



### ***Four-factor prothrombin complex concentrate dose response relationship with INR for warfarin reversal.***

**Yohe AS, Livings SE.**

Am J Emerg Med. 2019 May 7. pii: S0735-6757(19)30328-6. doi: 10.1016/j.ajem.2019.05.017. [Epub ahead of print]. (Abstract del estudio)

Para la reversión inmediata del efecto anticoagulante de los fármacos con acción antivitamina-k (AVK) se recomienda el uso de Concentrado de Complejo Protrombínico de cuatro factores (CCP-4F) o Plasma Fresco Congelado (PFC). El efecto reversor de los CCP-4F es más rápido y más completo que el producido por la administración de PFC, con infusión de mucho menor volumen. Este hecho ha supuesto que la administración de CCP-4F se considere la primera opción para la reversión en los casos en que ésta deba ser inmediata.

La dosis de CCP-4F estimada es variable, aunque se han propuesto varios regímenes de administración con dosis fijas o en función de diversas variables solas o combinadas (peso, INR de base, INR objetivo, dosis según criterio personal). Además, una cuestión que se ha planteado en diversas ocasiones es si existe o no una relación directa entre la dosis administrada y la reducción del INR en los pacientes anticoagulados con un AVK, y por ello vamos a comentar un estudio cuyo objetivo es, precisamente, tratar de caracterizar y relacionar la reducción del INR con la dosis de CCP-4F empleada.

Se trata de un estudio realizado de forma retrospectiva en un único centro, lo cual añade un nivel de sesgo que hay que tener en cuenta y que los autores remarcan en la discusión. Se incluyeron 114 pacientes evaluables de los 310 que cumplían los criterios iniciales de inclusión. A todos ellos se administró el CCP-4F en base al peso corporal y al INR de base, excepto en los casos con riesgo vital (administración de 50 UI/kg con independencia del INR dado que no se disponía del mismo).

El análisis de los resultados encontró una buena correlación entre la dosis de CCP-4F administrada y el INR tras la reversión. Sin embargo, no se pudo establecer ninguna relación entre el peso del paciente o el INR pre-reversión (criterios ambos en los que estaba basada la dosis del reversor) y el INR tras la reversión. Por este motivo, los autores acotaron los pacientes y sub-analizaron aquéllos en los que el INR de base se encontraba entre 2 y 3.9 (96 pacientes del total), y dividieron los resultados entre los que recibieron menos o más de 30 UI/kg; el resultado de este sub-análisis encontró que, independientemente de la dosis administrada, en el INR final no había diferencias significativas (1.28 frente a 1.22 respectivamente), sugiriéndose que los pacientes con un INR inferior a 4 no se benefician de dosis altas de CCP-4F (superiores a 30 UI/kg).



## ***Bleeding news***

A partir de los resultados analizados, los autores concluyen que no existe relación entre la dosis de CCP-4F y el grado de reversión de la anticoagulación por un AVK. Es decir, se sugiere que el protocolo de cálculo de dosis en base al peso y al INR inicial debería ser revisado y abrir la puerta a la posibilidad de administración de CCP-4F a dosis fijas como reconocen los autores que se ha planteado recientemente, o realizar el cálculo de forma diferente, dado que algunos de los pacientes podrían estar sobre-revertidos con el cálculo de la dosis en la forma en que se realiza en el hospital donde se llevó a cabo el estudio..



## **Bleeding news**

### ***Fibrinogen levels and postoperative chest drain blood loss in low-weight (<10 kg) children undergoing cardiac surgery.***

**Ranucci M, Bianchi P, Cotza M, Beccaris C, Silvetti S, Isgrò G, Giamberti A, Baryshnikova E.**

Perfusion. 2019 Jun 28:267659119854246. doi: 10.1177/0267659119854246. [Epub ahead of print].  
(Abstract del estudio)

No es habitual disponer de evidencias en los pacientes pediátricos, y menos aún en los casos de pacientes pediátricos con hemorragia severa. Por ello, es de agradecer el artículo que comentamos que estudia una población pediátrica sometida a cirugía cardiaca, con el objetivo de ver si existe alguna relación entre la pérdida de sangre por los drenajes y los niveles plasmáticos de fibrinógeno en el periodo postoperatorio.

Es un estudio prospectivo que incluyó 77 pacientes con un peso inferior a 10 kg sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC), considerándose la variable primaria de estudio el sangrado postoperatorio severo (débito por drenajes superior a 30 ml/kg en las primeras 24 horas).

La lectura de la publicación resulta interesante además porque se describe de forma pormenorizada el protocolo de manejo de los pacientes sangrantes en este tipo de cirugía. Se comenta, por ejemplo, que siempre se emplean los test viscoelásticos para la toma de decisiones en relación con el tipo de hemostático que se debe administrar, que el ácido tranexámico a dosis de 30 mg/kg forma parte del protocolo, que los concentrados de complejo protrombínico no se consideran en este tipo de pacientes (población pediátrica, cirugía cardiaca con CEC) pero sí el plasma fresco y el fibrinógeno.

Centrando el comentario en este estudio, se encontró que hay una correlación entre los niveles de fibrinógeno a la llegada a la UCI y el sangrado postoperatorio. Sin embargo, los autores reconocen que algunos pacientes con niveles bajos de fibrinógeno no presentan siempre una hemorragia significativa y que, si bien el fibrinógeno debe formar parte esencial de la batería de hemostáticos que se pueden emplear en estos pacientes, el sangrado es multifactorial y su administración como hemostático único puede no ser totalmente efectiva para el control de la hemorragia.

Con todo, los autores destacan tres hallazgos fundamentales en su estudio:

- Los niveles plasmáticos bajos de fibrinógeno en esta población específica se asocian con una mayor pérdida de sangre por los drenajes y más sangrado severo.
- Si el nivel plasmático de fibrinógeno a la llegada a la UCI es inferior a 150 mg/dL, existe una



## ***Bleeding news***

asociación predictiva positiva del 60% en que el paciente va a padecer una hemorragia severa.

- Si el nivel plasmático de fibrinógeno es bajo, es muy probable que se tenga que transfundir más plasma fresco a ese determinado paciente.

Por último, es interesante señalar que la sensibilidad y la especificidad de los niveles bajos de fibrinógeno y de la alteración del INR en la predicción del sangrado postoperatorio son altas, pero la combinación de ambos test las mejoran todavía más, quizás en base a que, como se ha comentado antes, la hemorragia es multifactorial.



## **Bleeding news**

### ***The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review.***

***Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH..***

***Int J Emerg Med. 2018 Dec 3;11(1):55. doi: 10.1186/s12245-018-0215-6. (Abstract del estudio)***

En esta revisión, los autores centraron su atención en las complicaciones hemorrágicas ya que son un riesgo asociado con todos los anticoagulantes. Actualmente, las opciones de manejo de los episodios de sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales directos (DOAC) es limitado. Los concentrados de complejo protrombínico (PCC) se han propuesto como una opción terapéutica potencial y la evidencia sobre su uso es creciente. Los autores analizan muchos estudios en los cuales se apoya el uso de PCC con modelos preclínicos y en voluntarios sanos; sin embargo, más recientemente, los estudios observacionales han mejorado aún más la comprensión de las actuales estrategias de reversión de los DOAC. La mayoría de guías clínicas actuales en la práctica clínica sugieren específicamente el uso de PCC para esta indicación. Los agentes de reversión específicos para los inhibidores del factor Xa estarán disponibles en un futuro cercano, pero todavía están surgiendo datos sobre su eficacia. En conclusión, los autores recomiendan un enfoque multimodal como la estrategia óptima para restaurar la hemostasia en pacientes con coagulopatía asociada a DOAC.



## **Bleeding news**

### ***Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution.***

***Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, Sarkar R, Antalis TM.***

Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1348. doi: 10.3389/fimmu.2019.01348. eCollection 2019.  
(Abstract del estudio)

Las observaciones clínicas y la evidencia de laboratorio acumulada apoyan una interacción compleja entre coagulación, inflamación, inmunidad innata y fibrinólisis en el tromboembolismo venoso (TEV). El TEV, que incluye trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) y las complicaciones posteriores del síndrome posttrombótico (SPT), son causas significativas de morbilidad y mortalidad en los pacientes. Los factores de riesgo clínico para el TEV incluyen cáncer, traumatismo grave, cirugía, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, parálisis, periodos prolongados de inmovilidad y envejecimiento. Las anomalías en el flujo sanguíneo venoso o estasis inicia la activación de células endoteliales, y en concierto con plaquetas, neutrófilos y los monocitos, propagan el TEV en una vena intacta. Además, las células inflamatorias tienen unas funciones cruciales en la recanalización del trombo y la restauración del flujo sanguíneo a través de la fibrinólisis y remodelación vascular. La resolución más rápida del trombo es clave para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Mientras que en el entorno clínico, la terapia de anticoagulación es exitosa para prevenir la propagación de trombos venosos, las terapias actuales no están diseñadas para inhibir la inflamación, lo cual puede conducir al desarrollo de SPT. Los modelos animales de TVP han proporcionado muchos conocimientos sobre los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la formación, propagación y resolución de trombos venosos, así como el papel que juegan los componentes clave del sistema fibrinolítico en estos procesos. En este estudio, los autores revisaron los avances recientes en la comprensión de la fibrinólisis y la inflamación en la resolución del TEV.