

**Integración en la práctica clínica  
de las últimas evidencias en torno  
a los agentes de reversión de  
anticoagulantes orales directos  
para pacientes con  
hemorragia intracerebral**

# Aviso legal

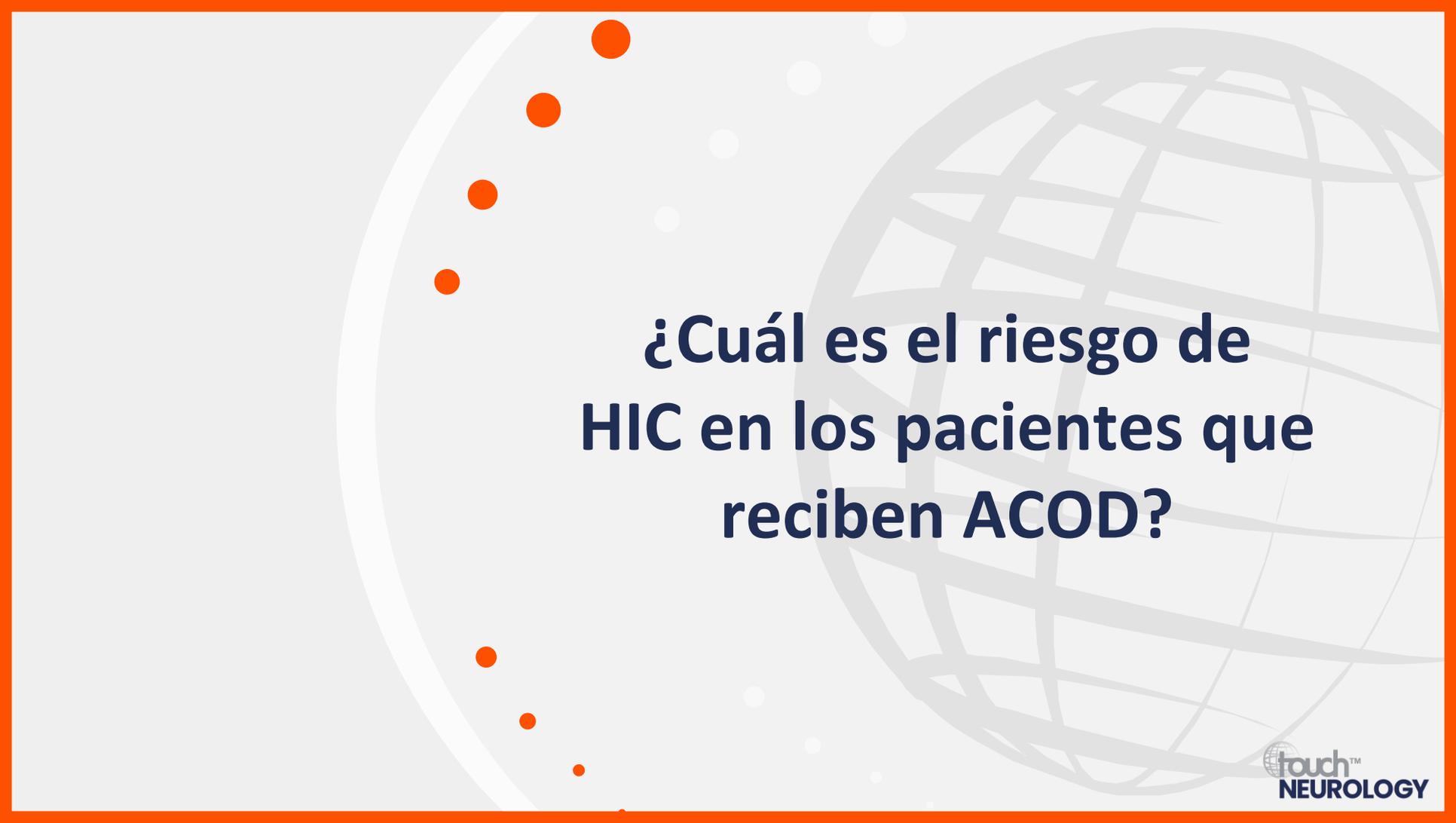
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

# El impacto de la HIC en pacientes que reciben ACOD

## Profesora Hanne Christensen

Profesora de Neurología,  
Universidad de Copenhague,  
Dinamarca

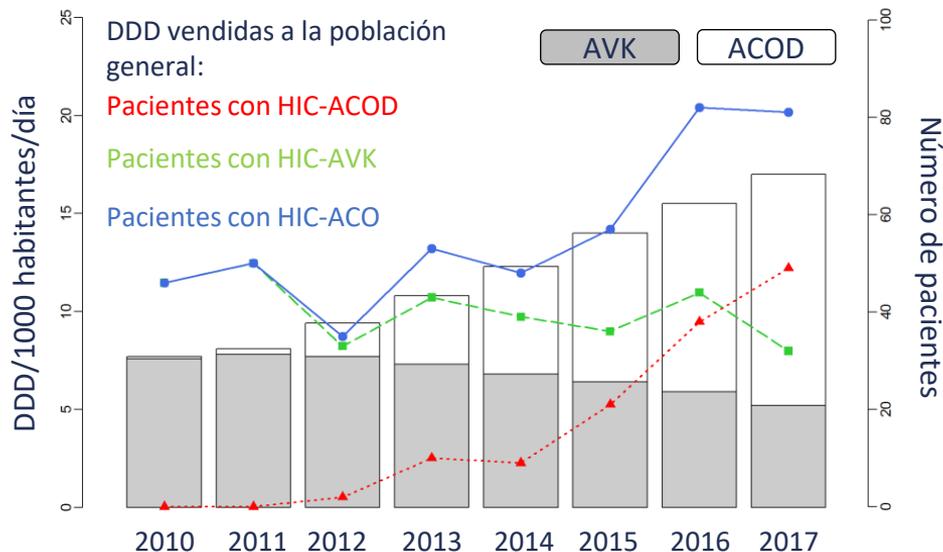


The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange circles of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**¿Cuál es el riesgo de  
HIC en los pacientes que  
reciben ACOD?**

# Riesgo e impacto en los pacientes de HIC-ACOD

Asociación de la HIC con el uso de fármacos anticoagulantes<sup>1\*</sup>



Tasa de mortalidad a 30-90 días:<sup>2</sup>

**40–65 %**

Independencia funcional en 6 meses:<sup>3</sup>

**~20 %**

El aumento del uso de ACOD, una posible ampliación de las indicaciones y el envejecimiento de la población provocarán con toda probabilidad un nuevo aumento de la HIC relacionada con los ACO a pesar de la reducción relativa del riesgo de HIC con los ACOD<sup>4</sup>

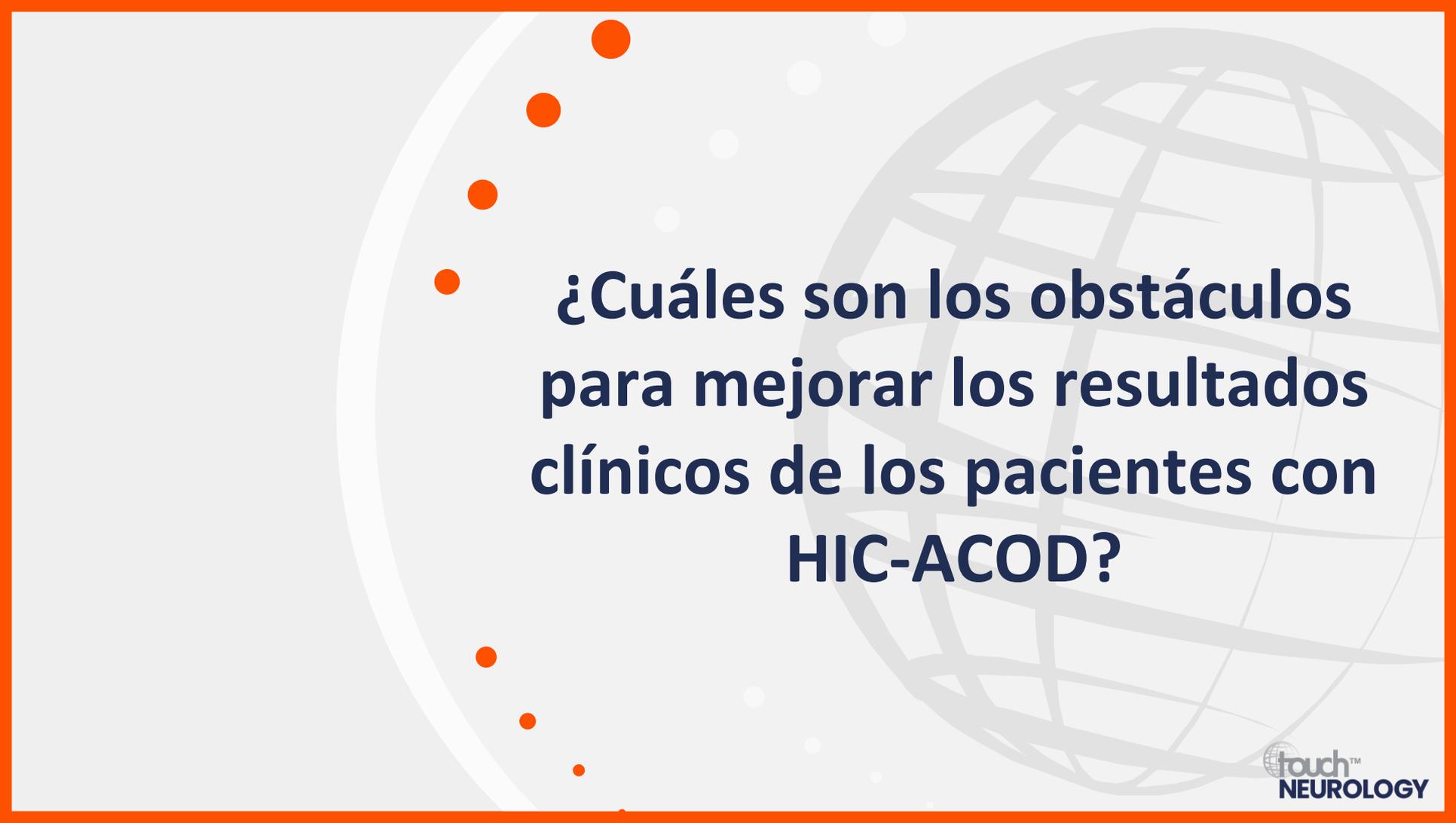
\*Análisis de 451 pacientes del estudio de HIC relacionada con la anticoagulación de la Región Capital (COOL-ICH).

Figura reproducida con permiso: Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143–150. Copyright © 2021 Sage. DOI: 10.1177/23969873211008770.

ACO, anticoagulante oral; ACOD, ACO directo; AVK, antagonista de la vitamina K; DDD, dosis diarias definidas; HIC, hemorragia intracerebral.

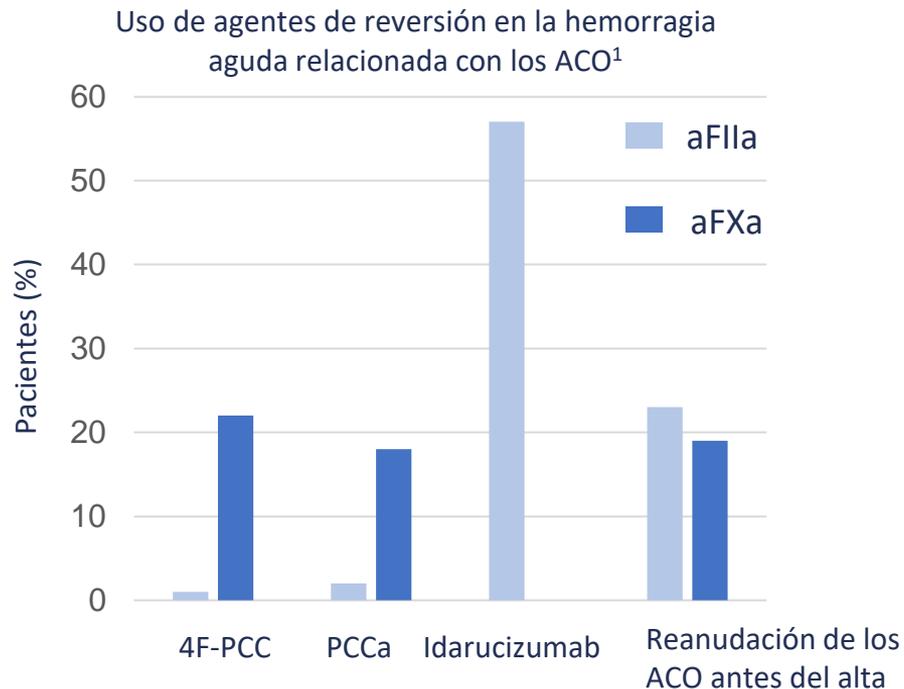
1. Grundtvig J, et al. *Eur Stroke J*. 2021;6:143–50; 2. Steiner T, et al. *Stroke*. 2017;48:1432–37; 3. Watson N, et al. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:859067;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.



**¿Cuáles son los obstáculos  
para mejorar los resultados  
clínicos de los pacientes con  
HIC-ACOD?**

# Uso clínico de los agentes de reversión de los ACO



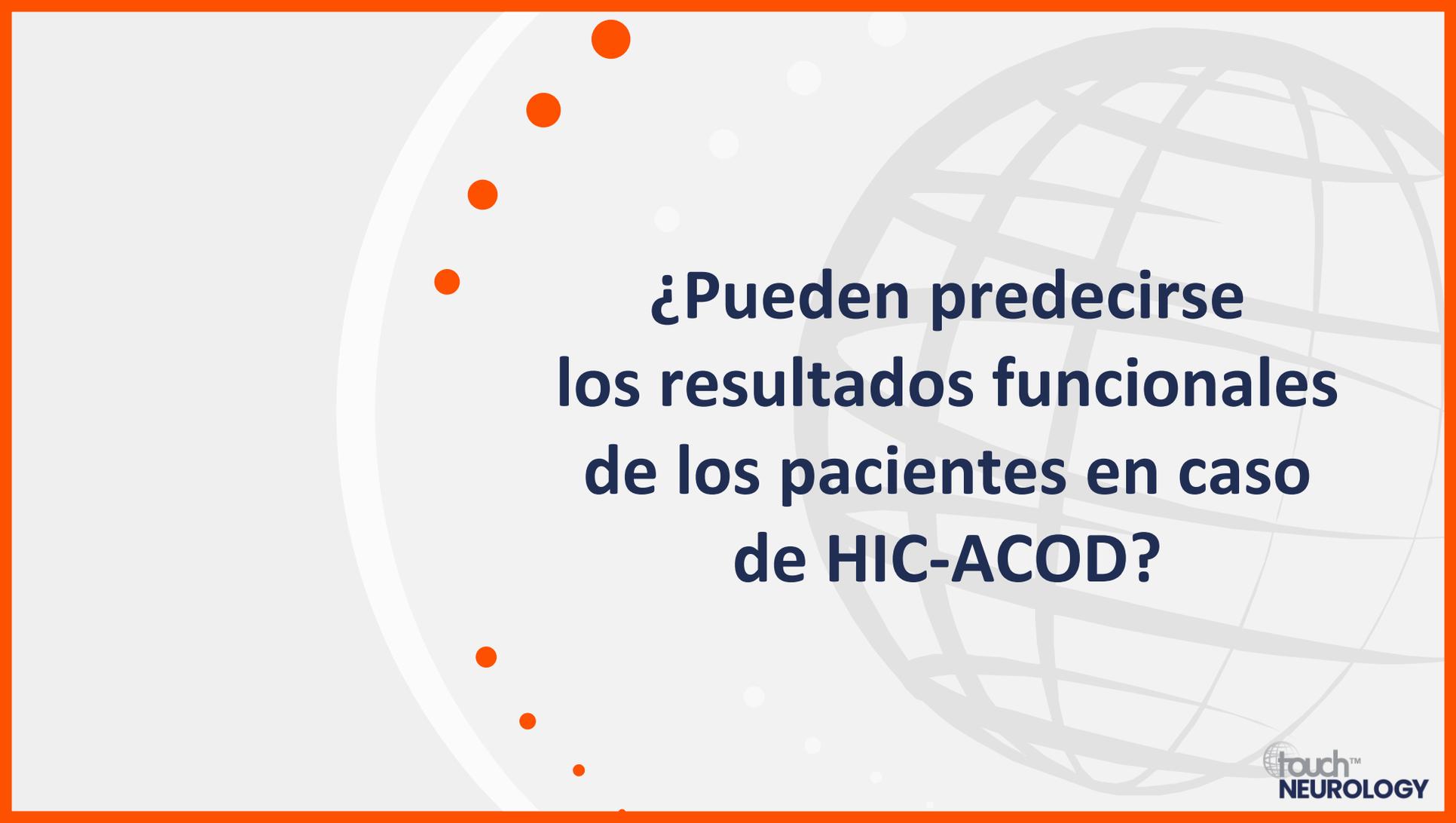
Diferencia en el uso de intervención farmacológica entre hombres y mujeres tras una HIC relacionada con los ACO (cociente de probabilidades ajustado):<sup>2</sup>

**0,52**  
(95 % IC 0,32–0,84)

El uso de agentes de reversión de los ACO en la práctica clínica diaria es heterogéneo<sup>1,2</sup>

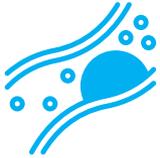
4F-PCC, PCC de 4 factores; ACO, anticoagulante oral; aFIIa, antifactor IIa; aFXa, antifactor Xa; HIC, hemorragia intracerebral; IC, intervalo de confianza; PCC, concentrado de complejo de protrombina; PCCa, PCC activado.

1. Pollack CV Jr, et al. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70; 2. Grundtvig J, et al. *Front Neurol.* 2022;13:832903.



**¿Pueden predecirse  
los resultados funcionales  
de los pacientes en caso  
de HIC-ACOD?**

# Mejorar el pronóstico de HIC-ACOD



- La reversión puede reducir la expansión del hematoma, lo que puede asociarse a un menor riesgo de muerte y probabilidad de malos resultados neurológicos<sup>1</sup>



- Los factores pronósticos de la expansión del hematoma mediante tomografía computarizada sin contraste incluyen el signo de la mezcla, el signo del agujero negro, el signo de la isla, el signo del satélite y el signo del remolino<sup>2</sup>



- La reducción de la presión arterial y una atención adecuada en la unidad de accidentes cardiovasculares son las mejores prácticas y pueden reducir la discapacidad futura<sup>3</sup>

Los datos sobre la seguridad y los resultados de los agentes de reversión de ACOD en la HIC son limitados<sup>4</sup>

ACOD, anticoagulante oral directo; HIC, hemorragia intracerebral.

1. Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43; 2. Li Z, et al. *Front Neurol*. 2020;11:702; 3. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s9–12;

4. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

# Datos de eficacia y seguridad asociados a los agentes de reversión para el tratamiento de la HIC-ACOD

## **Profesor Thorsten Steiner**

Profesor de Neurología y Cuidados Neurointensivos,  
El Centro Clínico de Frankfurt Höchst,  
Alemania

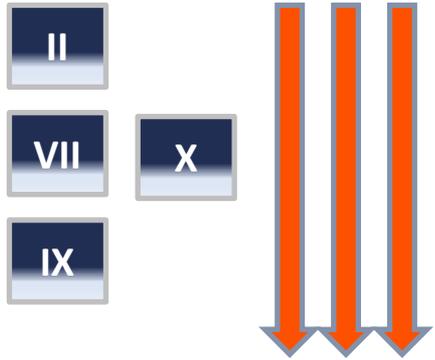


The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**¿Cómo se han utilizado las estrategias de concentrado de complejo de protrombina para tratar la HIC-ACOD?**

# Mecanismo de acción de 4F-PCC

ACOD



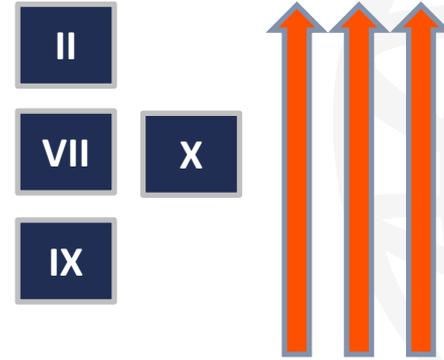
Agotamiento de los factores



4F-PCC



Administrado por vía intravenosa<sup>1</sup>



Sustitución de los factores

El 4F-PCC (uso extraoficial para tratar la HIC-ACOD) sustituye a los factores de coagulación agotados<sup>2</sup>

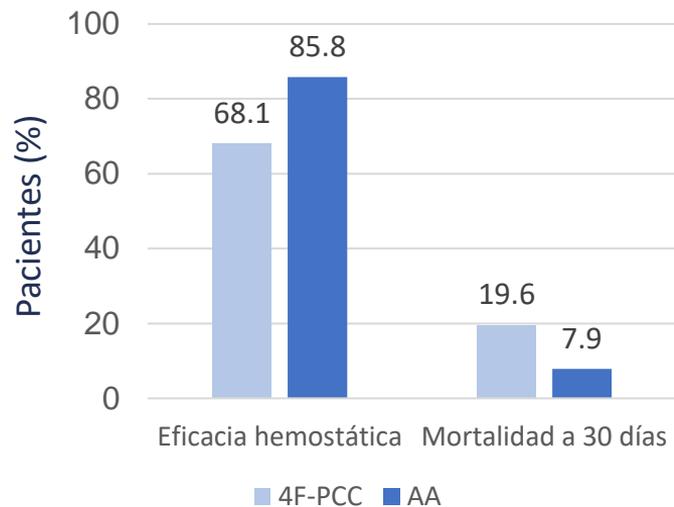
4F-PCC, concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores; ACOD, anticoagulante oral directo; HIC, hemorragia intracerebral.

1. FDA. Concentrado de complejo de protrombina PI. Disponible en: [www.fda.gov/media/85512/download](http://www.fda.gov/media/85512/download) (último acceso el 11 de julio de 2023);

2. Whaley PM, et al. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221148034.

# Pruebas de ensayo de 4F-PCC

Comparación indirecta de la eficacia hemostática y la seguridad de 4F-PCC frente a AA



- Estudio retrospectivo
- HIC asociada a inhibidores del FXa
- N=202 (4F-PCC: n=95; AA: n=107)

Eficacia hemostática (cociente de probabilidades):

**2,73**

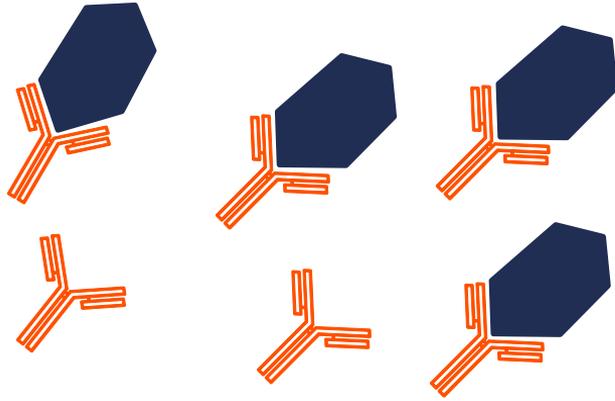
Mortalidad a 30 días (cociente de probabilidades):

**0,36**

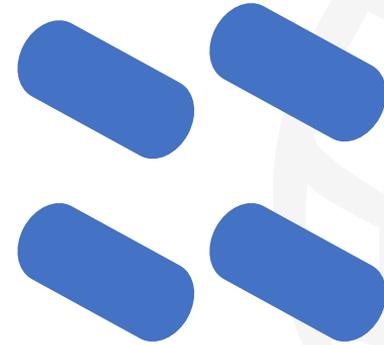
4F-PCC se asocia a una tasa menor de eficacia hemostática y una tasa mayor de mortalidad a 30 días en comparación con AA en pacientes con HIC asociada a inhibidores de FXa

- **¿Qué agentes de reversión están disponibles para la HIC inducida por inhibidores del factor IIa y qué pruebas informan a los médicos de su uso en este contexto?**

# Mecanismo de acción de idarucizumab



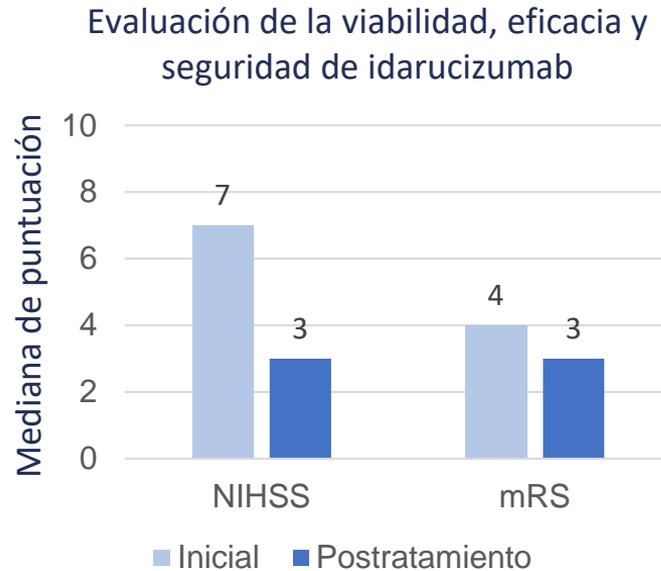
**Idarucizumab** se une a dabigatran



Formación de fibrina

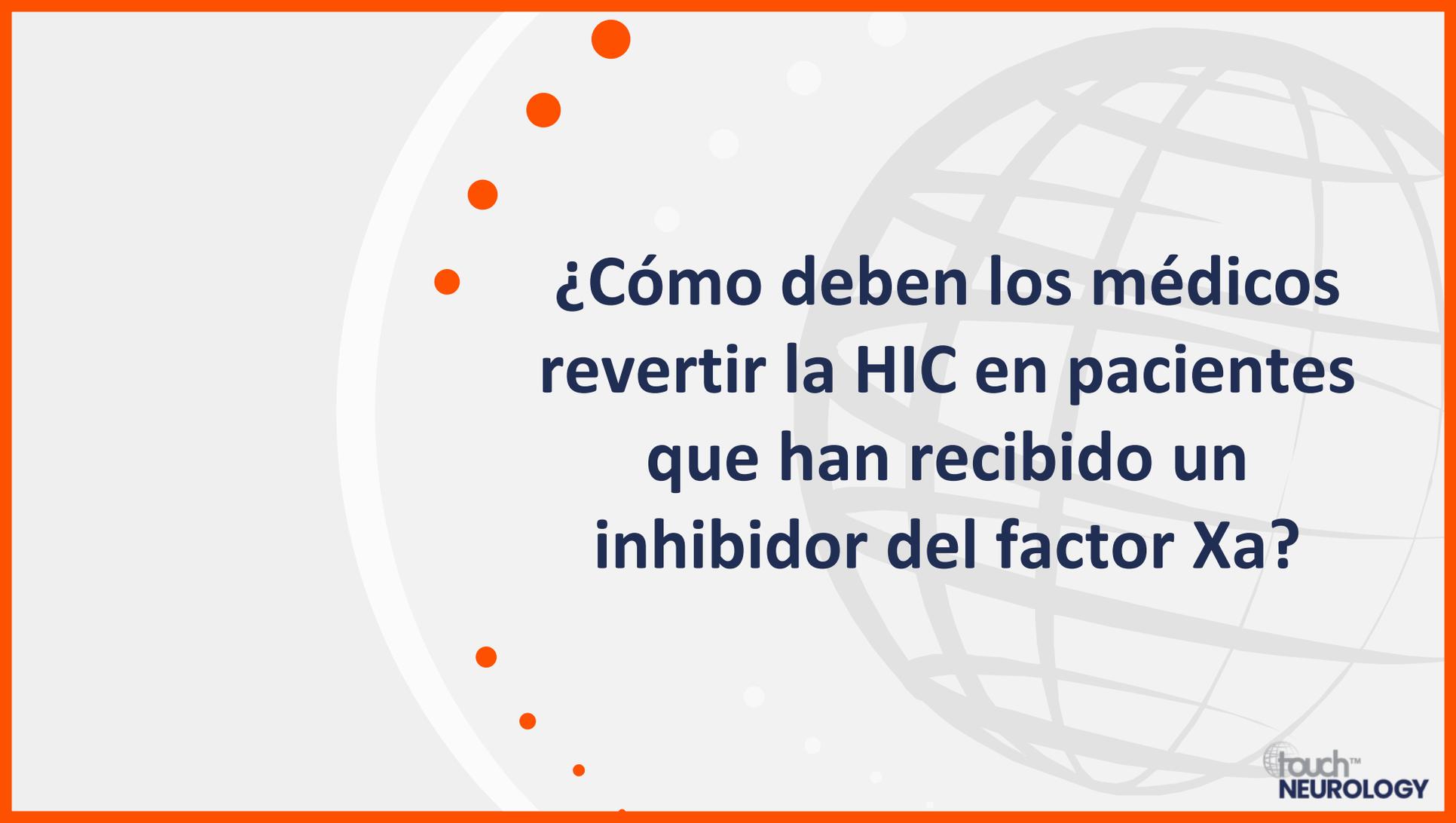
Idarucizumab se une a dabigatran con gran afinidad y especificidad para revertir los efectos anticoagulantes

# Pruebas de ensayo de idarucizumab en la HIC

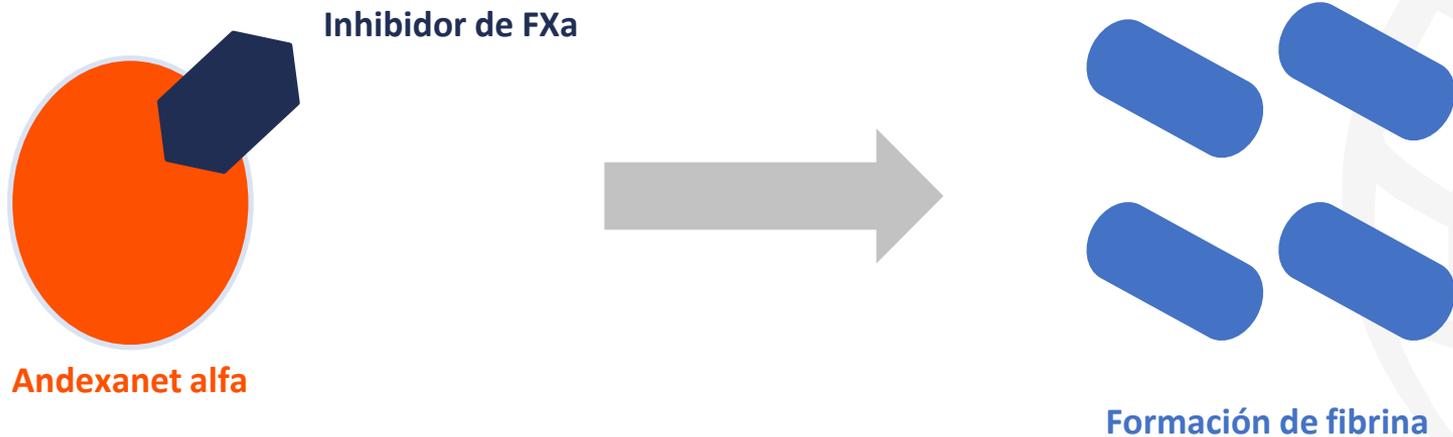


- Estudio retrospectivo
- HIC
- n=27

Idarucizumab se asocia a mejores resultados y a un menor riesgo de crecimiento del hematoma y mortalidad en pacientes con HIC

- 
- **¿Cómo deben los médicos revertir la HIC en pacientes que han recibido un inhibidor del factor Xa?**

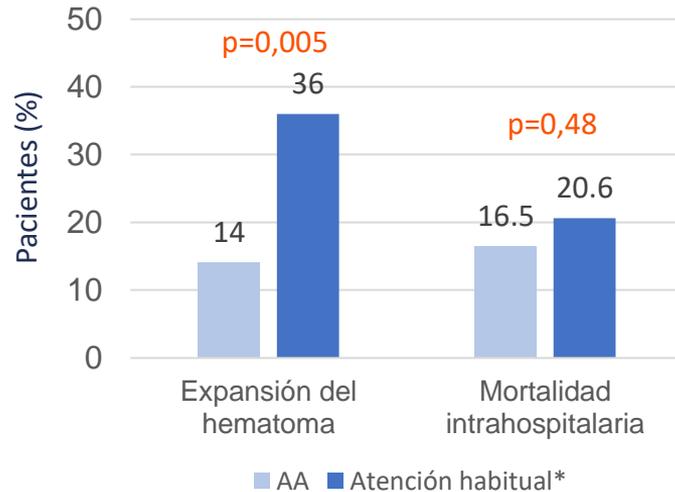
# Mecanismo de acción de andexanet alfa



Andexanet alfa se administra por vía intravenosa y se une específicamente a los inhibidores de FXa para revertir los efectos anticoagulantes

# Pruebas de ensayo de andexanet alfa

Eficacia y seguridad de AA frente a la atención habitual\*



- Estudio comparativo indirecto del estudio de cohortes RETRACE-II frente al análisis a posteriori del ensayo clínico ANNEXA-4
- HIC relacionada con inhibidores de FXa
- N=182 (AA: n=85; atención habitual: n=97)

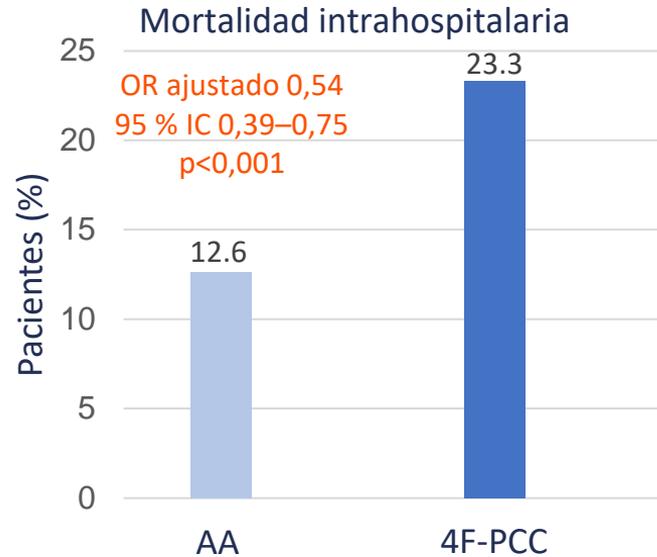
AA se asoció a una menor tasa tanto de expansión del hematoma como de mortalidad intrahospitalaria en comparación con la atención habitual. Sin embargo, la mejora de los resultados clínicos no fue significativa

\*La atención habitual incluye el tratamiento según el criterio del médico y el tratamiento hemostático basado en las directrices internacionales disponibles durante el periodo de estudio RETRACE-II (2011–2015).

AA, andexanet alfa; FXa, factor Xa; HIC, hemorragia intracerebral.

Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

# Datos reales que exploran el uso de andexanet alfa



- Comparación de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados con andexanet alfa frente a 4F-PCC
- HIC relacionada con inhibidores de FXa
- AA (n=666); 4F-PCC (n=662)

AA se asoció a una probabilidad un 50 % menor de mortalidad intrahospitalaria en comparación con 4F-PCC en pacientes con hemorragias graves asociadas a rivaroxaban o apixaban

4F-PCC, concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores; AA, andexanet alfa; FXa, factor Xa; HIC, hemorragia intracerebral; IC, intervalo de confianza; OR, cociente de probabilidades.

Dobesh PP, et al. Presentado en: Congreso ISTH 2023, Montreal, Canadá. 24–28 de junio de 2023. Abstr OC 31.2.

- **¿Cuáles son las limitaciones de las opciones de tratamiento actuales y las necesidades no cubiertas?**

# Mejorar los resultados del tratamiento de los pacientes que reciben agentes de reversión para HIC-ACOD



- La individualización de la estrategia de reversión para HIC-ACOD debe tener en cuenta la gravedad de la HIC y el intervalo temporal para la reversión



- Se necesitan más datos de ensayos clínicos aleatorizados para ayudar a determinar las estrategias de reversión óptimas

Resulta difícil determinar el riesgo de expansión del hematoma debido a la insuficiente información procedente de estudios que incluyan una cohorte heterogénea de pacientes con HIC-ACOD

# Optimizar la estabilización hemostática y los resultados de salud posteriores

## Dr. Truman Milling

Profesor Asociado,  
Dell Medical School,  
Universidad de Texas, Austin,  
TX, EE. UU.



**¿Cuáles son las  
recomendaciones de las  
guías para el uso de agentes  
de reversión en pacientes  
con HIC-ACOD?**

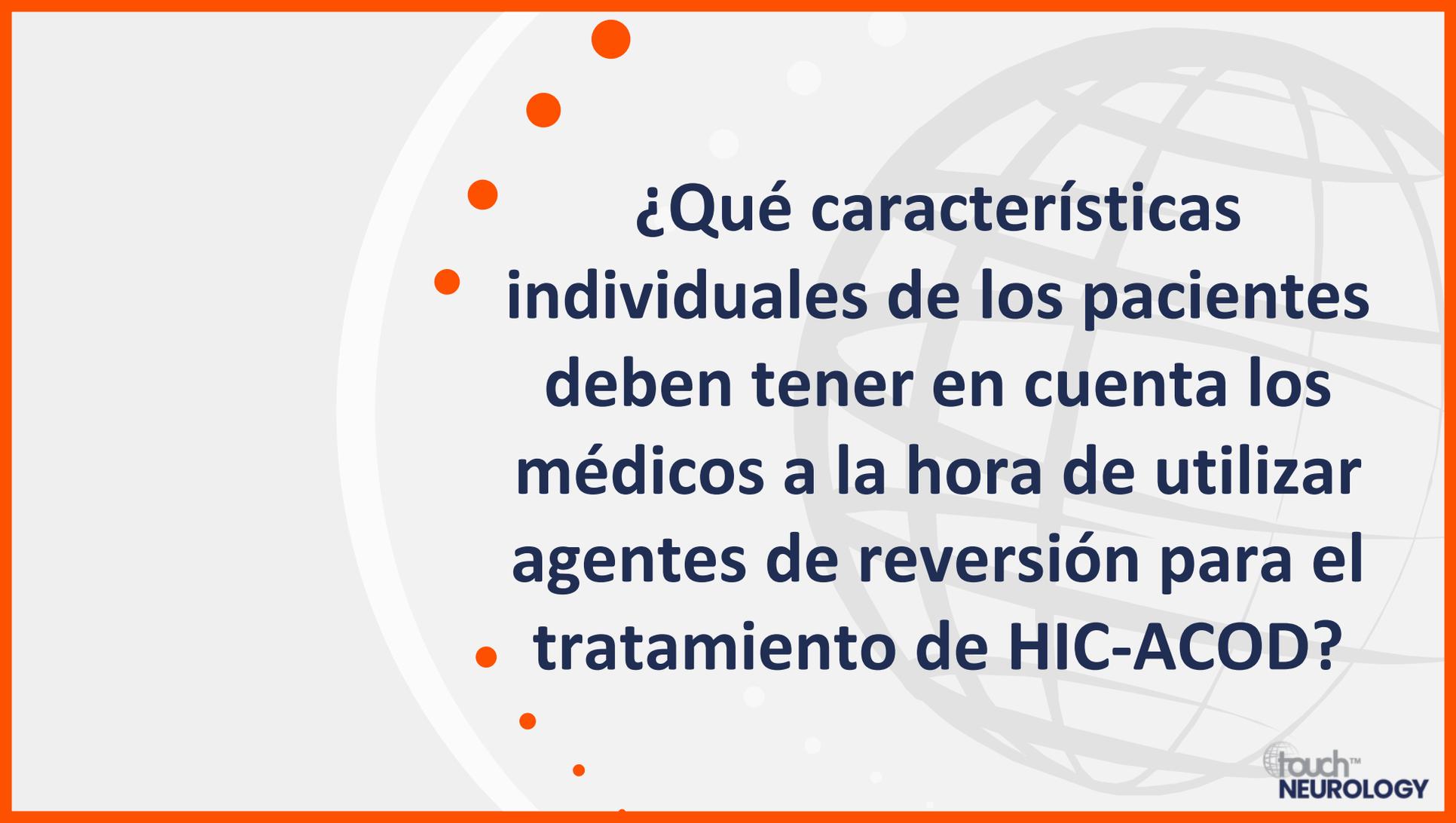
# Guías actuales sobre los agentes de reversión de HIC-ACOD

	ESO 2019 <sup>1</sup>	ACC 2020 <sup>2</sup>	AHA/ASA 2022 <sup>3</sup>
AA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rivaroxaban y apixaban frente a ningún tratamiento (recomendación débil)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rivaroxaban y apixaban si hay una hemorragia crítica en el lugar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibidores de FXa</li></ul>
Idarucizumab	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dabigatran</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dabigatran si hay una hemorragia potencialmente mortal o no controlada</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibidores directos de la trombina</li></ul>
PCC	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edoxaban</li><li>• Rivaroxaban y apixaban si no se dispone de AA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puede utilizarse si no se dispone de inhibidores específicos*</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puede utilizarse si no se dispone de inhibidores específicos*</li></ul>

\*Los inhibidores específicos incluyen idarucizumab y andexanet alfa.

AA, andexanet alfa; ACC, American College of Cardiology; ACOD, anticoagulante oral directo; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; ESO, European Stroke Organisation; FXa, factor Xa; HIC, hemorragia intracerebral; PCC, concentrado de complejo de protrombina.

1. Christensen H, et al. *Eur Stroke J.* 2019;4:294–306; 2. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:594–622; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361.

- 
- **¿Qué características individuales de los pacientes deben tener en cuenta los médicos a la hora de utilizar agentes de reversión para el tratamiento de HIC-ACOD?**

# Consideraciones clave para individualizar la atención



Gravedad de la HIC



Necesidad inmediata de descompresión quirúrgica



Aclaramiento de creatinina



Riesgo previsto de expansión del hematoma

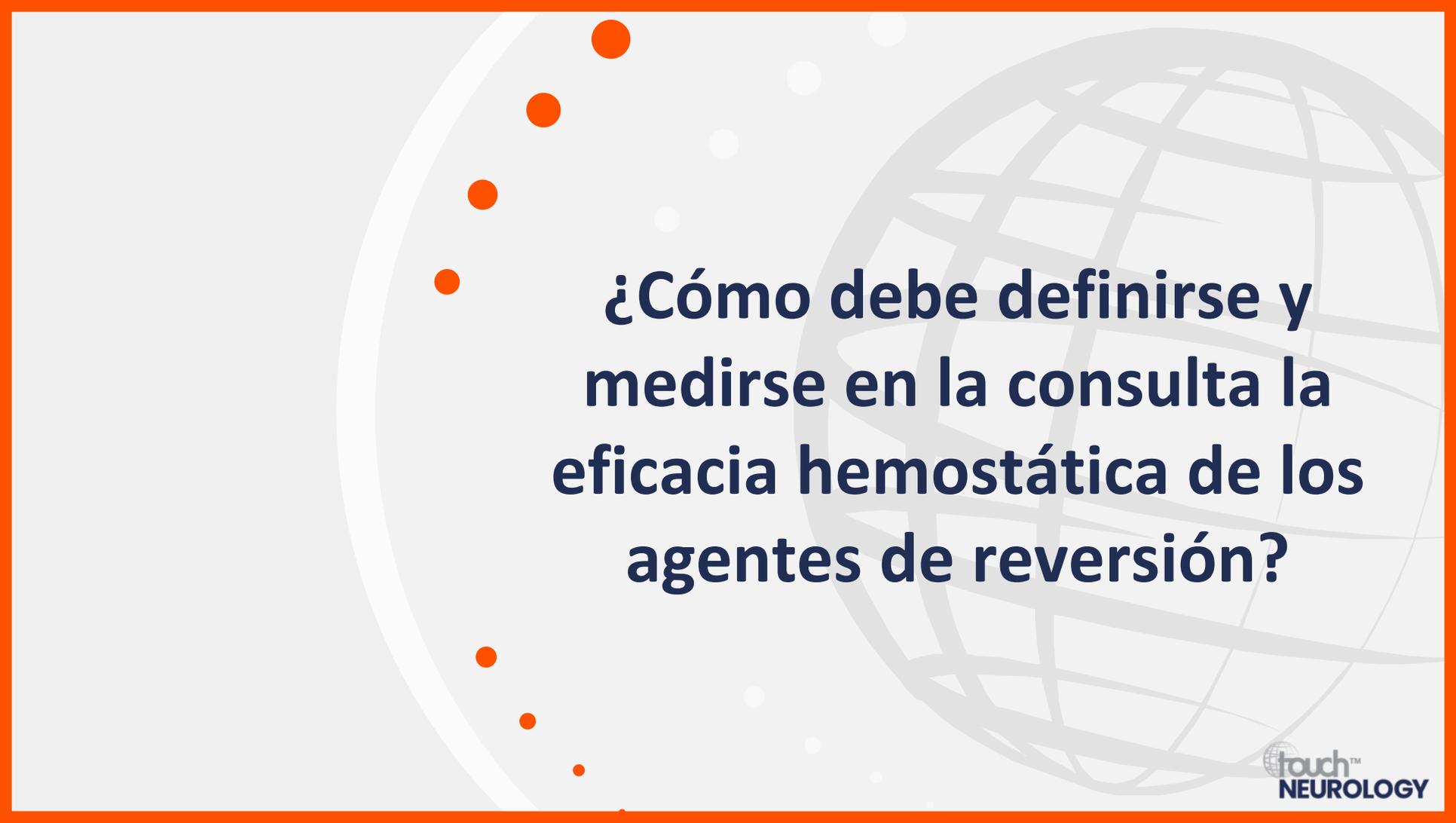


Tiempo transcurrido desde la última dosis de ACOD



Disponibilidad de agentes de reversión específicos de ACOD en el centro de tratamiento

Se requiere una selección pragmática de los pacientes para la reversión de ACOD tras una HIC y debe realizarse en un intervalo de tiempo basado en la presentación clínica y la tasa de deterioro



**¿Cómo debe definirse y medirse en la consulta la eficacia hemostática de los agentes de reversión?**

# Criterios de eficacia hemostática

ISTH SSC subcommittee on Control of Anticoagulation 2021

12 h



Hematoma estable o aumentado <35 %

24 h



No hay deterioro en GOS-E ni en ningún sistema de puntuación validado

48 h



No hay necesidad de seguir el tratamiento con agentes hemostáticos\*

48 h



No se necesitan (re)intervenciones no programadas para el control de la hemorragia



Sin intervenciones invasivas/realizado sin superar la hemorragia prevista

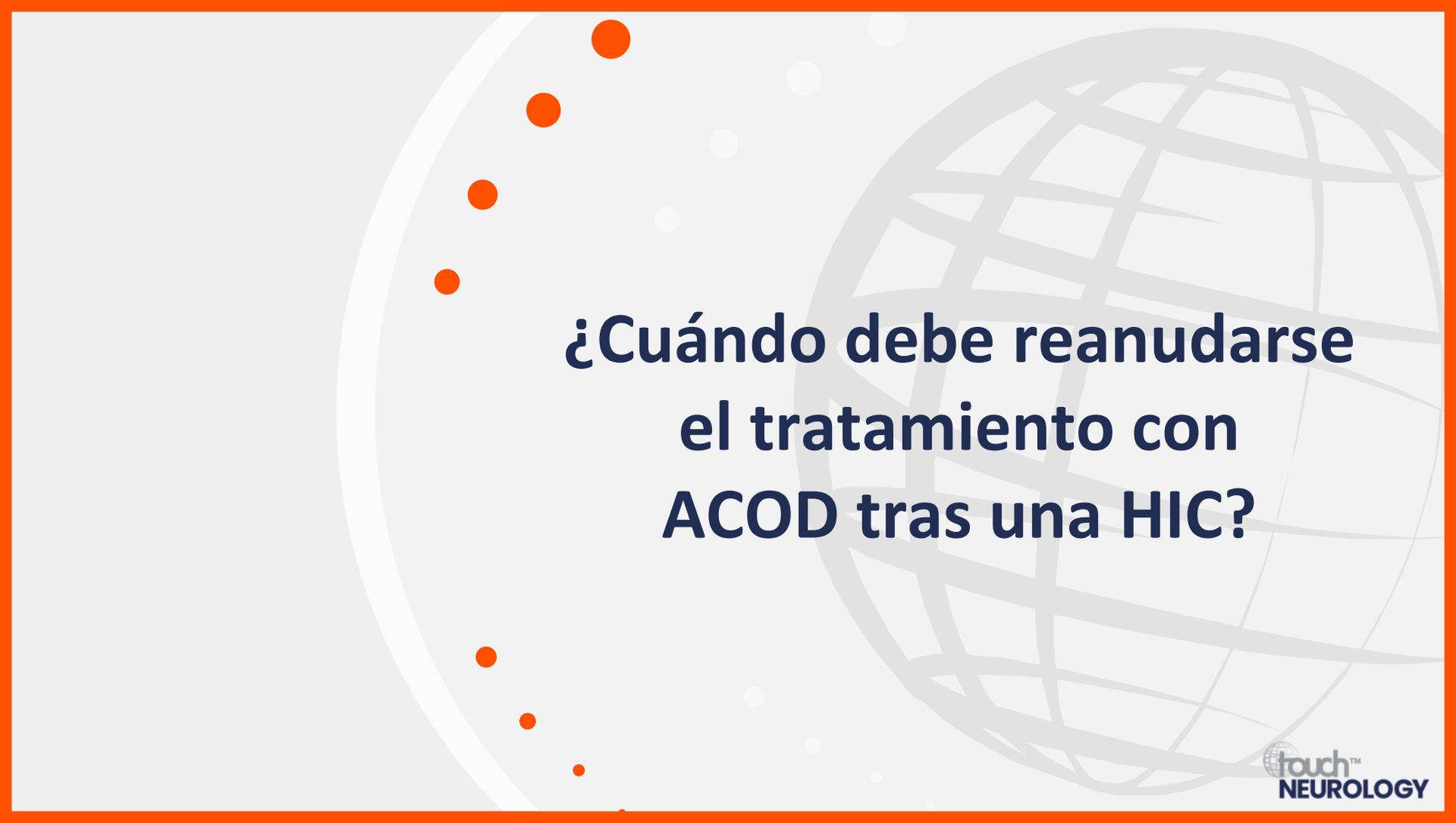


Sin deterioro o disfunción neurológica en el momento del alta

\*También incluye los factores de coagulación o la transfusión de hemoderivados.

GOS-E, Escala de Resultados de Glasgow extendida; h, horas; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; SSC, Comité Científico y de Normalización.

Khorsand N, et al. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1112-5.



**¿Cuándo debe reanudarse  
el tratamiento con  
ACOD tras una HIC?**

# Reanudación del uso de ACOD tras la ICH



En pacientes con HIC espontánea y condiciones que los sitúan en alto riesgo de eventos tromboembólicos, la **reanudación temprana** de la anticoagulación **para prevenir complicaciones tromboembólicas** es razonable



En pacientes con FA no valvular e HIC espontánea, puede considerarse la reanudación de la anticoagulación para **prevenir eventos tromboembólicos y reducir la mortalidad por cualquier causa en función de la ponderación de beneficios y riesgos**



En pacientes con FA e HIC espontánea en los que se tome la decisión de reiniciar la anticoagulación, puede considerarse **el inicio de la anticoagulación  $\approx$ 7–8 semanas después de la HIC tras sopesar las características específicas del paciente para optimizar el equilibrio de riesgos y beneficios**