

Uso del complejo protrombínico en pacientes anticoagulados que desarrollan hemorragia intracraneal

MARÍA TERESA BARTOLOMÉ NAVARRO¹, PILAR AMORES VALENCIANO¹,
MARTA GÓMEZ GARRIDO², ALICIA NAVARRO CARRILLO¹, ARANCHA ROMERO CEBRIÁN¹

¹Servicio de Urgencias, Hospital General de Villarrobledo, Área Sanitaria de Albacete, Albacete, España.

²Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General de Albacete, Albacete, España.

CORRESPONDENCIA:

M^a Teresa Bartolomé Navarro
E-mail: mt.bartolome@terra.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

26-10-2010

FECHA DE ACEPTACIÓN:

1-3-2011

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

El uso cada día más extendido de los anticoagulantes orales ha llevado al aumento del número de complicaciones con las que diariamente se enfrentan los servicios de urgencias (SU). El concentrado de complejo protrombínico (CCP) constituye una importante opción terapéutica cuando es urgente la reversión de la anticoagulación, ya que actúa de forma más rápida y completa que el plasma fresco congelado (PFC). A través del siguiente caso clínico, se revisa el uso e indicaciones del CCP en pacientes anticoagulados, y su utilización en procesos hemorrágicos intracraneales donde la rapidez de instauración del tratamiento es fundamental. [Emergencias 2012;24:130-133]

Palabras clave: Anticoagulación oral. Fármacos antivitaminas K. Hemorragia intracraneal. Complejo protrombínico.

Introducción

Los anticoagulantes orales están indicados en la prevención de la enfermedad tromboembólica. Los fármacos antivitaminas K (AVK) (anticoagulantes derivados de la cumarina) actúan como antagonistas de la vitamina K, necesaria en la carboxilación de los factores II, VII, IX y X, y las proteínas C y S. El acenocumarol, más utilizado en nuestro país, y la warfarina, en países anglosajones, son los fármacos AVK de uso más extendido. Las principales diferencias entre ambos son farmacocinéticas: la semivida del acenocumarol es de 2-3 días. Otros anticoagulantes (dabigatran, fármaco inhibidor de la trombina; y rivaroxaban y apixaban, inhibidores del factor Xa) pueden constituir una alternativa a los AVK.

La complicación más grave en pacientes que reciben tratamiento con AVK es la hemorragia intracraneal (HIC), que tiene un mortalidad de al menos el 50%. Para intentar revertir su efecto, existen varias opciones de tratamiento: vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), factor VII recombinante (rFVIIa) y concentrado de complejo protrombínico (CCP). Los métodos tradicionales (vitamina K o PFC) se han mostrado lentos o ineficaces que necesitan métodos de tratamiento alternativo. El uso de rFVIIa aunque puede revertir el

cociente internacional normalizado (INR), su impacto clínico en la disminución del sangrado no está claro. El CCP se considera el tratamiento más efectivo para revertir la sobrecoagulación por AVK de manera urgente. Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con AVK en el que se utilizó, como tratamiento hemostático, el CCP.

Caso clínico

Varón de 60 años con antecedentes de fibrilación auricular (FA) crónica anticoagulado con acenocumarol que consultó por un episodio de mareo. Presentaba pérdida de visión y alteración del comportamiento. A la exploración física destacaba: presión arterial (PA) 190/117 mmHg; saturación arterial de O₂ 95%, frecuencia cardiaca a 70 lpm antiarrítmica, sin soplos ni ruidos. Neurológicamente presentaba una puntuación en la escala de consciencia de Glasgow (CGS) de 15/15, estaba desorientado, pero el resto de la exploración fue normal. Las pruebas complementarias mostraron un INR de 2,01 AP 29, y el resto de parámetros dentro de la normalidad. En el ECG había una fibrilación auricular (FA) a 74 lpm. La TC craneal mostraba una lesión hiperdensa "en la región temporoparietal posterior derecha correspondiente con un hematoma de

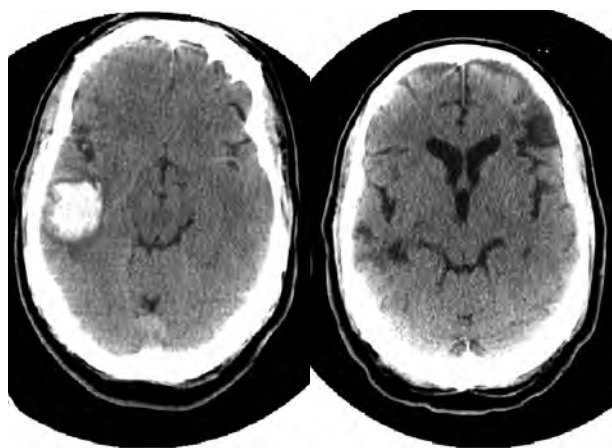


Figura 1. Izquierda: TC craneal en el que se observa una lesión hiperdensa (hematoma). Derecha: TC craneal que muestra la reabsorción del hematoma.

3,8 cm de diámetro. con mínimo edema perilesional (Figura 1). A los 45 minutos de llegada al servicio de urgencias (SU), el paciente presentó una crisis tónico-clónica generalizada de aproximadamente 2 minutos de duración, y posteriormente deterioro del nivel de conciencia con un CGS de 8 puntos y una frecuencia cardíaca de 160 lpm. Ante la sospecha de resangrado, aunque presentaba valores de INR dentro de rango terapéutico, se procedió al aislamiento de la vía aérea y a la administración de vitamina K iv (10 mg) y complejo protrombínico (dosis de 30 UI/kg). A las 6 horas fue extubado. A las 48 horas se le realizó una angio-TC que se comparó con otra previa, en la que se apreció hematoma ténporo-parietal derecho en evolución sin evidenciarse malformaciones vasculares ni aneurismáticas. El paciente ingresó en neurología donde fue dado de alta asintomático, sin secuelas neurológicas y en tratamiento con antiagregantes orales a la espera de reintroducirle la anticoagulación oral (Figura 2).

Discusión

El riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes aumenta con la cirugía y traumatismos y el exceso de anticoagulación (INR \geq 4,5), aunque las complicaciones pueden ocurrir con INR dentro del rango terapéutico^{4,5}, como en nuestro caso.

El PFC es un método utilizado para la reversión del efecto anticoagulante. Se obtiene de donantes humanos o por plasmaféresis y debe congelarse rápidamente en las primeras horas. Se encuentra disponible en varias formas: PFC inactivado por diferentes métodos y PFC cuarentenado o securi-

zado. Los principales efectos adversos tras su administración son: reacciones alérgicas, complicaciones infecciosas, hemólisis, sobrecarga de líquidos (TACO), lesión pulmonar aguda (TRALI) e inmunosupresión⁶. La dosis habitual de plasma es de 15 ml/kg, aunque la dosis óptima no ha sido establecida. Debe ser descongelado antes de su uso, lo que puede retrasar el tratamiento⁷.

El uso de rFVIIa no ha obtenido los resultados esperados. En ensayos controlados con placebo, el tratamiento con altas dosis de rFVIIa aumentó significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, especialmente en ancianos⁸, lo que sugiere que puede ser efectivo en pacientes menores de 70 años con volumen de sangrado intracerebral menor de 60 ml y administrado en las primeras 2,30 horas del inicio de los síntomas⁹.

Los CCP son concentrados plasmáticos de factores de la coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X), aunque en algunos el contenido del factor VII es nulo o muy escaso. Su indicación en el tratamiento y prevención del sangrado por sobrecoagulación está bien definida en diferentes guías de práctica clínica¹⁰. La dosis óptima no está establecida, normalmente se utiliza de 15 a 50 UI/kg³. Algunos autores indican unas dosis u otras en función del INR¹¹. Comparado con otros tratamientos alternativos, el CCP consigue una reversión más rápida del INR, aunque la respuesta es menos sostenida en el tiempo. El tiempo de semivida de cada factor es distinto; por ello, para evitar el "efecto rebote", es preciso administrar vitamina K. Los CCP actualmente están indicados en diversos grupos de pacientes^{12,13}: 1) pacientes con déficit adquirido o congénito de factores vitamina K dependientes; 2) pacientes anticoagulados con AVK que precisen reversión urgente; y 3) control y prevención de hemorragias agudas en pacientes críticos o con enfermedades hepáticas severas. Su

Tabla 1. Ventajas de uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP) frente a plasma fresco congelado (PFC)

1. CCP presenta mayor eficacia que PFC para corregir INR.
2. CCP se asocia con una reducción en la incidencia y grado de crecimiento del hematoma respecto al PFC.
3. Menor riesgo de transmisión de enfermedades virales como hepatitis y VIH.
4. Corrección más rápida y completa corrección de los factores de la coagulación vitamina K dependientes.
5. PFC precisa de mayor tiempo para su preparación (30 minutos de descongelación), incluso puede precisar de pruebas cruzadas
6. Menor volumen infundido: PFC necesita volúmenes de 15 ml/kg respecto a 1-2 ml/kg de CCP, con los que se minimizan los problemas hemodinámicos (TACO).
7. PFC se asocia además con riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), una de las principales causas de muerte después de la transfusión.

INR: cociente internacional normalizado.

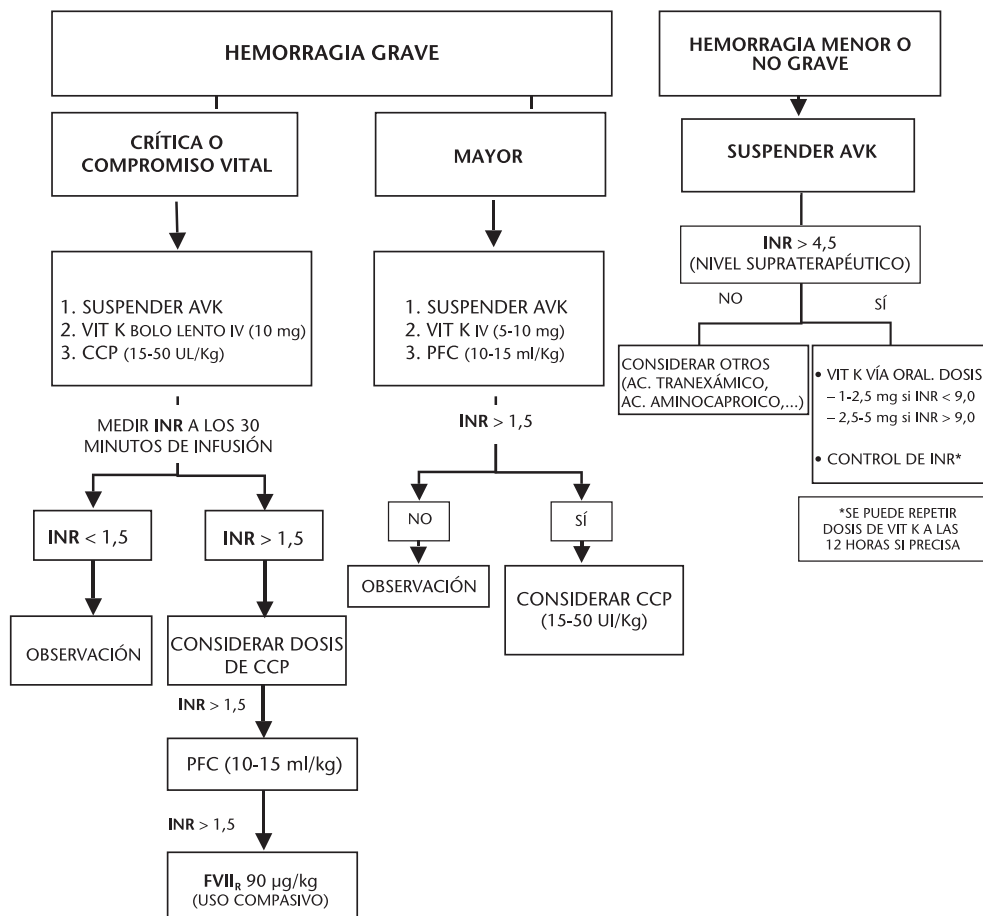


Figura 3. Actitud en pacientes con anticoagulación oral y hemorragia crítica: la que afecta al sistema nervioso central (SNC) o que precisa intervención quirúrgica o angiografía urgente. Hemorragia mayor: potencialmente letales; requieren ingreso y generalmente transfusión (digestivas, retroperitoneales, etc.). Hemorragia menor: no precisan de estudios complementarios (gingivorragias, epistaxis, hematomas, hematurias, hipermenorreas y quemosis). CCP: concentrado de complejo protrombínico; AVK: fármacos antivitaminas K; PFC: plasma fresco congelado; FVIIa: factor VII recombinante; IV: administración intravenosa; VO: administración vía oral. INR: cociente internacional normalizado.

principal efecto adverso es la trombosis venosa o arterial, especialmente en pacientes con hepatopatía, neonatos o aquéllos que requieran dosis altas o repetidas del mismo^{11,12}. Algunas medidas para reducir su trombogenicidad fueron la adición de heparina y antitrombina o proteína C, o ambos⁷. Está contraindicado en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID)¹¹. Las ventajas respecto al CCP se muestran en la Tabla 1.

Durante años ha existido un entusiasmo general sobre el uso del PFC. De hecho, su uso ha sido aceptado sin someterse a controles de investigación clínica que deberían exigirse para demostrar su eficacia¹⁴. Cuando se precisa la reversión urgente de la anticoagulación, la actitud continúa siendo la administración de PFC y vitamina K¹. Sin embargo, el tiempo de retraso en la descongelación de plasma unido a los efectos adversos han hecho necesarios enfoques alternativos⁷. Los estudios mues-

tran que los CCP revierten la anticoagulación de manera más rápida, segura y completa que PFC recomendándose así su uso^{7,15}. La Figura 3 presenta un algoritmo que puede ser útil en el manejo de pacientes anticoagulados con hemorragia.

Bibliografía

- Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:151-55.
- Elliot J, Smith M. The Acute Management of Intracerebral Hemorrhage: A Clinical Review. *Anesth Analg*. 2010;110:1419-27.
- Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:87-92.
- Makris M, Van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:171-81.
- Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care*. 2009;13:R 119.

- 6 Damiani G, Pinnarelli L, Sommella L, Farelli V, Mele L, Menichella G, et al. Appropriateness of fresh-frozen plasma usage in hospital settings: a meta-analysis of the impact of organizational interventions. *Transfusion*. 2010;50:139-44.
- 7 Nigel SK, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370:439-48.
- 8 Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. D.V.M. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2010;1363:1791-800.
- 9 Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE, Brun NC, Begtrup K, Broderick JP, et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke*. 2009;40:833-40.
- 10 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Growther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Supl):160S-198S.
- 11 Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009;7:325-34.
- 12 Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*. 2010;8:149-54.
- 13 Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of Protrombin Complex Concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137-43.
- 14 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Brit J Haematol*. 2004;126:139-52.
- 15 Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PFW. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sanguinis*. 2010;99:251-60.

Use of prothrombin complex in patients with an intracerebral hemorrhage who are on oral anticoagulants

Bartolomé Navarro MT, Amores Valenciano P, Gómez Garrido M, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián A

The use of oral anticoagulants is increasing, leading to a rise in the number of complications emergency health services must cope with. A review of the literature showed that prothrombin complex is an important therapeutic option when emergency reversion of anticoagulation is required, as it acts more quickly and completely than fresh frozen plasma. In this case report we review the use and indications of prothrombin complex in patients on oral anticoagulants, noting that rapid onset of effect is particularly important in cases of intracerebral hemorrhage. [*Emergencias* 2012;24:130-133]

Key words: Oral anticoagulation. Vitamin K antagonists. Intracerebral hemorrhage. Prothrombin complex.

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

Título: Emergency Medicine Diagnosis and Management (6th Edition)

Editores: Anthony FT Brown, Michael D Cadogan

Editorial: Hodder Arnold 2011

Páginas: 532

ISBN: 978 1 444 120 134

Se ha publicado recientemente la Sexta Edición de "Diagnosis and Management Emergency Medicine" de Anthony FT Brown y Mike D Cadogan. Es un manual de bolsillo de prestigio internacional referenciado por algunas de las revistas más reconocidas del ámbito de la medicina de urgencias y emergencias, tales como *Medical Journal of Australia* o *Emergency Medicine Australia*. Está dirigido a estudiantes y médicos en formación de la medicina de urgencias y emergencias. Está redactado y estructurado del tal forma que permite tanto la consulta rápida a pie de cama del enfermo como el estudio esencial de cualquier patología del ámbito de urgencias.

Es una edición renovada del manual con múltiples modificaciones que lo hacen sumamente atractivo. Se

incluyen nuevas secciones, como la de la atención al paciente crítico y la de los procedimientos prácticos, y se ha ampliado otras, como la sección pediátrica, la de enfermedades infecciosas y la de urgencias del viajero y medioambientales. También se ha incluido un apéndice con los valores normales de los análisis de laboratorio y el manejo práctico de la dosificación de los fármacos más frecuentemente utilizados en la atención urgente. Se ha revisado completamente la obra, la cual ha sido actualizada con las últimas guías clínicas disponibles basadas en la evidencia e incorpora un apartado de lectura recomendada. Por último, destacar que dispone de recursos electrónicos para ampliar los conocimientos en técnicas, imágenes clínicas y preguntas clínicas basadas en la evidencia, así como material de lectura y recursos adicionales de forma gratuita.

Es, por tanto, un libro de consulta diaria que debería estar disponible para cualquier médico que practique la medicina de urgencias y emergencias, con el fin de dar la mejor asistencia posible a sus pacientes.

Francisco Javier Martín Sánchez