

# Bleeding news



## **The Use of 4F-PCC to Correct Direct Oral Anticoagulant-Induced Coagulopathy: An Observational Analysis**

Yan Zheng, Christopher A Tormey

[Transfus Med. 2020 Apr 27. doi: 10.1111/tme.12683. \(Abstract del estudio\)](#)

Autor del comentario: *Dr. Joan Cid. Unitat d'Afèresi. Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia, ICMHO. Hospital Clínic, Barcelona*

Con la aprobación del concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores (4FPCC, Kcentra) para la reversión de la hemorragia asociada a los antagonistas de la vitamina K en Estados Unidos, se ha convertido en una práctica relativamente común usar 4FPCC "fuera de indicación" para corregir la coagulopatía causada por anticoagulantes orales directos (DOAC). Sin embargo, la eficacia y seguridad de 4FPCC no se ha estudiado bien en este escenario. Por ello, los autores de este estudio realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre el uso "fuera de indicación" de 4FPCC para revertir el sangrado asociado con DOAC en un centro que atiende pacientes con traumatismo (nivel 1) entre noviembre de 2014 y febrero de 2017. Los autores recogieron los datos de INR y hemoglobina antes y después de la infusión de 4FPCC, el resultado clínico y la aparición de eventos tromboembólicos dentro de las 24 horas siguientes y a los 45 días de la administración de 4FPCC. En este artículo se incluyen 24 pacientes en tratamiento con DOAC que recibieron 4FPCC por hemorragia severa y cirugías urgentes. La mayoría de los pacientes mostraron una mejoría clínica de acuerdo a la estabilización del tamaño de la hemorragia intracraneal así como a la estabilización de las cifras de hemoglobina. En el estudio, no se identificó ningún evento tromboembólico dentro de las 24 horas posteriores a la administración de 4FPCC. Sin embargo, 4 (16,7%) pacientes experimentaron eventos tromboembólicos al cabo de 2-45 días después de recibir 4FPCC. Con estos datos, los autores concluyen que 4FPCC fue relativamente eficiente en la corrección de la coagulopatía inducida por DOAC. Sin embargo, los autores resaltan el hecho que el 16,7% de los pacientes experimentaron alguna forma de eventos tromboembólicos en los días a semanas después de la administración de 4FPCC, aunque la imputabilidad de 4FPCC en estos procesos (frente a su enfermedad subyacente) es difícil de determinar. En resumen, es un estudio observacional retrospectivo y es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados para evaluar aún más la seguridad de 4FPCC en la reversión de la hemorragia asociada a los DOAC.

# Bleeding news



## COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation

Jean Connors, Jerrold Levy

[Blood. 2020 Jun 4;135\(23\):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000 \(Abstract del estudio\)](#)

**Autora del comentario:** *Dra. Raquel Ferrandis Comes. FEA Anestesiología y Reanimación Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Profesora asociada, Facultad de Medicina de Valencia*

Los autores nos presentan una interesante revisión, partiendo de un punto de vista global y focalizándose después en la coagulopatía asociada a la infección COVID-19, en base a la información de la que se dispone en estos momentos.

En relación con una infección la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) ha descrito 2 alteraciones de la coagulación, la SIC (sepsis-induced coagulopathy), más precoz y de menor gravedad, y la DIC (disseminated intravascular coagulopathy), que se describe como evolución de la SIC, si el proceso infeccioso no se resuelve. El acrónimo CAC, COVID-19 associated coagulopathy, se ha utilizado para describir la alteración precoz observada en los test de coagulación, sin haberse visto una coagulopatía clínica ni un aumento del riesgo de sangrado asociado. Desde las primeras publicaciones, se ha descrito un muy ligero incremento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), junto con un marcado aumento del dímero D (DD), de forma paralela al incremento de los marcadores de inflamación, como la IL-6. Así mismo, publicaciones posteriores apuntan a un mejor pronóstico en pacientes graves tratados con heparina frente a aquellos que no.

Se desconoce el mecanismo de activación de la coagulación. No obstante, la infección por SARS-CoV-2 implica, igual que otras infecciones, una activación del sistema inflamatorio, íntimamente relacionado con la alteración de la coagulación, y que se postula como causa del incremento del DD, que sería reflejo de la gravedad de la infección y de la activación inflamatoria y de la coagulación. De hecho, tanto un DD basal elevado, como el incremento posterior del DD se han asociado a mayor mortalidad.

En otra línea, se ha descrito el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 como la molécula de adhesión del virus. La replicación viral en la célula endotelial se ha relacionado con inflamación celular, apoptosis y microtrombosis, que probablemente contribuyan a la clínica de la COVID-19.

Respecto al tratamiento, dado el conocimiento del aumento de eventos tromboticos en estos pacientes, salvo contraindicación, todo paciente debe recibir trombopprofilaxis al ingreso en el hospital. Sin embargo, la dosis de heparina sigue siendo motivo de controversia, con la propuesta cada vez de más autores de aumentar la dosis en pacientes de alto riesgo, llegando a dosis anticoagulante para los pacientes más graves. La decisión de pasar a dosis de anticoagulación está en estos momentos carente de evidencia, pero se propone en pacientes en lo que se sospeche el desarrollo de embolia pulmonar, en base a datos ecocardiográficos o clínicos (descompensación respiratoria brusca).

# Bleeding news



## Current Perspective on Fibrinogen Concentrate in Critical Bleeding

*Santiago R Leal-Noval, Jose Fernández Pacheco, Manuel Casado Méndez, Diego Cuenca-Apolo, Manuel Muñoz-Gómez*

Expert Rev Clin Pharmacol.2020 Jun 1. doi: [10.1080/17512433.2020.1776608](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1776608). (Abstract del estudio)

*Autora del comentario: Dra. Raquel Ferrandis Comes. FEA Anestesiología y Reanimación Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Profesora asociada, Facultad de Medicina de Valencia*

Los autores presentan una completa actualización del manejo del fibrinógeno en el paciente con sangrado masivo. Es una lectura interesante y amena, de la que paso a destacar los puntos más relevantes.

Ante un sangrado masivo dos puntos clave son la rapidez en el diagnóstico y la precocidad en la instauración del tratamiento. Dentro de este diagnóstico y precocidad en el tratamiento está la coagulopatía. El manejo inicial de la coagulopatía suele estar basado en la transfusión de hemoderivados siguiendo una ratio fija para pasar a una terapia guiada por objetivos, cuando los resultados de laboratorio están disponibles. Con el desarrollo de los test viscoelásticos este tiempo se ha ido acortando hasta prácticamente desaparecer.

En la reposición precoz de factores, el fibrinógeno juega un papel primordial. En nuestro medio, la reposición de fibrinógeno se realiza en forma de concentrado, dado que el plasma no se considera un medio adecuado (dada la baja e impredecible concentración de fibrinógeno que presenta). La participación del fibrinógeno en la firmeza del coágulo y, si cabe, la necesidad de suplementarlo queda muy bien reflejada en los test viscoelásticos, que se consideran la mejor guía. Dentro de una hemostasia de laboratorio, deberá medirse por el método de Clauss, para evitar errores en pacientes con tiempo de protrombina alargados. No obstante, en pacientes con traumatismo y sangrado masivo con riesgo vital, se propone la administración precoz de fibrinógeno, aún sin diagnóstico de certeza, con sólo la sospecha de hipofibrinogenemia. Pero, no se recomienda el uso profiláctico de fibrinógeno en ningún caso. Respecto a la dosis, el artículo recoge las fórmulas propuestas para su cálculo, tanto en base al método de Clauss como en base a los test viscoelásticos.

La administración de fibrinógeno en forma de concentrado se ha mostrado segura y no se ha relacionado con un aumento de la incidencia de eventos tromboticos. En base a la evidencia disponible, las guías clínicas recomiendan su uso en el paciente sangrante en el contexto de un politrauma o cirugía cardíaca. También, pero con menor grado de evidencia, se recomienda en la hemorragia postparto y en el sangrado del trasplante hepático.

# Bleeding news



## COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection

Hanny Al-Samkari, Rebecca S Karp Leaf, Walter H Dzik, Jonathan Ct Carlson, Annemarie E Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David Leaf, David J Kuter, Rachel P Rosovsky

[Blood. 2020 Jun 3;blood.2020006520. doi: 10.1182/blood.2020006520 \(Abstract del estudio\)](#)

Autor del comentario: Dr. Joan Cid. Unitat d'Afèresi. Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia, ICMHO. Hospital Clínic, Barcelona

Los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tienen niveles elevados de dímero-D. Los primeros informes describen unas tasas altas de tromboembolismo venoso (TEV) y de coagulación intravascular diseminada (CID), pero los datos son limitados. En este estudio multicéntrico y retrospectivo, los autores describieron la tasa y la gravedad de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas de 400 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital (144 eran enfermos en situación crítica) que recibieron principalmente dosis estándar de anticoagulación profiláctica. Los estudios de laboratorio de coagulación y los parámetros inflamatorios se compararon entre pacientes con y sin complicaciones asociadas a la coagulación. Los autores también realizaron modelos logísticos multivariantes para examinar la utilidad de estos marcadores en la predicción de complicaciones asociadas a la coagulación, enfermedad crítica y muerte. La tasa de TEV confirmado radiográficamente fue de 4,8% (IC 95%, 2,9-7,3%) y la tasa general de complicaciones trombóticas fue del 9,5% (6,8-12,8%). Las tasas de hemorragia general y mayor fueron del 4,8% (2,9-7,3%) y 2,3% (1,0-4,2%), respectivamente. En el enfermo crítico, las tasas de TEV confirmado radiográficamente y de sangrado fueron del 7,6% (3,9-13,3%) y del 5,6% (2,4-10,7%), respectivamente. El dímero-D elevado en la presentación inicial fue predictivo de aparición de complicaciones asociadas a la coagulación durante la hospitalización [dímero D > 2,500 ng / ml, OR ajustado para trombosis, 6,79 (2,39-19,30), OR ajustado para sangrado, 3,56 (1,01-12,66)], enfermedad crítica y muerte. Otros marcadores adicionales en la presentación inicial fueron predictivos de la trombosis durante la hospitalización: recuento de plaquetas > 450 × 10<sup>9</sup> / L [OR ajustado, 3,56 (1,27-9,97)], proteína C reactiva (PCR) > 100 mg / L [OR ajustado, 2,71(1,26-5,86)] y velocidad de sedimentación globular (VSG) > 40 mm / h [OR ajustado, 2,64(1,07-6,51)]. VSG, PCR, fibrinógeno, ferritina y procalcitonina fueron mayores en pacientes con complicaciones trombóticas en comparación con pacientes sin complicaciones trombóticas. La CID, trombocitopenia clínicamente relevante y la reducción del fibrinógeno fueron poco frecuentes y se asociaron con manifestaciones hemorrágicas significativas. Después de la revisión de todos los datos presentados, los autores concluyen que ante las tasas de sangrado observadas, es necesario realizar ensayos aleatorizados para determinar cualquier beneficio potencial de la intensificación de la profilaxis anticoagulante en pacientes con COVID-19.