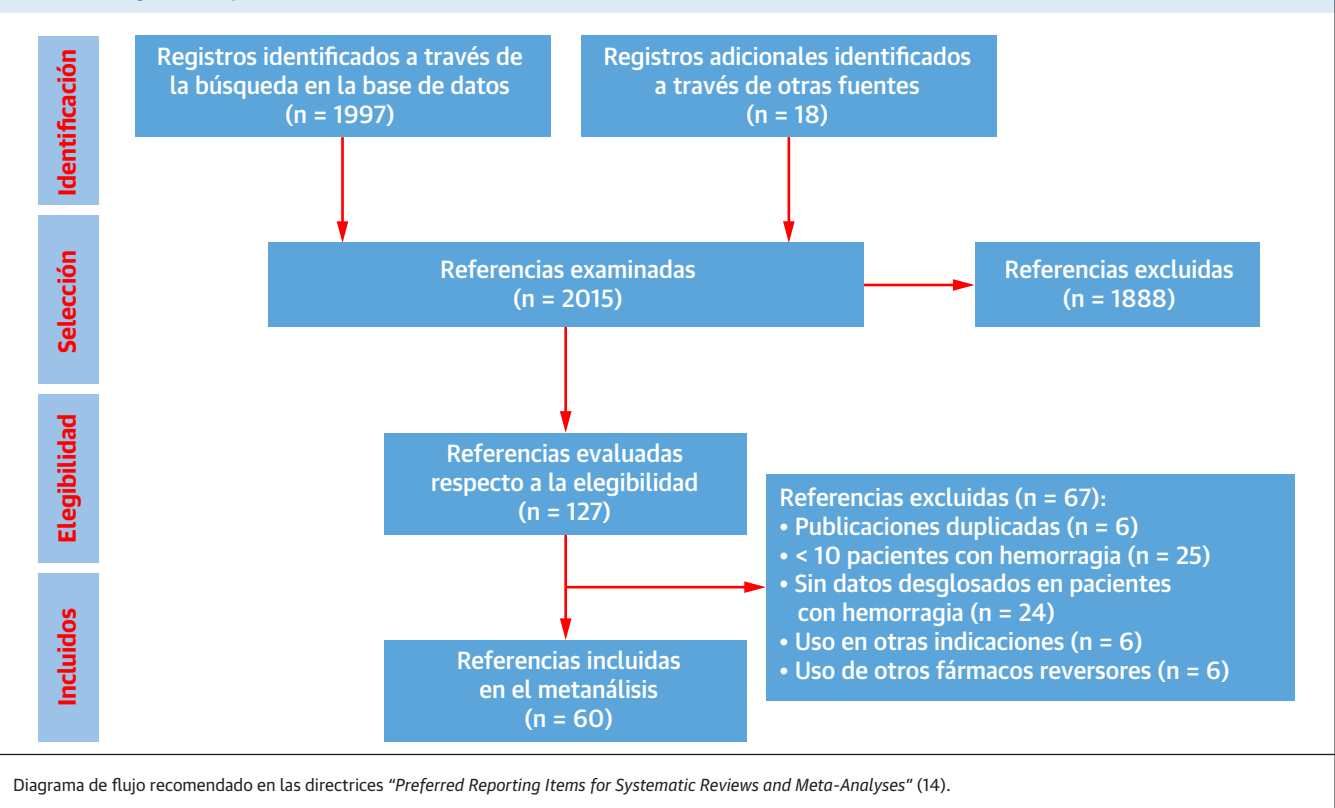
TEA = tromboembolismo arterial

TEV = tromboembolismo venoso

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 2 de febrero de 2021; original revisado recibido el 30 de marzo de 2021, aceptado el 13 de abril de 2021.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios



(9,10). En caso de discrepancia, se utilizó la puntuación peor de las 2 evaluaciones.

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN DEL RESULTADO.** El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa. Se llevó a cabo también un análisis descriptivo de las causas de muerte.

Se investigó el total de ET como criterio de valoración de la seguridad secundario. Se realizó un análisis adicional por separado del tromboembolismo venoso (TEV) y el tromboembolismo arterial (TEA).

Investigamos también la hemostasia efectiva y definimos la hemostasia "excelente/buena" con el empleo de la escala Sarode y de la escala *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors* (AN-NEXA-4) y la hemostasia efectiva como una respuesta de "sí" en la escala de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) o la evaluación por otros medios (utilizando otras escalas o mediante el juicio clínico de los investigadores) (véase en la tabla 1 del suplemento las definiciones completas) (11-13).

Se investigó, asimismo, la recidiva hemorrágica tras el control inicial del episodio de sangrado, como criterio de valoración secundario. Obtuvimos también datos sobre la discapacidad generada tras las hemorragias intracraniales (HIC) asociadas al empleo de los ACOD.

**SÍNTESIS DE LOS DATOS CUANTITATIVOS.** Esta revisión se llevó a cabo siguiendo lo establecido en las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (14). Utilizamos la población de análisis por intención de tratar y el periodo de observación más largo para el que se dispuso de datos. Se aplicó la transformación de arco-seno doble de Freeman-Tukey antes de realizar la agrupación de los datos, con objeto de estabilizar la varianza de la proporción de eventos en cada estudio (15). Realizamos también un metanálisis comparativo del riesgo relativo (RR) de muerte en los pacientes que no alcanzaron una hemostasia efectiva después de la administración del fármaco reversor, en comparación con los pacientes que sí alcanzaron una hemostasia efectiva. Utilizamos el método de efectos aleatorios en ambos metanálisis (proporciones y RR) (16). Se presentan los valores agrupados de las proporciones y del RR junto con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad se definió como un índice de Higgins  $I^2 > 50\%$  (17). Las variables cualitativas se presentaron mediante número y porcentaje, mientras que para las variables continuas se indicó la media  $\pm$  DE y el rango.

Se realizaron análisis de subgrupos según los siguientes criterios de clasificación: 1) duración del estudio; 2) fármaco reversor utilizado; 3) tipo de hemorragia;

**TABLA 1. Características de los estudios**

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Total de pacientes	Tratamientos	Tipo de estudio	Seguimiento, días	Criterio principal de efectividad	¿Definición de hemostasia?	Riesgo de sesgo (escala RoBANS)	Criterios de exclusión importantes*
Grandhi, 2015 (19)	18	4PCC	CRU	90	Progresión de la HIC en el siguiente TAC	No	Alto	No
Beynon, 2015 (20)	55	4PCC, ausencia de reversión	CRU	30	Recidiva hemorrágica	No	Alto	No
Purrucker, 2016 (21) (RASUNOA ICH)	61	4PCC, ausencia de reversión	CPM	90	Expansión del hematoma	No	Moderado	No
Yoshimura, 2017 (22) (SAMURAI-NVAF)	10	4PCC	CPM	7	Expansión del hematoma, recidiva hemorrágica	No	Moderado	No
Majeed, 2017 (23) (UPRATE)	84	4PCC	CPM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Moderado	Sí
Schenk, 2018 (24)	13	4PCC	CPU	30	Diferencia en la generación de trombina respecto a la situación inicial	No	Moderado	Sí
Tao, 2018 (25)	43	4PCC	CRU	14	Persistencia de la hemorragia a pesar de PCC	Juicio clínico	Alto	No
Schulman, 2018 (26)	66	4PCC	CPM	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Moderado	Sí
Harrison, 2018 (27)	42	4PCC	CRM	7 (duración de la hospitalización)	Expansión hemorrágica	No	Alto	No
Gerner, 2018 (28) (RETRACE II)	146	4PCC, ausencia de reversión	CRM	90	Agrandamiento del hematoma	No	Alto	No
Testa, 2018 (29) (START-SSC Events)	117	4PCC, ausencia de reversión	CPM	180	Ninguno	No	Moderado	Sí
Santibanez, 2018 (30)	212	4PCC	CRM	14	Con hemostasia efectiva	Otras†	Alto	No
Arachchillage, 2019 (31)	344	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	Otras‡	Alto	No
Smith, 2019 (32)	31	4PCC	CRU	7	Con hemostasia efectiva	Sarode	Alto	Sí
Müller, 2019 (33)	346	4PCC	CRU	5 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Zada, 2019 (34)	53	4PCC	CRU	26 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Dybdahl, 2019 (35)	62	4PCC, ausencia de reversión	CRM	6 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Frontera, 2020 (36)	46	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Alto	Sí
Lindhoff-Last, 2020 (37) (RADOA)	193	4PCC, ausencia de reversión	CPM	30	Mortalidad	No	Moderado	No
Castillo, 2020 (38)	67	4PCC, aPCC	CRM	5 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	Sí
Wilsey, 2020 (39)	99	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Panos, 2020 (40)	663	4PCC, aPCC	CRM	30	Con hemostasia efectiva	Sarode	Moderado	No
Bavalia, 2020 (41)	122	4PCC, IDARU, sin reversión	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH, Sarode	Moderado	No
Korobey, 2020 (42)	59	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	Sí
Allison, 2020 (43)	33	4PCC	CRU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	Juicio clínico	Alto	No
Zheng, 2020 (44)	24	4PCC	CRU	45	Ninguno	No	Alto	No
Lipari, 2020 (45)	119	4PCC	CRM	Duración de la hospitalización	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Reynolds, 2020 (46)	31	4PCC	CRU	7	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Highsmith, 2020 (47)	38	4PCC	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Nguyen, 2019 (48)	22	4PCC, ADX	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Johal, 2019 (49)	121	4PCC, ADX	CRU	8 (duración de la hospitalización)	Buen resultado en la GOS	No	Alto	No
Ammar, 2019 (50)	29	4PCC, ADX	CRU	Duración de la hospitalización	Estabilidad de HIC en la tomografía	No	Alto	No
Coleman, 2020 (51)	3030	4PCC, ADX, FFP, otros,§ sin reversión	CRM	5 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Barra, 2020 (52)	29	4PCC, ADX	CRU	5 para la muerte y 30 para el TE	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Pollack, 2017 (53) (RE-VERSE AD)	503	IDARU	TAC	30 y 90	Cese de la hemorragia confirmado en 24 h	Juicio clínico	Bajo	No
Brennan, 2019 (54)	23	IDARU	CRU	Duración de la hospitalización	Con hemostasia efectiva	Juicio clínico	Alto	No
Sheikh-Taha, 2019 (55)	13	IDARU	CRU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
van der Wall, 2019 (56)	88	IDARU	CRM	90	Con hemostasia efectiva	ISTH	Moderado	No
Okishige, 2019 (57)	21	IDARU	CRM	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	Cese de la hemorragia	Alto	Sí
Wheeler, 2019 (58)	80	IDARU, sin reversión	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No
Küpper, 2019 (59) (MR REPAIR)	32	IDARU	CPM	90	Ninguno	No	Alto	No

Continúa en la página siguiente

TABLA 1. Continuación

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Total de pacientes	Tratamientos	Tipo de estudio	Seguimiento, días	Criterio principal de efectividad	¿Definición de hemostasia?	Riesgo de sesgo (escala RoBANS)	Criterios de exclusión importantes*
Gendron, 2020 (60)	87	IDARU	CRM	90	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Sarmento, 2020 (61)	33	IDARU	CRU	30 para la muerte y 60 para el TE	Ninguno	No	Alto	No
Abdulrehman, 2019 (62)	25	IDARU	CRM	12 (duración de la hospitalización)	Ninguno	No	Alto	No
Singh, 2020 (63)	266	IDARU	CRM	8 para la muerte y 30 para el TE	Ninguno	No	Moderado	Sí
Yasaka, 2020 (64)	262	IDARU	CPU	28	Ninguno	No	Moderado	No
Kermer, 2020 (65)	120	IDARU	CRM	Duración de la hospitalización	Ninguno	No	Alto	No
Vene, 2020 (66)	16	IDARU	CRM	Duración de la hospitalización	Ninguno	No	Alto	No
Haastrop, 2020 (67)	46	IDARU	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Magan, 2020 (68)	37	IDARU	CRU	30 y 90	Cese de la hemorragia	Juicio clínico	Moderado	No
Lombardi, 2020 (69)	47	IDARU	CRM	30	Ninguno	No	Alto	No
Connolly, 2019 (70) (ANNEXA-4)	352	ADX	TAC	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Bajo	Sí
Stevens, 2019 (71)	13	ADX	CRU	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Giovino, 2020 (72)	39	ADX	CRU	5 para la muerte y 30 para el TE	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Brown, 2020 (73)	25	ADX	CRM	30	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Nederpelt, 2020 (74)	21	ADX	CRM	9 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Asad, 2020 (75)	14	ADX	CPU	7 (duración de la hospitalización)	Con hemostasia efectiva	ANNEXA-4	Alto	No
Girgis, 2020 (76)	11	ADX	CRU	14	Con hemostasia efectiva	ISTH	Alto	No
Vestal, 2020 (77)	19	ADX	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No
Santarelli, 2020 (78)	15	ADX	CRU	30	Ninguno	No	Alto	No

\*Criterios de exclusión que podrían afectar a las tasas de mortalidad y/o de eventos tromboembólicos: "órdenes de no reanimar", "esperanza de vida de < 3 días", "solamente medidas de confort", "pacientes con cuidados paliativos", "hemorragia intracranial con hematoma > 60 ml", escala de coma de Glasgow inicial < 7, "muerte antes de repetir la exploración de imagen", "antecedentes de trasplante o de valvulopatía grave", "antecedentes recientes de eventos tromboembólicos". Puede consultarse la lista completa de los criterios de exclusión en la tabla 2 del suplemento y en el apéndice 5 del suplemento. † Por lo que respecta a las hemorragias mayores con HIC, se alcanzaba la efectividad hemostática si el primer resultado de neuroimagen en un plazo de 24 h tras la administración de 4PCC no mostraba ningún cambio o indicaba una mejora en el volumen del hematoma. En los pacientes que presentaron cualquier otro tipo de hemorragia mayor, la efectividad hemostática se alcanzaba si la hemoglobina no disminuía en > 20% respecto a la situación inicial en un plazo de 24 h tras la administración de 4PCC. ‡ El tratamiento con 4PCC se consideró efectivo si no se producía ninguna recidiva hemorrágica en un plazo de 48 h tras la administración de 4PCC en el momento de la presentación inicial de la hemorragia mayor o el paciente no fallecía directamente como consecuencia de la hemorragia mayor. Si el paciente moría a causa de la hemorragia mayor o presentaba una recidiva del sangrado en un plazo de 48 h tras la primera administración de 4PCC, este tratamiento se consideraba ineficaz. § La categoría de "Otros" incluye lo siguiente: aPCC, PCC de 3 factores, factor VIII recombinante, ácido tranexámico y/o vitamina K.

ADX = andexanet; ANNEXA-4 = *Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding*; aPCC = concentrado de complejo de protrombina activado (FEIBA: fármaco de puenteo del factor ocho [factor eight bypassing agent]); CPM = estudio de cohorte prospectivo multicéntrico; CPU = estudio de cohorte prospectivo unicéntrico; RADOA = *Reversal Agent use in patients treated with Direct Oral Anticoagulants or vitamin K antagonists*; CRM = estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico; CRU = estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico; EC = ensayo clínico; FFP = plasma fresco congelado; GOS = *Glasgow Outcome Scale*; HIC = hemorragia intracranial; IDARU = idarucizumab; ISTH = *International Society of Thrombosis and Hemostasis*; 4PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (Beriplex, Octaplex, Kcentra); RASUNOA ICH = *Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants Intracranial Hemorrhage substudy*; RETRACE II = *German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II*; RE-VERSE AD = *REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran*; RoBANS = *Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies*; SAMURAI-NVAF = *Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement in patients with non-valvular atrial fibrillation*; START-SCC = *Survey on Anticoagulated Patients RegisTer by the Scientific and Standardization Committee (SSC) Control of Anticoagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis*; TE = tromboembolismo.

4) tipo de estudio; 5) riesgo de sesgo; 6) presencia/ausencia de criterios de exclusión importantes; 7) escala de hemostasia utilizada; y 8) patrocinio del estudio. Se utilizaron técnicas de metarregresión, así como los análisis de subgrupos antes mencionados para analizar la posible heterogeneidad de los resultados. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático OpenMetaAnalyst, versión para Windows 10 (18).

## RESULTADOS

**SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.** La búsqueda bibliográfica llevó a la identificación de 1997 artículos y 18 informes de otras fuentes, con un total de 2015 referencias (figura 1, apéndice 1 del suplemento). Un total de 1888 de

estas referencias fueron excluidas tras el examen del título y el resumen y otras 67 lo fueron tras la comprobación del artículo completo (véase en el apéndice 2 del suplemento la lista de las referencias excluidas y las causas de la exclusión).

**DISEÑO DEL ESTUDIO Y RIESGO DE SESGO.** Un total de 60 estudios cumplieron los criterios de inclusión (19-78). La mayoría de ellos fueron estudios de cohorte retrospectivos (n = 48), seguidos de los estudios de cohorte prospectivos (n = 10) y los ensayos clínicos (n = 2) (tabla 1).

Los 60 estudios incluían a un total de 8636 pacientes, de los cuales 4735 habían presentado una hemorragia grave asociada al empleo de un ACOD, que fue tratada con 4PCC (n = 2688), idarucizumab (n = 1111) o andexanet

**TABLA 2. Características de los pacientes**

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Pacientes evaluables, n*	Edad, años†	Varones, %	HIC, %	HGI, %	Otras, %	Tipo de ACOD, %	Indicación para ACOD, %
<b>4PCC</b>								
Grandhi, 2015 (19)	18	80	56	100	0	0	R, 89; A, 11	FA, 89; TEV, 6; Otras, 6
Beynon, 2015 (20)	31	78	62	100	0	0	R, 79; A, 13; D, 8	FA, 84; TEV, 15; Otras, 2
Purrucker, 2016 (21) (RASUNOA ICH)	35	76	63	100	0	0	R, 77; A, 11; D, 11	FA, 100
Yoshimura, 2017 (22) (SAMURAI-NVAF)	10	74	60	90	10	0	R, 70; A, 20; D, 10	FA, 100
Majeed, 2017 (23) (UPRATE)	84	75	57	70	15	14	R, 54; A, 46	FA, 79; TEV, 21
Schenk, 2018 (24)	13	80	62	77	8	15	R, 100	n. d.
Tao, 2018 (25)	43	74	53	37	40	23	R, 49; A, 51	FA, 77; TEV, 21; Otras, 2
Schulman, 2018 (26)	66	77	67	55	24	21	R, 56; A, 44	FA, 86; TEV, 12; Otras, 2
Harrison, 2018 (27)	14	74	43	100	0	0	n. d.	FA, 71; TEV, 18; Otras, 12
Gerner, 2018 (28) (RETRACE II)	103	77	53	100	0	0	R, 79; A, 12; D, 9	n. d.
Testa, 2018 (29) (START-SSC Events)	32	79	62	78	13	9	R, 50; A, 19; D, 31	FA, 85; TEV, 15; Otras, 0
Santibanez, 2018 (30)	36	74	55	n. d.‡	n. d.	n. d.	R, 53; A, 36; D, 11	n. d.
Arachchillage, 2019 (31)	80	76	65	58	30	13	R, 50; A, 50	FA, 83; TEV, 15; Otras, 3
Smith, 2019 (32)	31	74	74	58	3	39	R, 45; A, 55	FA, 90; TEV, 10
Müller, 2019 (33)	74	77	61	61	32	7	R, 91; A, 7; E, 1; D, 1	FA, 65; TEV, 18; Otras, 18
Zada, 2019 (34)	40	79	58	43	33	25	R, 51; A, 47; E, 2	n. d.
Dybdahl, 2019 (35)	35	79	37	100	0	0	R, 51; A, 49	FA, 89; TEV, 11
Frontera, 2020 (36)	46	79	74	70	24	7	R, 67; A, 33	FA, 96; TEV, 4
Lindhoff-Last, 2020 (37) (RADOA)	46	81	53	70	11	20	R, 48; A, 43; E, 5; D, 4	FA, 79; TEV, 6; Otras, 14
Castillo, 2020 (38)	37	80	59	100	0	0	R, 59; A, 41	FA, 86; TEV, 8; Otras, 5
Wilsey, 2020 (39)	99	72	53	59	4	37	R, 60; A, 40	FA, 71; TEV, 26; Otras, 3
Panos, 2020 (40)	514	n. d.	54	100	0	0	R, 45; A, 55	FA, 79; TEV, 17; Otras, 4
Bavalia, 2020 (41)	70	75	58	n. d.‡	n. d.	n. d.	R, 71; A, 21; E, 8	FA, 84; TEV, 12; Otras, 4
Korobey, 2020 (42)	59	79	56	100	0	0	R, 32; A, 68	FA, 60; TEV, 20; Otras, 21
Allison, 2020 (43)	33	73	45	91	3	6	R, 82; A, 18	FA, 73; TEV, 18; Otras, 9
Zheng, 2020 (44)	22	68	46	59	36	5	R, 46; A, 54	FA, 79; TEV, 21
Lipari, 2020 (45)	119	77	55	71	11	18	R, 41; A, 59	FA, 76; TEV, 16; Otras, 8
Reynolds, 2020 (46)	31	77	48	55	23	23	R, 55; A, 45	FA, 71; TEV, 19; Otras, 10
Highsmith, 2020 (47)	38	76	50	53	32	16	R, 34; A, 66	FA, 68; TEV, 32
Nguyen, 2019 (48)	22	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Johal, 2019 (49)	121	n. d.	n. d.	41	26	36	n. d.	n. d.
Ammar, 2019 (50)	29	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	FA, 79; TEV, 21
Coleman, 2020 (51)	1075	70	n. d.	22	41	37	R, 41; A, 51; E, 8	n. d.
Barra, 2020 (52)	29	71	66	100	0	0	R, 73; A, 27	FA, 73; TEV, 27
Subtotal	3135	76	56	59	21	20	R, 54; A, 43; E, 1; D, 2	FA, 79; TEV, 16; Otras, 5
<b>IDARU</b>								
Pollack, 2017 (53) (RE-VERSE AD)	301	79	57	33	46	22	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 3
Brennan, 2019 (54)	18	77	57	11	44	44	D, 100	FA, 100
Sheikh-Taha, 2019 (55)	11	79	91	55	18	27	D, 100	FA, 100
van der Wall, 2019 (56)	53	78	60	34	38	28	D, 100	FA, 98; TEV, 2
Okishige, 2019 (57)	21	73	29	0	0	100	D, 100	FA, 100
Wheeler, 2019 (58)	11	75	55	45	45	9	D, 100	FA, 92; TEV, 8
Küpper, 2019 (59) (MR REPAIR)	20	78	69	85	15	0	D, 100	FA, 100
Gendron, 2020 (60)	61	81	61	33	51	16	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 2
Sarmiento, 2020 (61)	20	n. d.	n. d.	n. d.‡	n. d.	n. d.	D, 100	n. d.
Abdulrehman, 2019 (62)	22	81	60	27	23	50	D, 100	FA, 96; Otras, 4
Singh, 2020 (63)	265	76	57	42	58	0	D, 100	n. d.
Yasaka, 2020 (64)	178	78	65	47	28	25	D, 100	n. d.
Kermer, 2020 (65)	40	77	70	100	0	0	D, 100	FA, 100
Vene, 2020 (66)	10	81	40	60	20	20	D, 100	FA, 100
Haastrop, 2020 (67)	20	76	74	50	15	35	D, 100	FA, 95; Otras, 5
Magan, 2020 (68)	14	74	93	43	21	36	D, 100	FA, 93; Otras, 7
Lombardi, 2020 (69)	30	81	57	n. d.‡	n. d.	n. d.	D, 100	n. d.
Subtotal	1095	78	60	41	40	19	D, 100	FA, 96; TEV, 2; Otras, 2

Continúa en la página siguiente



TABLA 2. Continuación

Primer autor, año (número de la referencia) (acrónimo del estudio)	Pacientes evaluables, n*	Edad, años†	Varones, %	HIC, %	HGI, %	Otras, %	Tipo de ACOD, %	Indicación para ACOD, %
ADX								
Connolly, 2019 (70) (ANEXA-4)	352	77	53	64	26	10	R, 39; A, 58; E, 3; D, 0	FA, 80; TEV, 17; Otras, 3
Stevens, 2019 (71)	13	69	54	46	0	54	R, 31; A, 69	FA, 62; TEV, 38
Giovino, 2020 (72)	39	82	62	100	0	0	R, 28; A, 69; E, 3	FA, 79; TEV, 18; Otras, 3
Brown, 2020 (73)	22	77	41	59	18	23	R, 23; A, 77	FA, 64; TEV, 36
Nederpelt, 2020 (74)	21	73	62	0	24	76	R, 33; A, 67	FA, 76; TEV, 24
Asad, 2020 (75)	14	86	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Girgis, 2020 (76)	11	n. d.	n. d.	55	0	45	n. d.	n. d.
Vestal, 2020 (77)	19	n. d.	n. d.	100	0	0	n. d.	n. d.
Santarelli, 2020 (78)	14	72	67	43	21	36	R, 67; A, 33	FA, 80; TEV, 20
Subtotal	505	77	54	65	20	14	R, 37; A, 60; E, 2	FA, 79; TEV, 19; Otras, 3
Total	4735	77	57	55	26	19	R, 36; A, 32; E, 1; D, 31	FA, 82; TEV, 14; Otras, 4

\*Los pacientes evaluables son los pacientes con una hemorragia mayor asociada al uso de un ACOD que reciben tratamiento de reversión con 4PCC, idarucizumab o andexanet. † Se utilizó la media si se disponía de ella. Se usaron los valores de la mediana tan solo cuando no se disponía de los de la media. ‡ El tipo de hemorragia (es decir, intracraneal, gastrointestinal, otros) no se especificó en la publicación.

A = apixabán; ACOD = anticoagulantes orales directos; D = dabigatrán; E = edoxabán; FA = fibrilación auricular; HGI = hemorragia gastrointestinal; MR REPAIR = Munich Registry of Reversal of Pradaxa in clinical routine; n. d. = no disponible; Otras = incluye diversas indicaciones para la anticoagulación distintas de la FA o el TEV (es decir, ictus, anticoagulante lúpico, injerto de derivación venosa, desconocido, etc.); R = rivaroxabán; TEV = tromboembolismo venoso; UPRAE = Unactivated Prothrombin complex concentrates for the Reversal of Anti-factor TEn inhibitors; otras abreviaturas como en la tabla 1.

(n = 936) (véase en el apéndice 4 del suplemento la relación de pacientes excluidos y las causas de la exclusión).

La coincidencia interevaluadores en cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios fue alta ( $\kappa = 0,81$ ; IC del 95%: 0,65 a 0,96), lo cual indicaba una coincidencia casi perfecta (véase también el apéndice 3 del suplemento). En un total de 45 estudios había un riesgo de sesgo alto, en 13 el riesgo de sesgo era moderado/poco claro, y tan solo en 2 había un riesgo de sesgo bajo (tabla 1).

En 10 estudios había criterios de exclusión que podrían haber modificado las tasas de mortalidad y/o ET (tabla 1, tabla 2 del suplemento).

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TRATAMIENTO.** Se analizó a un total de 4735 pacientes. La media de edad fue de  $77 \pm 3,5$  años (rango: 68 a 86 años), un 57% fueron varones y en un 55% el evento índice fue una HIC (tabla 2). La razón de la anticoagulación con un ACOD fue la fibrilación auricular (82%), el TEV (14%) u otras patologías (4%), y el tipo de ACOD fue rivaroxabán (36%), seguido de apixabán (32%), dabigatrán (31%) y edoxabán (1%) (tabla 2).

Se indicó el tipo de hemorragia en 4579 pacientes (96,7%): 2537 (55%) pacientes tuvieron una HIC y 2042 (45%) presentaron otros tipos de hemorragia (tabla 2).

La dosis de 4PCC fue alta (50 U/kg o  $\geq 35$  U/kg) o mayoritariamente alta (> 50% de los pacientes tratados con una dosis alta) en 15 estudios, y baja (25 U/kg o < 35 U/kg) o mayoritariamente baja (> 50% de los pacientes tratados con una dosis baja) en 14 estudios (véase la tabla 3 del suplemento). En 18 estudios realizados con idarucizumab, los pacientes recibieron una dosis fija de 5 g de idarucizumab, y 10 pacientes fueron tratados con 2 dosis o más. En 10 estudios realizados con andexanet, el 77,3% de los pacientes

recibieron la dosis baja de este fármaco (bolo de 400 mg en 15 min seguido de 4 mg/min durante 120 min [480 mg]), y un 21,7% de los pacientes fueron tratados con la dosis alta (bolo de 800 mg en 15 min seguido de 8 mg/min durante 120 min [960 mg]) (tabla 3 del suplemento).

La media de tiempo transcurrido entre la última dosis del ACOD y la administración del fármaco reversor fue de  $13,8 \pm 3,6$  h (rango: 8 a 21 h) (datos disponibles al respecto en 9 estudios solamente). La anticoagulación se reanudó tras el control del evento hemorrágico en un 57% de los pacientes (rango: 25% a 73% en los diversos estudios), y el tiempo transcurrido hasta la reanudación fue de 11 días (rango: 5 a 27 días en los diversos estudios) (tabla 3 del suplemento).

Se registró el empleo concomitante de adyuvantes hemostáticos o técnicas de intervención en 32 estudios. Los adyuvantes hemostáticos consistieron en concentrados de hematíes (rango: 2,6% a 53%), plasma fresco congelado (rango: 2,1% a 35%), ácido tranexámico (rango: 0,7% a 35,7%) y concentrados de plaquetas (rango: 1,6% a 35,7%). Las técnicas invasivas (rango: 4,3% a 67%) consistieron en neurocirugía, endoscopia, embolización, pericardiocentesis y otras (tabla 4 del suplemento).

**RESULTADOS. Mortalidad.** Se produjeron 623 muertes en el total de 4169 pacientes evaluables en cuanto a la tasa de mortalidad (17,7%; IC del 95%: 15,1% a 20,4%) con una heterogeneidad significativa entre los ensayos ( $I^2 = 71,3\%$ ) (figura 2). La duración del estudio fue una covariable con una correlación significativa con las tasas de mortalidad en los análisis de metarregresión ( $p < 0,001$ ) (figura 1 del suplemento). La tasa de mortalidad fue mayor en los estudios con una duración  $\geq 30$  días (19,7%) en comparación con los estudios de < 30 días (13,4%) (tabla 3). La heterogeneidad persistía dentro de cada sub-

**TABLA 3. Resumen de los análisis de subgrupos**

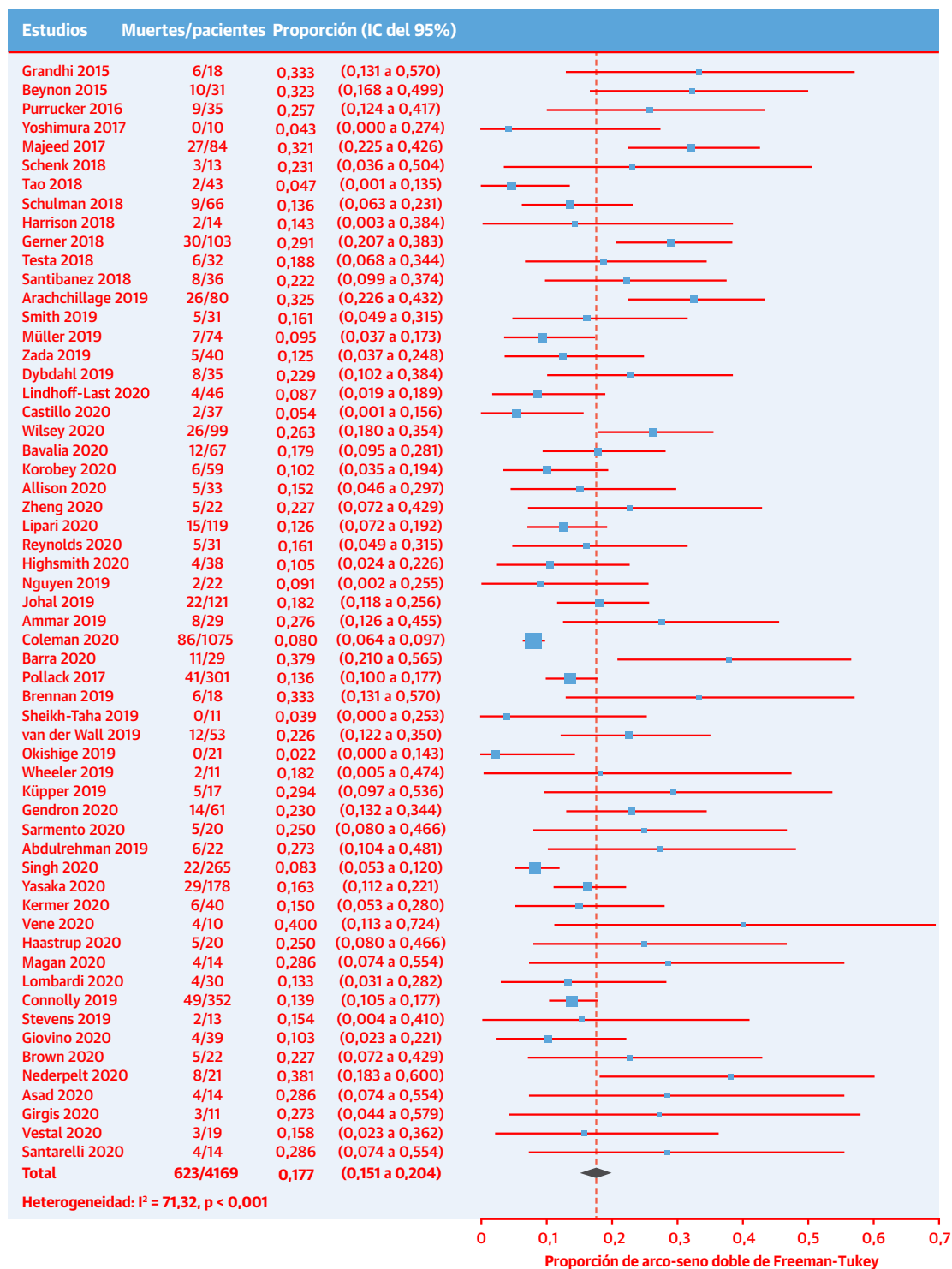
	Muerte			Tromboembolismo			Con hemostasia efectiva		
	N	% (IC del 95%)	I <sup>2</sup>	N	% (IC del 95%)	I <sup>2</sup>	N	% (IC del 95%)	I <sup>2</sup>
Todos los pacientes	4169	17,7 (15,1 a 20,4)	71,3	3092	4,6 (3,3 a 6,0)	44,7	1890	78,5 (75,1 a 81,8)	60,8
Según la duración del estudio									
≥ 30 días	1762	19,7 (16,7 a 22,7)	52,5	2074	5,7 (4,2 a 7,4)	43,4	1409	76,9 (72,8 a 80,9)	62,1
< 30 días	2407	13,4 (10,6 a 16,1)	64,7	1018	4,3 (2,6 a 6,4)	43,3	481	80,6 (74,9 a 85,7)	52,3
Según el fármaco reversor									
4PCC	2125	17,4 (14,0 a 21,1)	73,1	1550	4,3 (3,2 a 5,5)	7,5	1103	80,1 (75,9 a 84,2)	64,8
Idarucizumab	1108	17,4 (13,5 a 21,8)	56,7	1011	3,8 (2,3 a 5,5)	25,0	405	76,7 (68,5 a 85,0)	67,9
Andexanet	936	18,9 (12,1 a 26,7)	80,8	531	10,7 (6,5 a 15,7)	37,9	382	80,7 (73,5 a 87,9)	50,2
Según el tipo de hemorragia									
Hemorragia intracraneal	1567	20,2 (17,2 a 23,3)	45,1	1712	4,8 (3,5 a 6,3)	25,4	1058	79,6 (76,6 a 82,5)	15,8
Hemorragia extracraneal	1664	15,4 (11,9 a 19,2)	78	901	5,6 (4,3 a 7,2)	35,6	373	78,1 (70,5 a 84,9)	58,3
Según el tipo de estudio									
Prospectivo	1219	17,3 (13,7 a 21,2)	55,3	1184	6,1 (4,3 a 8,1)	35,1	731	73,4 (65,9 a 80,3)	75,8
Retrospectivo	2950	18,1 (15,0 a 21,4)	73,1	1908	4,8 (3,5 a 6,4)	41,0	1159	80,6 (75,1 a 81,8)	60,8
Según el riesgo de sesgo									
RoBANS bajo/moderado	1516	16,3 (12,8 a 20,1)	65,3	1963	5,1 (3,3 a 7,4)	69,4	1046	74,1 (67,9 a 79,8)	75,2
RoBANS alto	2653	18,6 (15,3 a 22,1)	72,9	1129	5,2 (3,7 a 6,8)	27,1	844	80,8 (76,8 a 84,4)	44,8
Según la presencia de criterios de exclusión significativos*									
Sí	960	13,3 (8,8 a 18,6)	73,6	974	4,9 (2,2 a 8,6)	76,1	593	80,7 (75,4 a 85,4)	50,4
No	3209	19,2 (16,2 a 22,2)	70,8	2118	5,0 (3,8 a 6,3)	22,4	1297	77,7 (73,3 a 81,8)	62,7
Según la escala hemostática utilizada									
ISTH	376	20,4 (15,1 a 26,2)	41,4	376	4,0 (2,2 a 6,3)	5,8	360	72,4 (66,6 a 77,8)	26,3
Sarode	97	14,4 (8,2 a 22,1)	0	657	4,1 (2,0 a 6,9)	29,1	458	79,6 (75,8 a 83,1)	0
ANNEXA-4	826	17,0 (12,2 a 22,5)	65,4	826	7,5 (4,3 a 11,5)	65,5	711	81,2 (76,1 a 85,9)	54,3
Otros	546	16,9 (9,6 a 25,7)	77,6	546	4,1 (2,6 a 5,9)	0	361	80,5 (70,0 a 89,2)	74,6
Ninguno	2324	18,3 (14,5 a 22,3)	73,0	687	5,3 (3,0 a 8,3)	40,8	n. d.	n. d.	n. d.
Según el promotor									
Industria	2265	15,7 (11,8 a 20,0)	78,9	1158	6,2 (4,1 a 8,6)	48,0	715	75,6 (67,4 a 82,9)	80,0
Investigación con subvención pública	224	17,4 (8,1 a 29,3)	69,7	37	10,4 (0,5 a 30,6)	62,5	13	76,9 (51,3 a 94,8)	n. d.
Sin financiación	973	16,6 (12,7 a 20,9)	59,7	1360	4,0 (2,4 a 5,9)	47,6	825	80,8 (76,0 a 85,2)	53,7
No especificado	707	21,0 (16,4 a 25,9)	55,0	537	5,1 (3,4 a 7,1)	0	337	78,4 (72,7 a 83,6)	31,4
Según el tipo de hemorragia y el fármaco reversor									
Hemorragia intracraneal									
4PCC	811	22,0 (17,2 a 27,2)	61,15	1013	3,5 (2,4 a 4,7)	0	738	80,1 (76,1 a 83,9)	28,8
Idarucizumab	334	18,0 (13,0 a 23,4)	20,1	357	4,6 (2,5 a 7,5)	12,1	n. d.	n. d.	n. d.
Andexanet	422	15,9 (12,0 a 20,2)	9,4	342	9,6 (6,7 a 12,9)	0	264	80,9 (74,3 a 86,7)	16,6
Hemorragia extracraneal									
4PCC	733	14,0 (5,3 a 25,9)	85,1	138	5,7 (2,5 a 10,0)	0	213	81,5 (69,4 a 91,1)	76,19
Idarucizumab	492	13,6 (8,1 a 20,3)	59,2	598	3,5 (2,2 a 5,1)	0,34	21	76,2 (56,2 a 91,5)	n. d.
Andexanet	439	10,3 (2,6 a 22,3)	85,25	165	11,1 (3,7 a 21,8)	50,3	109	77,2 (48,0 a 96,4)	84,6
Según el riesgo de sesgo y el fármaco reversor									
RoBANS bajo-moderado									
4PCC	337	18,1 (11,9 a 25,3)	58,6	784	4,3 (2,6 a 6,4)	15,7	516	75,1 (66,2 a 83,0)	73,7
Idarucizumab	827	14,9 (10,4 a 17,7)	63,8	827	4,5 (2,0 a 7,8)	66,0	281	66,9 (61,3 a 72,3)	0%
Andexanet	352	13,9 (10,5 a 17,7)	n. d.	352	9,7 (6,8 a 13,0)	n. d.	249	81,9 (76,9 a 86,4)	n. d.
RoBANS riesgo alto									
4PCC	1788	17,3 (13,3 a 21,6)	75,41	766	4,4 (3,0 a 6,1)	8,91	587	81,4 (76,3 a 86,0)	53,1
Idarucizumab	281	19,4 (13,5 a 26,2)	43,2	184	2,9 (1,0 a 5,7)	2	124	82,0 (73,2 a 89,3)	22,6
Andexanet	584	19,9 (11,3 a 30,2)	81,2	179	11,3 (5,8 a 18,3)	43,8	133	78,6 (67,5 a 87,9)	50,6

\*Estudios que incluían cualquiera de los siguientes criterios de exclusión: "órdenes de no reanimar", "esperanza de vida de < 3 días", "solamente medidas de confort", "pacientes con cuidados paliativos", "hemorragia intracraneal con hematoma > 60 ml", escala de coma de Glasgow inicial < 7", "muerte antes de repetir la exploración de imagen", "antecedentes de trasplante o de valvulopatía grave", "antecedentes recientes de eventos tromboembólicos" (tabla 2 del suplemento, apéndice 5 del suplemento).

IC = intervalo de confianza; I<sup>2</sup> = porcentaje de la heterogeneidad de Higgins que no se explica por el azar (un valor > 50% corresponde a una heterogeneidad significativa entre los estudios); otras abreviaturas como en la tabla 1.

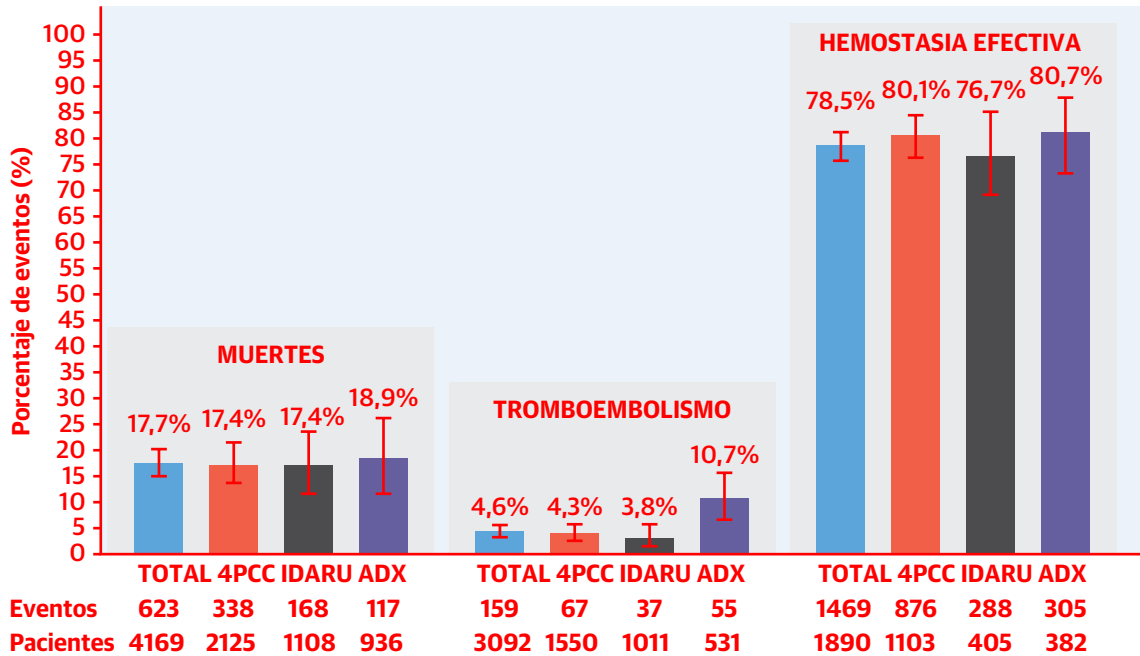


FIGURA 2. Proporciones de muertes



La proporción de muertes se expresa en forma decimal. Datos obtenidos de 58 estudios, con el empleo de un metanálisis de efectos aleatorios de las proporciones, realizando la transformación de arco-seno doble de Freeman-Tukey antes de la agrupación de los datos. Dos de 60 estudios de Frontera et al. (36) y Panos et al. (40), no se han incluido debido a que no fueron evaluables en cuanto a la mortalidad, dado que no se indicó el número de muertes en los pacientes a los que se administró el fármaco reversor (concentrado de complejo de protrombina de 4 factores), pero sí fueron evaluables en cuanto a los eventos trombóticos y la eficacia hemostática. IC = intervalo de confianza.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL Muertes, tromboembolismos y hemostasia efectiva, totales y para cada fármaco reversor**



Gómez-Outes, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):2987-3001.

Datos obtenidos de 60 estudios en pacientes con hemorragia grave asociada al uso de ACOD que fueron tratados con 4PCC, idarucizumab o andexanet. Se obtuvieron las tasas de eventos agrupadas con el empleo de un metanálisis de efectos aleatorios. 4PCC = concentrado de complejo de protrombina de 4 factores. (Beriplex, Octaplex, Kcentra); ACOD = anticoagulante oral directo; ADX = andexanet; IDARU = idarucizumab.

grupo, por lo que se investigaron otras posibles causas de ella. El tipo de hemorragia contribuía también a producir la heterogeneidad en las tasas de mortalidad, que fueron mayores en los pacientes con HIC (20,2%; IC del 95%: 17,2% a 23,3%;  $I^2 = 45,1%$ ) en comparación con las de los pacientes con hemorragias extracraneales (15,4%; IC del 95%: 11,9% a 19,2%;  $I^2 = 78%$ ) (tabla 3). Además, los estudios con criterios de exclusión importantes mostraron unas tasas de mortalidad inferiores (13,3%; IC del 95%: 8,8% a 18,6%;  $I^2 = 73,6%$ ) a las de los estudios sin esos criterios de exclusión (19,2%; IC del 95%: 16,2% a 22,2%;  $I^2 = 70,8%$ ) (tabla 3).

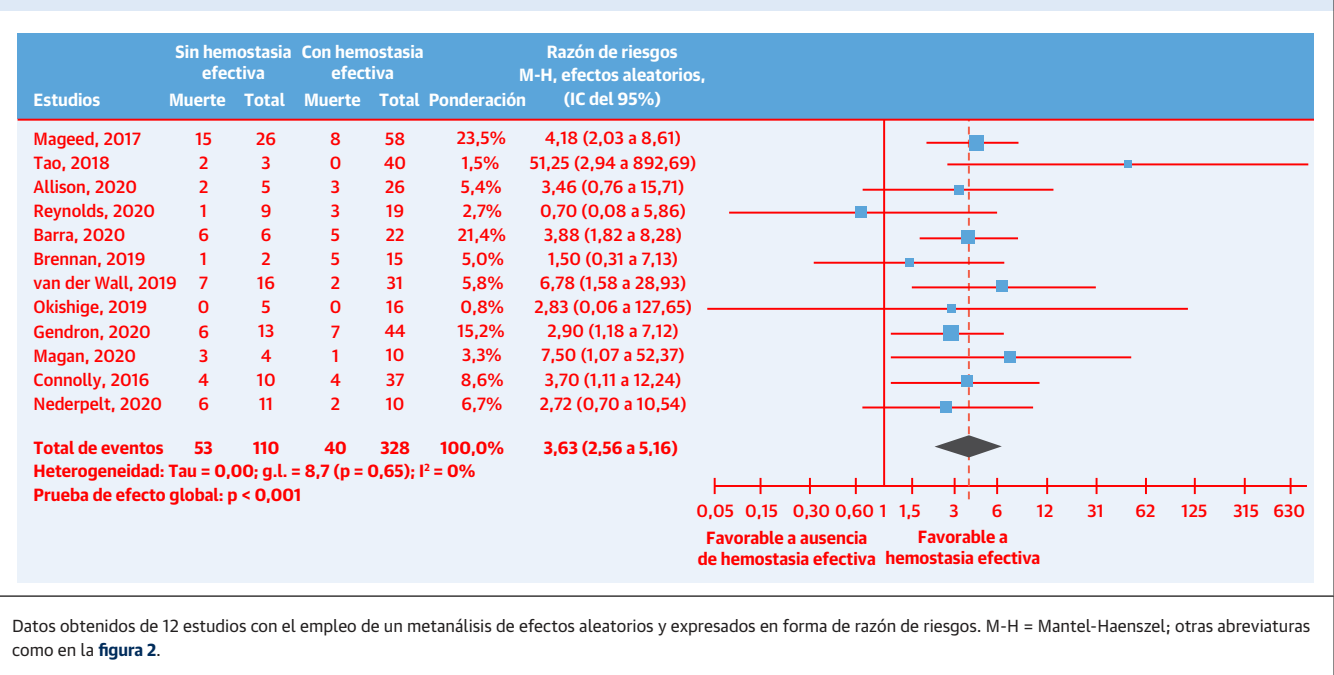
No se observaron diferencias de interés en las tasas de mortalidad en función del fármaco reversor empleado, el tipo de estudio, el riesgo de sesgo o el patrocinio del estudio (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Se dispuso de información sobre la causa de la muerte tan solo en 146 casos. De estas muertes, 99 (67,8%) fueron validadas como atribuibles al evento hemorrágico índice subyacente, y tan solo 2 (1,4%) fueron validadas como debidas a un ET, mientras que 45 (30,2%) fueron atribuidas a otras causas: sepsis/fallo multiorgánico (n = 18), insuficiencia cardíaca/parada cardíaca (n = 8), cáncer (n = 4) y otras (n = 15).

**Eventos tromboembólicos.** Se produjeron ET en 159 de los 3092 pacientes (tasa: 4,6%; IC del 95%: 3,3% a 6,0%;  $I^2 = 44,7%$ ) (tabla 3, y figura 2 del suplemento). El riesgo fue alto con andexanet (10,7%; IC del 95%: 6,5 a 15,7%;  $I^2 = 37,9%$ ) y comparativamente bajo con 4PCC (4,3%) y con idarucizumab (3,8%); y estos resultados fueron uniformes con independencia del tipo de hemorragia, el tipo de estudio, el riesgo de sesgo del estudio y la duración del estudio (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Las tasas de TEV y TEA en los datos agrupados fueron del 1,8% y el 2,2%, respectivamente (figura 4 del suplemento). El riesgo fue comparativamente alto con andexanet (TEV 5,5% y TEA 5,0%) e inferior con 4PCC (TEV 2,4% y TEA 2,2%) e idarucizumab (TEV 1,7% y TEA 3,3%) (apéndice 6 del suplemento).

**Hemostasia efectiva y recidiva hemorrágica.** Se alcanzó una hemostasia efectiva en 1469 de los 1890 pacientes (tasa: 78,5%; IC del 95%: 75,1% a 81,8%) (tabla 3, y figura 5 del suplemento), y se observó una heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 60,8%$ ). El uso de definiciones diferentes de la hemostasia efectiva fue la principal causa de heterogeneidad, de tal manera que los resultados fueron homogéneos en los estudios que aplicaron la definición de la ISTH ( $I^2 = 26,3%$ ) y lo mismo ocurrió en los que

**FIGURA 3. Muerte por cualquier causa en pacientes con y sin una hemostasia efectiva**

aplicaron la definición de Sarode ( $I^2 = 0\%$ ) (11,13). La heterogeneidad continuó siendo significativa entre los estudios que usaron la definición de ANNEXA-4 ( $I^2 = 54,3\%$ ) u otras definiciones ( $I^2 = 74,6\%$ ) (figura 6 del suplemento) (12). La heterogeneidad dentro de los estudios que utilizaron la definición de ANNEXA-4 desapareció tras retirar 1 estudio con resultados extremos (el  $I^2$  se redujo del 54,3% al 16,63%) (74). No está clara la razón por la que el estudio observó una tasa muy baja de eficacia hemostática con el empleo de andexanet (47,6%; 10 de 21 pacientes) (74). El uso de la definición de la ISTH tendió a producir unos resultados más conservadores en cuanto a la hemostasia efectiva (72,4%) en comparación con los obtenidos al aplicar la definición de Sarode (79,6%) o la definición de ANNEXA-4 (81,2%) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

La tasa de eficacia hemostática fue alta con 4PCC (80,1%; IC del 95%: 75,9% a 84,2%), con idarucizumab (76,7%; IC del 95%: 68,5% a 85%) y con andexanet (80,7%; IC del 95%: 73,5% a 87,9%) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento, ilustración central). Los estudios retrospectivos, los que tenían un riesgo elevado de sesgo y los que tenían criterios de exclusión importantes tendieron a producir unas estimaciones más optimistas de la hemostasia efectiva (80,6%, 80,8% y 80,7%, respectivamente) en comparación con los estudios prospectivos, los que tenían un riesgo de sesgo bajo o moderado y los que no aplicaron criterios de exclusión importantes (73,4%, 74,1% y 77,7%, respectivamente) (tabla 3, y apéndice 6 del suplemento).

Un total de 28 de los 232 pacientes evaluables de tan solo 6 estudios presentaron una recidiva hemorrágica (tasa del 13,2%; IC del 95%: 5,5% a 23,1%;  $I^2 = 68,19\%$ ) (figura 7 del suplemento). La media de tiempo transcurrido hasta la recidiva hemorrágica fue de  $13,4 \pm 9,3$  días (rango: 5 a 34 días) y un 78% de las recidivas hemorrágicas se produjeron después de la reanudación de la anticoagulación. El evento de recidiva hemorrágica correspondió a una HIC en el 82% de los casos.

**Correlación entre el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva y el riesgo de muerte.** El hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva comportó un aumento de la mortalidad de más de 3 veces, en comparación con lo observado en los pacientes en los que se alcanzó una hemostasia efectiva (RR: 3,63; IC del 95%: 2,56 a 5,16;  $I^2 = 0\%$ ) (datos procedentes de 12 estudios) (figura 3). Los resultados fueron robustos, con independencia del tipo de estudio, el riesgo de sesgo, la escala de hemostasia y el tipo de reversión de la anticoagulación (figuras 53, 54, 55 y 56 del suplemento, apéndice 6 del suplemento).

**Resultados de discapacidad.** Un total de 96 de 160 pacientes evaluables de 4 estudios presentaron una discapacidad moderada-grave al alta (escala de Rankin modificada [mRS]: 3 a 5) (tasa: 52,6%; IC del 95%: 26,6% a 77,9%;  $I^2 = 86,94\%$ ) (figura 8 del suplemento).

En cinco estudios se describió una evolución buena (mRS 0-3) o mala (mRS 4 a 6: discapacidad moderada o grave o muerte). Un total de 54 de 198 pacientes presentaron una evolución buena (33,8%; IC del 95%: 12,1% a

59,6%;  $I^2 = 90,38\%$ ) (figura 9 del suplemento), mientras que los 144 pacientes restantes mostraron una mala evolución (66,2%; IC del 95%: 40,4% a 87,9%;  $I^2 = 90,38\%$ ) (figura 10 del suplemento).

Un total de 67 de 229 pacientes de 6 estudios fueron dados de alta para traslado a un centro de rehabilitación (27,9%; IC del 95%: 17,2% a 39,9%;  $I^2 = 68,28\%$ ) (figura 11 del suplemento).

## DISCUSIÓN

Nuestro metanálisis muestra un riesgo de muerte relativamente alto (18%) en los pacientes con una hemorragia grave asociada al uso de ACOD, a pesar de la administración de un fármaco reversor. El riesgo de muerte fue diverso en los distintos estudios, y la duración del estudio (entre 5 y 180 días) fue el principal factor determinante de esa variabilidad. La tasa de hemostasia efectiva fue alta (79%), y este fue el principal predictor de la supervivencia. De hecho, la tasa de mortalidad fue más de 3 veces superior en los pacientes en los que no se alcanzó una hemostasia efectiva. Así pues, una conclusión plausible es que, en el caso de una respuesta insuficiente, debe contemplarse la realización de otros intentos y/o la combinación con otras modalidades terapéuticas destinadas a alcanzar una hemostasia efectiva.

El origen de la hemorragia es importante para la toma de decisiones, ya que los diferentes tipos de sangrado difieren en cuanto a su tratamiento y evolución. Nosotros observamos una tasa de mortalidad del 20,2% en los pacientes con una HIC asociada al uso de un ACOD, que puede compararse favorablemente con la tasa de letalidad de la HIC del 37,5% al 49% descrita 10 años antes en los principales ensayos clínicos de los ACOD, en que el uso de fármacos reversores fue tan solo testimonial (79,80).

Hubo un porcentaje elevado de pacientes (52,6%) con una discapacidad moderada/grave al alta (mRS: 3 a 5), y un 66,2% de los pacientes tuvieron una mala evolución (mRS: 4 a 6). Así pues, aunque las tasas de mortalidad por HIC asociada a un ACOD parecen haber disminuido con la introducción de los fármacos reversores en la última década, las tasas de discapacidad moderada/grave y de mal pronóstico continúan siendo muy altas.

La tasa global de ET en nuestra revisión fue del 4,6%, y fue especialmente alta con andexanet (10,7%), si bien, a falta de una comparación directa y prospectiva con otras estrategias de reversión, esto debe considerarse tan solo como un indicio que deberá confirmarse en futuros estudios. No puede descartarse que haya un efecto de rebote protrombótico con el empleo de andexanet en los primeros días siguientes a la reversión, ya que con este fármaco se ha observado un aumento transitorio de la generación de trombina (81). En general, un ET es controlable y la mayoría de los episodios están relacionados probablemente

con una vuelta al riesgo inicial de tromboembolismo cuando se retira la anticoagulación con un ACOD en el contexto de una reanudación incompleta y tardía de la anticoagulación. Un reciente artículo de consenso recomienda reanudar la anticoagulación después de una hemorragia mayor lo antes posible, ya que el riesgo trombótico es superior al riesgo de recidiva hemorrágica, en la mayoría de los casos en el plazo de 1 semana (82). En nuestra revisión, la anticoagulación se reanudó en promedio 11 días después del ingreso. La tasa de recidiva hemorrágica fue del 13,2%, y el 78% de los episodios se produjeron tras la reanudación del tratamiento anticoagulante. El 82% de las recidivas hemorrágicas correspondieron a una HIC. En consecuencia, es preciso recomendar precaución al reanudar la administración de los anticoagulantes.

El principal punto fuerte de esta revisión es que los resultados se basan en un tamaño muestral grande, de más de 4700 pacientes de 60 estudios, la mitad de ellos publicados en el año 2020, que se identificaron a través de una búsqueda sistemática exhaustiva. Cuatro revisiones previas se han centrado en la seguridad y la efectividad del tratamiento con 4PCC o con andexanet e idarucizumab, pero todas ellas tenían limitaciones, ya que el tamaño muestral fue pequeño o no se analizó a los pacientes con hemorragias mayores por separado del uso en otras indicaciones (83-86).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La principal limitación de nuestra revisión está en que 47 de los 60 estudios fueron estudios de cohorte retrospectivos y en 45 hubo un riesgo de sesgo elevado. Los estudios retrospectivos y los que tenían un riesgo de sesgo elevado tendieron a presentar unos resultados de efectividad hemostática más optimistas que los de los estudios prospectivos y los estudios con un riesgo de sesgo bajo o moderado, pero el análisis de las muertes y los TE produjo unos resultados similares, con independencia del tipo de estudio y del riesgo de sesgo. Una de las limitaciones del análisis de la mortalidad en los pacientes con y sin una hemostasia efectiva es que se basa en una población de pacientes seleccionados con una evaluación de la hemostasia efectiva en un plazo de 48 horas, y es posible que no se dispusiera de ella en los pacientes fallecidos de forma temprana (11-14). Otra limitación es que, en general, hubo una mala notificación de algunos datos clínicos importantes en los estudios (por ejemplo, tiempo transcurrido entre la última dosis del anticoagulante y la reversión, que es difícil de obtener en la práctica, la dosis administrada del fármaco reversor, el uso de la anticoagulación tras la hemorragia, los criterios de exclusión, etc.) lo cual implica que es necesario tener precaución en la interpretación de los resultados. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico comparativo de andexanet en comparación con un tratamiento estándar en pacientes con una

HIC asociada al uso de inhibidores de FXa orales (n = 900) (NCT03661528).

La introducción de antídotos específicos para cada ACOD viene a satisfacer una necesidad existente y aumentará la confianza en un uso seguro de los ACOD. Algunas guías recientes son favorables al empleo de fármacos reversores específicos basándose en el consenso de expertos y en evidencias indirectas derivadas de biomarcadores (87). Sin embargo, el empleo de 4PCC puede asociarse a unas tasas de hemostasia efectiva similares a las que se obtienen con antídotos específicos y a unas tasas bajas de ET, por lo que podría constituir un tratamiento útil cuando no se dispone de un antídoto específico.

## CONCLUSIONES

Nuestra revisión sistemática muestra una tasa elevada de hemostasia efectiva, de alrededor de un 80%, con el empleo de 4PCC o de fármacos reversores específicos, y una tasa relativamente elevada de mortalidad (17,7% en promedio). El hecho de no alcanzar una eficacia hemostática mostró una correlación con un aumento de más de 3 veces en la mortalidad. Los ET se produjeron con una frecuencia elevada en los pacientes tratados con andexanet. En ausencia de ensayos comparativos prospectivos, no es posible determinar si los fármacos reversores específicos son más eficaces y/o seguros que una reversión inespecífica con 4PCC. Serán necesarios estudios comparativos al respecto.

**AGRADECIMIENTOS.** Los autores dan las gracias al Dr. Nicolas Gendron, Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Prof. Melissa Santibanez y Dr. Kendra J Schomer por proporcionarles datos adicionales y/o aclaraciones sobre sus respectivos estudios. No se ha recibido ninguna financiación/subvención para realizar esta revisión sistemática. Las opiniones expresadas en esta publicación son solamente las de los autores y no representan el punto de vista oficial de sus centros ni de ningún tercero.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Lecumberri ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim y Bristol Myers Squibb sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Gómez-Outes, División de Farmacología y Evaluación Clínica de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Campezo 1, 28022 Madrid, España. Correo electrónico: agomez@amedps.es. Twitter: @AEMPSGOB.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes con una hemorragia grave, en especial si se trata de una hemorragia intracraneal, durante el tratamiento con un ACOD, el hecho de no alcanzar una hemostasia efectiva tras la administración de 4PCC o de fármacos reversores específicos (idarucizumab o andexanet alfa) se asocia a una mortalidad considerable. Los eventos tromboembólicos pueden producirse con más frecuencia con andexanet que con 4PCC o idarucizumab.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para determinar si los fármacos reversores específicos para ACOD aportan una seguridad y eficacia superiores a los del empleo de 4PCC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morgan A, Joshy G, Schaffer A, et al. Rapid and substantial increases in anticoagulant use and expenditure in Australia following the introduction of new types of oral anticoagulants. *PLoS One* 2018;13:e0208824.
- Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, et al. Use of direct-acting oral anticoagulants in Primary Care in Spain. Positioning statement by SEMERGEN on the current situation [In Spanish]. *Semerger* 2019;45:413-29.
- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, et al. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy* 2018;38:907-20.
- Alfirevic A, Downing J, Daras K, et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open* 2020;10:e033357.
- Gómez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9:2-10.
- Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1483-8.
- Heo YA. Andexanet alfa: first global approval. *Drugs* 2018;78:1049-55.
- Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol* 2013;66:408-14.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- GraphPad QuickCalcs software. Available at: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>. Accessed January 11, 2021.
- Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375:1131-41.



13. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:211-4.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
15. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat* 1950;21:607-11.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015;45:139-45.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
18. Wallace BC, Dahabreh IJ, Schmid CH, et al. Modernizing the systematic review process to inform comparative effectiveness: tools and methods. *J Comp Eff Res* 2013;2:273-82.
19. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, et al. Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg* 2015;84:1956-61.
20. Beynon C, Sakowitz OW, Störzinger D, et al. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:560-5.
21. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;73:169-77.
22. Yoshimura S, Sato S, Todo K, et al. Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: the SAMURAI-NVAO study. *J Neurol Sci* 2017;375:150-7.
23. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-12.
24. Schenk B, Goerke S, Beer R, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J* 2018;16:1.
25. Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4FPCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *J Intensive Care* 2018;6:34.
26. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa Inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018;118: 842-51.
27. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, et al. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2018;31:153-6.
28. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018;83:186-96.
29. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med* 2018;13:1051-8.
30. Santibanez M, Lesch CA, Lin L, et al. Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. *J Crit Care* 2018;48: 183-90.
31. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2019;184:808-16.
32. Smith MN, Deloney L, Carter C, et al. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48: 250-5.
33. Müller M, Eastline J, Nagler M, et al. Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27:48.
34. Zada I, Wang S, Akerman M, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants. *J Intensive Care Med* 2021;36:58-62.
35. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M, Spalding MC, Pershing M, Kincaid M. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019;37:1907-11.
36. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49:121-31.
37. Lindhoff-Last E, Herrmann E, Lindau S, et al. Severe hemorrhage associated with oral anticoagulants. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:312-9.
38. Castillo R, Chan A, Atallah S, et al. Treatment of adults with intracranial hemorrhage on apixaban or rivaroxaban with prothrombin complex concentrate products. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:151-8.
39. Wilsey HA, Bailey AM, Schadler A, et al. Comparison of low-versus high-dose four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for factor Xa inhibitor-associated bleeding: a retrospective study. *J Intensive Care Med* 2021;36: 597-603.
40. Panos NG, Cook AM, John S, et al. Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020;141:1681-9.
41. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, et al. Emergencies on direct oral anticoagulants: management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:569-81.
42. Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, et al. Efficacy of 4-factor prothrombin complex concentrates in factor Xa inhibitor-associated intracranial bleeding. *Neurocrit Care* 2021;34:112-20.
43. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, et al. Evaluation of the use of low-dose 4-factor prothrombin complex concentrate in the reversal of direct oral anticoagulants in bleeding patients. *J Intensive Care Med* 2020;35:903-8.
44. Zheng Y, Tormey CA. The use of 4F-PCC to correct direct oral anticoagulant-induced coagulopathy: an observational analysis. *Transfus Med* 2020;30:304-7.
45. Lipari L, Yang S, Milligan B, Blunck J. Emergent reversal of oral factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate. *Am J Emerg Med* 2020;38:2641-5.
46. Reynolds TR, Gilbert BW, Hall KM. Utilization of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of oral factor Xa inhibitor-associated acute major bleeding: a case series. *J Pharm Pract* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
47. Highsmith EA, Morton C, Varnado S, et al. Outcomes associated with 4-factor prothrombin complex concentrate administration to reverse oral factor Xa inhibitors in bleeding patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61:598-605.
48. Nguyen K, Hurley M, Wdowiarz K, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for the reversal of intracranial hemorrhage (ICH) associated with rivaroxaban and apixaban: a retrospective comparative study. *Neurocrit Care* 2019;31:525.
49. Johal J, Castro-Apolo R, Laskosky J, et al. Comparing outcomes with andexanet and 4F-PCC in factor Xa inhibitor-related bleeding. *Neurocrit Care* 2019;31:S23.
50. Ammar AA, Ammar MA, Kirsh E, et al. Factor Xa inhibitors reversal with andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2019;31: S223.
51. Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, et al. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol* 2021;17:127-35.
52. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost* 2020;18: 1637-47.
53. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
54. Brennan Y, Favaloro EJ, Pasalic L, et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J* 2019;49:59-65.
55. Sheikh-Taha M. Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19:59-64.



56. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019;21:414-20.
57. Okishige K, Yamauchi Y, Hanaki Y, et al. Clinical experience of idarucizumab use in cases of cardiac tamponade under uninterrupted anticoagulation of dabigatran during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47: 487-94.
58. Wheeler M, Borrie A, Dookia R, Carter J. Idarucizumab for dabigatran reversal: the first 6 months in a tertiary centre. *Intern Med J* 2019; 49:1316-20.
59. Küpper C, Feil K, Klein M, et al. Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich Registry of Reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR). *J Neurol* 2019;266:2807-11.
60. Gendron N, Chocron R, Billoir P, et al. Dabigatran level before reversal can predict hemostatic effectiveness of idarucizumab in a real-world setting. *Front Med* 2020;7:599626.
61. Sarmento A, Pinto BI, Cibebe D, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – a single-center analysis of two years' experience. *Vox Sanguinis* 2019;114(S1):16(abstr A-S01-05).
62. Abdulrehman J, Lindsay D, Elbaz C, et al. A retrospective analysis of the real world use of idarucizumab at two tertiary care centres in Toronto, Canada. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3 suppl 1:733(abstr PB1063).
63. Singh S, Nautiyal A, Belk KW. Real world outcomes associated with idarucizumab: population-based retrospective cohort study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:161-8.
64. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. Idarucizumab for emergency reversal of anticoagulant effects of dabigatran: interim results of a Japanese post-marketing surveillance study. *Cardiol Ther* 2020;9:167-88.
65. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020;15:609-18.
66. Vene N, Mavri A, Božič-Mijovski M, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in daily clinical practice: a case series. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:874-8.
67. Haastруп SB, Hellfritsch M, Nybo M, et al. Real-world experience with reversal of dabigatran by idarucizumab. *Thromb Res* 2020;197:179-84.
68. Magan C. Antidote spécifique du dabigatran: expérience du CHU de Montpellier. *Sciences Pharmaceutiques* 2020;dumas-02978167. Available at: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978167/document>. Accessed December 5, 2020.
69. Lombardi N, Brilli V, Crescioli G, et al. Patterns and trends of idarucizumab use in an Italian region: a probabilistic record-linkage approach in a real-life setting. *Eur Heart J* 2020;41 suppl 2: ehaa946.3364.
70. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
71. Stevens VM, Trujillo T, Mueller SW, et al. Coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo (andexanet alfa) hemostatic outcomes and thrombotic event incidence at an academic medical center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25: 1076029619896619.
72. Giovino A, Shomo E, Busey KV, et al. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:106070.
73. Brown CS, Scott RA, Sridharan M, et al. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med* 2020;38:810-4.
74. Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, et al. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2532-41.
75. Asad SD, Lombardi SR, Staff I, et al. Safety and efficacy of andexanet alfa in patients with life threatening intracerebral hemorrhage: a single center experience. *Stroke* 2020;51 suppl 1:abstr TP352.
76. Girgis J, Adler A, O'Brien K, et al. Evaluating the safety and effectiveness of andexanet alfa at a tertiary academic medical center. *Crit Care Med* 2020;40:244.
77. Vestal M, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Coagulation factor Xa ([recombinant] Andexxa®) for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 suppl 1:abstr PBO413.
78. Santarelli A, Dietrich T, Sprague R, et al. Real world utilization of andexanet alfa at a community hospital. *Am J Emerg Med* 2020 Nov 24 [E-pub ahead of print].
79. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.
80. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45: 1304-12.
81. Ondexxya (andexanet alfa). EU Summary of Product Characteristics. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ondexxya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ondexxya-epar-product-information_en.pdf). Accessed January 12, 2020.
82. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455-62.
83. Udayachalerm S, Rattanasiri S, Angkananard T, et al. The reversal of bleeding caused by new oral anticoagulants (NOACs): a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24 suppl 9:1175-265.
84. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:158-67.
85. Costa OS, Baker WL, Roman-Morillo Y, et al. Quality evaluation of case series describing four-factor prothrombin complex concentrate in oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10: e040499.
86. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, et al. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196: 291-6.
87. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – is there a general consensus? *Am J Emerg Med* 2020;38: 1890-903.

---

**PALABRAS CLAVE** andexanet alfa, hemorragia, anticoagulantes orales directos, idarucizumab, fármacos reversores

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse tablas y figuras adicionales, e información detallada sobre la búsqueda bibliográfica, las referencias bibliográficas y el análisis en la versión online de este artículo.