



ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 38. No. 1 Enero-Marzo 2015
pp 35-43

Concentrado de complejo protrombínico en el perioperatorio

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada,**
Dr. Agustín Omar Rosales-Gutiérrez,** Dra. Adriana Denise Zepeda-Mendoza,**
Dr. Daniel Alonso-Martínez,**** Dr. Manuel Alejandro Sánchez-Moreno,*****
Dra. Cindy Magali Cabrera-Joachin*****

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

** Anestesiología INCMNSZ. Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de UTI. Fundación Clínica Médica Sur.

**** Residente de Medicina Interna. Hospital General Naval de Alta Especialidad.

***** Residente de Anestesiología. Hospital General «Manuel Gea González».

***** Residente de Anestesiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra 150. Col. Toriello Guerra.
Delegación Tlapan
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 30-04-14.

Aceptado para publicación: 19-08-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El concentrado de complejo protrombínico es un producto purificado, derivado de una mezcla del plasma con actividad hemostática. El concentrado de complejo protrombínico contiene una cantidad proporcional de cuatro factores de coagulación no activados dependientes de la vitamina K, cantidad variable de proteínas anticoagulantes y dosis bajas de heparina. El concentrado de complejo protrombínico ofrece una rápida reversión de los anticoagulantes inhibidores de la vitamina K, particularmente en el contexto de sangrado masivo. El concentrado de complejo protrombínico es recomendado como una alternativa al plasma fresco congelado y factor VIIa recombinante para el tratamiento de sangrado grave asociado con antagonistas de la vitamina K. Los estudios publicados en este escenario muestran que el concentrado de complejo protrombínico es una alternativa efectiva y segura que proporciona una rápida reducción de la razón internacional normalizada y control de la hemorragia. Otras indicaciones incluyen coagulopatía secundaria a insuficiencia hepática, hemorragia en trauma y en la intoxicación con los nuevos anticoagulantes orales. Las ventajas del concentrado de complejo protrombínico son alteraciones mínimas en la hemostasia, rápida administración e inicio de acción y mínimos efectos adversos. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el concentrado de complejo protrombínico y su uso en el período perioperatorio.

Palabras clave: Concentrado de complejo protrombínico, antagonistas de la vitamina K, hemorragia.

SUMMARY

Prothrombin complex concentrates are a purified drug products with hemostatic activity derived from a plasma pool. Prothrombin complex concentrates contain a given and proportional amount of four non-activated vitamin-K dependent coagulation factors, a variable amount of anticoagulant proteins and low dose heparin. Prothrombin complex concentrates offers a means for the rapid reversal of warfarin, particularly in the setting of life-threatening bleeding. Prothrombin complex concentrates are recommended as an alternative to fresh frozen plasma and recombinant factor VIIa to the treatment of serious bleeding related to vitamin K antagonist. Studies in this setting have show that prothrombin complex concentrates are safe and effective and provide prompt reduction of international normalized ratio. Other indications include coagulopathy due to hepatic failure, traumatic hemorrhage and new oral anticoagulants intoxication. Advantages of prothrombin complex concentrates

include minimal disruption to haemostasis, rapid administration, fast onset of action and low adverse effect. The aim of this paper is to review current concepts related to prothrombin complex concentrates and their use in the perioperative period.

Key words: *Prothrombin complex concentrates, vitamin-K anticoagulants, hemorrhage.*

A pesar del advenimiento de nuevas alternativas de tratamientos anticoagulantes, los antagonistas de la vitamina K continúan siendo los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Su principal indicación es la prevención primaria y secundaria de tromboembolia arterial y venosa, especialmente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica, infarto agudo al miocardio y eventos cerebrovasculares recurrentes, de los cuales una proporción significativa de éstos serán sometidos a un procedimiento quirúrgico de forma electiva o de urgencia. La complicación más grave en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales es la hemorragia.

Para revertir su efecto, existen varias opciones de tratamiento, de las que destacan la vitamina K, el plasma fresco congelado (PFC), el factor VII recombinante (rFVIIa) y el concentrado de complejo protrombínico (CCP). La reversión de la toxicidad y el control de la hemorragia con base al empleo de PFC y vitamina K pueden ser prolongados en situaciones de urgencia y, además, se tienen los efectos secundarios graves que se pueden presentar con el empleo de PFC, en especial la lesión pulmonar aguda inducida por transfusión y la sobrecarga de volumen, entre otros. El rFVIIa es efectivo y de rápida acción, pero sus principales limitaciones son el precio, que no está accesible en todos los centros, y sus efectos deletéreos, entre los que destacan los procesos trombóticos. Por lo anterior, se han desarrollado nuevas alternativas para el manejo de esta grave complicación, entre la que destaca el CCP.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer las características de concentrado de complejo protrombínico y las bases para su uso en el perioperatorio, en diferentes escenarios caracterizados por hemorragia y toxicidad de anticoagulantes orales.

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO

Generalidades

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un derivado proteínico de alta pureza, con actividad hemostática, el cual se origina a partir de grandes cantidades de plasma sobrenadante de crioprecipitados, contiene los factores de la coagulación: (F) II, (F) VII, (F) IX y (F) X.

El CCP fue desarrollado en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia, aunque también se utilizan en pacientes con déficit congénitos o adquiridos de los factores II, VII y X. Según la farmacopea europea, la producción de CCP debe ser estandarizada con base al contenido del (F) IX expresado en unidades internacionales (UI). La actividad específica del CCP debe tener al menos 20 UI de FIX por mililitro; la actividad del FII y del FX no debe exceder la potencia del FIX en más del 20%, la potencia del FVII no debe ser menor al 40% de la potencia del FIX, cuando el vial es reconstituido, además contiene proteína C y S y heparina en dosis 0.5 UI por unidad de factor IX⁽¹⁾.

El CCP es el fármaco de elección para revertir los efectos anticoagulantes de los antagonistas de la vitamina K. La presentación de los antagonistas de la vitamina K se diferencian por su vida media; la warfarina tiene una vida media de 35 a 45 horas, la acenocumarina y el fenprocoumarol, derivados de la coumadina, tienen una vida media de 9 y 90 horas respectivamente. Todos actúan inhibiendo la gamma-carboxilación del ácido glutámico de los factores dependientes de la vitamina K (F) II, (F) VII, (F) IX y (F) X, también actúan inhibiendo la carboxilación de las proteínas C, S y Z. Por lo que en los pacientes manejados por indicación médica con estos inhibidores, el CCP, al tener 25 veces más concentrados estos factores de la coagulación dependientes de vitamina K que se encuentran inhibidos, o en su defecto, al existir un déficit congénito o adquirido de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, restituye en forma rápida estos factores disminuyendo el INR alargado. Medir este INR podría ser inadecuado para valorar la respuesta del CCP, ya que originalmente fue creado para monitorizar el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que al no existir un método estándar para valorar la respuesta, tal vez el método más fiable para monitorización de la respuesta a CCP sea la tromboelastografía (Figura 1)⁽¹⁻⁴⁾.

El riesgo de hemorragia es directamente proporcional a la intensidad de la anticoagulación, el factor independiente que se correlaciona con riesgo aumentado de sangrado es un INR de 4.5, ya que el riesgo de sangrado se multiplica hasta por cinco veces cuando se superan estos valores de

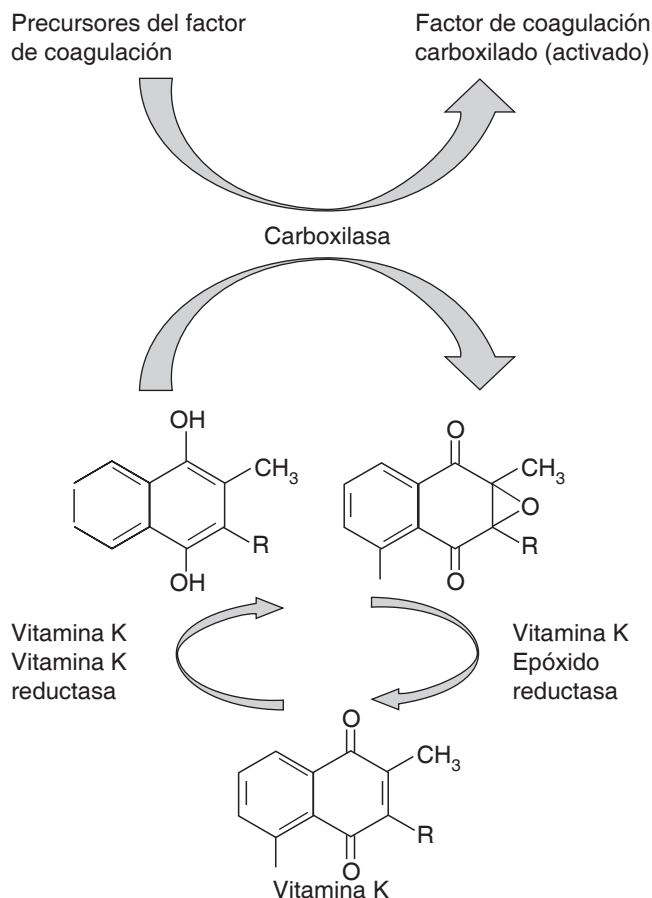


Figura 1. En la que se observa, en la parte superior, la carboxilación de los residuos de ácido glutámico y el sitio de acción de los cumarínicos al antagonizar la vitamina K.

INR. El sangrado intracraneal aumenta su riesgo entre 7 a 11 veces más en pacientes que reciben anticoagulación, y el riesgo es 10 veces mayor en pacientes mayores a 50 años con aumento de la morbimortalidad y mortalidad. El estudio SPIRIT (*Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) reportó que la incidencia de sangrado grave se incrementaba 1.43 veces por cada aumento de 0.5 del INR. Ahora bien, hasta 70% de los sangrados se localizan a nivel del sistema nervioso central⁽⁵⁾.

A diferencia de la hemorragia intracraneana del paciente hipertenso, en la hemorragia del paciente manejado con anticoagulantes orales el hematoma se expande durante los días siguientes, esto se asocia con un INR no corregido (INR < 1) y a la persistencia de un INR > 2.0, por lo que es prioritario y urgente lograr un INR normal lo más pronto posible y no sobrepasar las 24 horas para lograr este objetivo. Los factores que se asocian con mal pronóstico en hemorragia intracraneal son: tamaño inicial, expansión del hematoma y la presencia de sangre intraventricular^(6,7).

MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN Y CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP)

El modelo celular de la coagulación representa una manera más integral y objetiva de lo que sucede en el proceso *in vivo* de la coagulación, a diferencia del modelo tradicional evaluado a través de las cascadas que lo dividen en las clásicas vías extrínseca e intrínseca. Es conveniente recordar para comprender este modelo y el sustento molecular del empleo del CCP lo siguiente:

a) Factores de coagulación K dependientes

Factor II: la trombina es la enzima efectora central del sistema de coagulación al tener varias funciones importantes: a) la función principal y más conocida de la trombina es la escisión de los fibrinopéptidos A y B, los cuales se polimerizan para formar la fibrina; b) potente activador de plaquetas a través de los receptores PAR-1 y PAR-4, así como de la glucoproteína Iba; c) tiene efectos procoagulantes al participar en la retroalimentación positiva mediante la activación de los factores V, VIII, XI y XIII; d) activa a la enzima parecida a la procarboxipeptidasa-B, también conocida como inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (IFAT), la cual inhibe la degradación de fibrina mediada por plasmina; e) agregado a sus efectos procoagulantes la trombina se une a su cofactor celular, trombomodulina, presente en las células endoteliales de los lechos microvasculares, lo que permite la activación de la proteína; f) son también conocidas las actividades de factor de crecimiento y de citosina con un papel creciente en los procesos de aterosclerosis, reparación de heridas e inflamación. La protrombina es escindida por el complejo protrombinasa, que consiste en un complejo unido a fosfolípidos formado por la enzima factor Xa y su cofactor Va. El dominio efector (trombina) se separa del resto de la proteína. El principal inhibidor plasmático de la trombina es la antitrombina III⁽⁸⁾.

Factor VII: conocido como proconvertina, al factor VII actualmente se le considera la piedra angular de la activación de los procesos de hemostasia, junto con su cofactor, el factor tisular. La mayor parte del factor VII se encuentra en la sangre en forma de cimógeno y sólo un 1% circula de manera activa. Su principal activador es el factor X. El factor tisular es una proteína de membrana presente de manera abundante en las células que rodean el lecho vascular, sobre todo fibroblastos y músculo liso; es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre. Aunque algunos estudios señalan su presencia en las membranas de leucocitos y monocitos. El factor VIIa y el factor tisular se ponen en contacto cuando existe lesión vascular, el complejo activa los factores IX y X y es inhibido principalmente por la vía del

inhibidor del factor tisular (VIIFT) y en menor medida por la antitrombina III^(7,8).

Factor IX: es una enzima fundamental en los procesos de hemostasia y su ausencia congénita se traduce clínicamente en tendencia al sangrado (hemofilia B, deficiencia de Christmas). Tiene dos fuentes potenciales de activación: el complejo factor VIIa/FT y el factor XIa; existe también una glicoproteína plaquetaria con la capacidad de activar este factor. Pequeñas cantidades de factor IX son activadas de forma basal por el complejo VIIa/FT fisiológicamente, pero no está definido el papel potencial del factor IXa en los procesos de activación de la coagulación⁽⁸⁾.

Factor X: el factor de Stuart-Prower, como se le conocía anteriormente, es una proteasa de serina que junto con el cofactor Va y fosfolípidos de membrana, forma el complejo protrombinasa que activa a la trombina. Representa el primer factor de la vía final común en el modelo tradicional de la hemostasia y tiene, de la misma manera, dos fuentes potenciales de activación: el complejo factor VIIa/FT y el complejo IXa/VIIIa⁽⁸⁾.

b) Modelo celular de la coagulación

El modelo celular de la coagulación se activa en tres fases interrelacionadas: la fase de iniciación, que tiene lugar a nivel de células productoras de FT, como los fibroblastos o monocitos, conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso y la importancia de los factores II, VII, IX y X, componentes del concentrado de complejo protrombínico (CCP) en la primera fase de la coagulación.

La fase de amplificación se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Finalmente, en la fase de propagación las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetaria, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable^(8,9).

Fase 1 de iniciación: exposición de factor tisular tras la lesión vascular

El FT es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* y un componente integral de la membrana celular. Se expresa en numerosos tipos celulares, y está presente en monocitos circulantes y en células endoteliales como respuesta a procesos inflamatorios. Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el factor VII circulante y su posterior activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugarán un papel

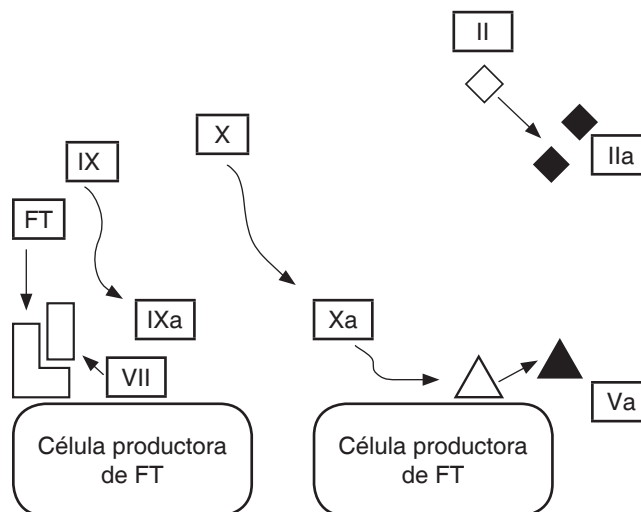


Figura 2. Modelo celular de la coagulación. Fase de iniciación: que tiene lugar a nivel de las células productoras del factor tisular (FT), como fibroblastos o monocitos y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso y la importancia de los factores II, VII, IX y X, componentes del concentrado de complejo protrombínico (CCP) en la primera fase de la coagulación.

importante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase (Figura 2).

Fase 2 de amplificación: trombina generada en células donde se expone el FT

El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, siendo activadas en lugares donde se ha expuesto el FT. Las pequeñas cantidades de trombina generadas amplifican la señal procoagulante inicial, activando los factores V, VIII y XI que se ensamblan en la superficie plaquetaria para promover ulteriores reacciones en la siguiente fase (Figura 3).

Fase 3 de propagación: generación de trombina sobre la superficie plaquetaria y «ampliación de trombina»

Durante esta fase, el complejo «tenasa» (VIIIa, IXa, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza la conversión de factor Xa, mientras que el complejo «protrombinasa» (Xa, Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza, a nivel de la superficie plaquetaria, la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina (ampliación de trombina), necesarias para la formación de un coágulo estable de fibrina. La protrombinasa es 300,000 veces más activa que el factor Xa en catalizar la activación de protrombina. La trombina generada activaría, asimismo, al factor XIII o

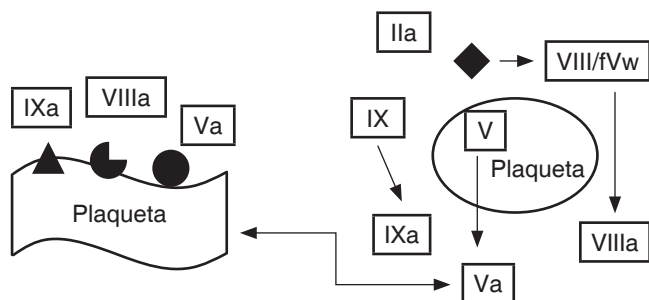


Figura 3. Modelo celular de la coagulación. Fase de amplificación: el proceso se traslada a la superficie de las plaquetas que son activadas por la trombina (II) generada, acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. El factor IX componente del concentrado de complejo protrombínico (CCP) juega un papel fundamental en la segunda fase de la coagulación.

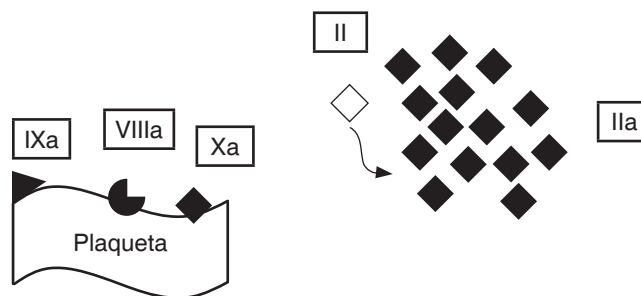


Figura 4. Modelo celular de la coagulación. Las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetaria, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable y los factores II, IX y X que componen el concentrado de complejo protrombínico (CCP) y su importancia en la tercera fase del modelo celular.

factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis⁽⁹⁾.

Existe un modelo que contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares, en el cual el nuevo modelo de la coagulación y los puntos de acción de los factores dependientes de la vitamina K se restituyen con el CCP (Figura 4)⁽¹⁰⁾.

INDICACIONES

La administración del CCP está indicada en los siguientes escenarios clínicos:

- Profilaxis y tratamiento de la hemorragia en pacientes con deficiencias congénitas de factores del complejo de protrombina (factores II, VII, IX y X), en ausencia de factores específicos.
- Profilaxis y tratamiento de la hemorragia en pacientes con deficiencias adquiridas de factores del complejo de protrombina.
- La reversión del efecto anticoagulante de los inhibidores de la vitamina K en los casos de sobredosis, hemorragia activa y los episodios en que se requiere de cirugía de urgencia, siendo ésta la indicación más importante para los concentrados protrombínicos (Figura 5)⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Leissinger⁽³⁾ y cols. realizaron una revisión sistemática de 14 estudios, en los cuales se administró el CCP en pacientes que presentaban hemorragia masiva secundaria a tratamiento con inhibidores de la vitamina K o reversión urgente del efecto del anticoagulante, teniendo los siguientes resultados: 1) La administración de CCP a pacientes tratados con inhibidores de la vitamina K tuvo efecto a los 30 minutos,

alcanzando un INR < 1.3, disminuyendo el sangrado y el volumen del hematoma en hemorragias intracraneales, así como el requerimiento de grandes cantidades de paquetes globulares. 2) El inicio de acción del CCP fue más rápido y de manera más completa que la que se consigue con un plasma fresco congelado, ya que las dosis de 25 a 30 mL/kg de plasma fresco congelado, que son requeridos para causar un efecto similar al CCP, pueden causar complicaciones relacionadas con la sobrecarga hídrica.

Una comparación realizada entre el CCP y la vitamina K determinó una acción más rápida del CCP para revertir el efecto anticoagulante. Sin embargo, el uso de los CCP sin la administración de la vitamina K concomitante se asocia con una disminución de la actividad plasmática de los factores dependientes entre seis a ocho horas de la administración. Esto es debido a que la warfarina y la acenocumarina tienen una vida media más larga que los factores presentes en el CCP, por lo que se recomienda la administración concomitante de CCP y vitamina K para revertir este efecto⁽¹⁶⁾.

- Indicaciones potenciales: falta de disponibilidad de PFC y en pacientes que rechazan la transfusión de PFC.
- Riesgo de hipervolemia: como se señaló anteriormente, la dosis necesaria para la adecuada reversión del efecto anticoagulante de los inhibidores de la vitamina K puede requerir la administración de un mayor volumen cuando se utiliza PFC que puede estar asociado con complicaciones como lo es la sobrecarga de volumen⁽¹⁷⁾.
- Hemorragia masiva: el CCP puede ser utilizado en pacientes que tendrán riesgo de sangrado masivo, que serán sometidos a cirugía cardíaca, vascular o cualquier otro tipo de cirugía^(18,19). En pacientes que no responden a la infusión de PFC, plaquetas y crioprecipitados permitieron lograr una hemostasia adecuada en el 78% de los casos,

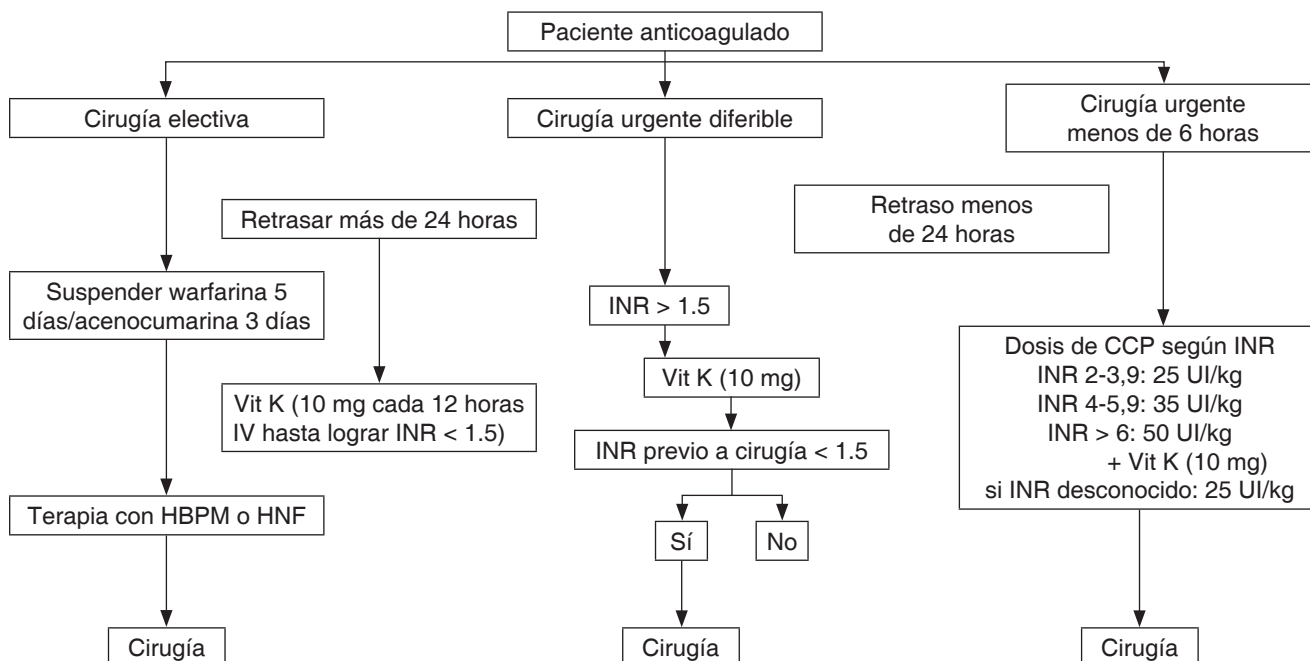


Figura 5. Algoritmo para el uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP) en el perioperatorio. Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Heparina no fraccionada (HNF). Razón internacional normalizada (INR).

con una reducción concomitante en los requerimientos de transfusión, así como en el paciente traumatizado⁽²⁰⁻²²⁾.

- 4) Sobredosis de nuevos anticoagulantes orales y hemofilia: algunos estudios en animales han demostrado que la administración de CCP revierte el efecto anticoagulante de manera directa de los inhibidores de la trombina o agentes anti-factor X⁽²³⁾. Sin embargo, actualmente no hay medicamentos específicos para los antagonistas directos de factores Xa o IIa⁽²⁴⁾. El manejo de la hemorragia grave relacionada con la administración de anticoagulantes directos debería consistir con soporte transfusional específico. El uso de FFP, PCC, CCP activados o FVIIa puede estar justificado en este escenario⁽²⁴⁾. El CCP puede ser útil para la hemorragia en hemofilia, en pacientes afectados por inhibidores de FVIII o FIX. El mecanismo postulado es dependiente de su contenido de protrombina y factor Xa⁽²⁵⁾.
- 5) Insuficiencia hepática grave: en pacientes con insuficiencia hepática grave o fulminante en los que se requiere un procedimiento invasivo, se sugiere el uso de CCP como complemento⁽²⁶⁾.

DOSIFICACIÓN

Se sugiere una dosis de 25-30 UI/kg, con base en la evidencia clínica demostrada en los resultados de estudios clínicos abiertos, en pacientes con INR elevado (Cuadro I)⁽²⁶⁾.

Quienes recibieron esta dosis tuvieron una respuesta clínica satisfactoria expresada como cese inmediato de la hemorragia, un INR promedio de 1.1 después del tratamiento y sin complicaciones tromboembólicas. La dosis en bolo máxima recomendada no debe exceder un máximo de 5,000 UI de FIX. La corrección del trastorno de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se produce a los 30 minutos posteriores a la administración y persistirá durante seis a ocho horas aproximadamente. Sin embargo, el efecto de la vitamina K, si se administra de manera concomitante, se alcanza normalmente transcurridas de cuatro a seis horas. Por eso, no se requiere, usualmente, un tratamiento repetido con el CCP cuando se ha administrado la vitamina K⁽²⁷⁾.

Se ha descrito la administración de dosis mayores de concentrados de complejo protrombínico en relación con el grado

Cuadro I. Dosificación del concentrado de complejo protrombínico de acuerdo con los niveles iniciales de INR.

INR inicial	2.0-3.9	4.0-6.0	> 6.0
Dosis aproximada mL/kg peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (factor IX)/kg peso corporal	25	35	50

INR: Razón Internacional Normalizada.

Cuadro II. Características de las presentaciones comerciales del concentrado de complejo protrombínico.

	Beriplex®	Octaplex®	Protromplex®
FII (UI/mL)	20-48	11-38	30
FVII (UI/mL)	10-25	9-24	25
FIX (UI/mL)	20-31	25	30
FX (UI/mL)	22-60	18-30	30
PC (UI/mL)	15-45	7-31	> 20
AT (UI/mL)	0.2-1.5	ND	0.75-1.15
Heparina (UI/mL)	0.4-2.0	5-12.5	> 15
Inactivación por eliminación	Pasterización, nanofiltración	Solvente/detergente, nanofiltración	Calor a presión, nanofiltración
Trasvasador	Mix 2 vial	Set de transferencia estándar	Set de transferencia estándar
Velocidad de infusión	8.4 mL/min (210 UI/min)	3 mL/min (75 UI/min)	1 mL/min
Conservación	< 25 °C	< 25 °C	+ 2 a + 8 °C
Validez	3 años	2 años	3 años

de prolongación del INR. Si está entre 2.0 y 3.9, la dosis es de 25 UI/kg, entre 4.0 y 5.9 la dosis es de 35 UI/kg y para INR mayores a 6.0 la dosis puede llegar hasta 50 UI/kg. Estas dosis se han probado de manera segura y efectiva en estudios prospectivos. Siempre se recomienda la administración de la vitamina K, sin importar la dosis de CCP (Cuadro II)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

El CCP se ha comercializado con gran aceptación debido a sus ventajas en relación con el plasma fresco congelado, la vitamina K o los crioprecipitados; sin embargo, deberá ser utilizado en forma puntual y en las patologías previamente mencionadas⁽³¹⁾.

Aunque se ha demostrado seguridad en su uso y no han sido reportados eventos adversos directamente atribuidos al fármaco, es imprescindible recordar que tienen efecto procoagulante y que en algunos casos se han reportado eventos tromboembólicos asociados: infarto cerebral, síndrome coronario agudo (SCA), coagulación intravascular diseminada (CID) y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con una incidencia de aproximadamente 2% en pacientes con alto riesgo⁽³²⁾.

El riesgo de transmisión viral se ha reducido considerablemente con los concentrados de complejo protrombínico en comparación con el PFC. La posibilidad de contaminación por virus no encapsulados (hepatitis A, parvovirus B19) no se elimina del todo, pero disminuye de manera notoria gracias a los controles adicionales con reacción en cadena de la polimerasa que se realizan antes del fraccionamiento del plasma para su preparación⁽³³⁾.

PACIENTES DE ALTO RIESGO⁽³³⁾:

1. Pacientes con tratamiento previo y/o simultáneo a base de vitamina K.
2. Relacionado con la dosificación; dosis mayores de 30 UI/kg.
3. Antecedente de tromboflebitis.
4. Antecedente de evento trombótico agudo activo o reciente (3 meses previos).
5. Coagulación intravascular diseminada y sangrado.
6. Historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Se ha descrito la aparición de hipertensión arterial, cefalea, aumento de las transaminasas, flebitis en el sitio de inyección y seropositividad para el parvovirus B19⁽³³⁾.

El riesgo de transmisión viral se ha reducido considerablemente con los concentrados de complejo protrombínico en comparación con el plasma fresco congelado. La posibilidad de contaminación por virus no encapsulados (hepatitis A, parvovirus B19) no se elimina del todo, pero disminuye de manera notoria gracias a los controles adicionales con reacción en cadena de la polimerasa que se realizan antes del fraccionamiento del plasma para su preparación⁽³⁴⁾.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en antecedente de reacciones alérgicas conocidas: trombocitopenia por heparina (HIT), enfermedad tromboembólica arterial reciente y alto riesgo de CID. En estos casos deberán considerarse cuidadosamente los riesgos, beneficios potenciales y el contexto clínico del paciente (Cuadro III)⁽³⁵⁾.

Cuadro III. Principales contraindicaciones de uso del concentrado de complejo protrombínico.

Contraindicaciones	Fundamento	Alerta
Trombocitopenia inducida por heparina	Contiene 300 UI de heparina	Ninguna
CID	Tratamiento basado en la etiología	Situación de riesgo vital en combinación con heparina y antitrombina
IAM o fenómeno tromboembólico	Puede exacerbar el estado de hipercoagulabilidad	Riesgo de sangrado vital comparado con el riesgo de trombosis
Hepatopatía crónica	Asociada a déficit de antitrombina	Se puede administrar si se determinan los niveles de antitrombina

CONCLUSIÓN

El uso de CCP es una alternativa en la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia y en diferentes escenarios caracterizados por hemorragia aguda grave en el perioperatorio. Comparado con el PFC, la efectividad para lograr hemostasia es mucho mayor, no requiere compati-

bilidad ABO, no presenta daño pulmonar agudo relacionado con la trasfusión, disminuye el riesgo de sobrecarga circulatoria asociada con la trasfusión y la transmisión de agentes infecciosos, es prácticamente nula por los procesos de inactivación viral y nanofiltración utilizados durante su producción; por sus características permite que el agente sea de elección en la reversión de anticoagulación en situaciones de urgencia.

REFERENCIAS

- Levi J, Tanaka K, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin k antagonists. *Anesthesiology*. 2008;109:918-926.
- Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev*. 2009;23:177-188.
- Leissinger C, Blatt P, Hoots K, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008 83:137-143.
- Schick K, Fertmann J, Jauch K, Hoffmann J. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care*. 2009;13:1-15.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*. 1997;42:857-865.
- Aiyagari V, Testai F. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:87-92.
- Painger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagys A. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008;6:622-631.
- Gómez R, Guerra T, Dita L, Damaso J, Cabrera M. Teoría coagulación de las cascadas a las membranas celulares. *Med Sur*. 2011;9:65-74.
- Páramo J, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Red Med Uni Navarra*. 2009;53:19-23.
- Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anesthesiol*. 2008;25:784-789.
- Liumbruno G, Bernnardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009;7:325-334.
- Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology*. 2008;109:918-926.
- Grobler C, Callum JC, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anesth*. 2010;57:458-467.
- Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care*. 2007;11:17.
- Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*. 2010;126:167-174.
- Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;45:1113-1118.
- Griffee MJ, DeLoughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anesthesiol*. 2010;23:263-268.
- Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73:401-415.
- Bruce D, Nokes TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:105.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care*. 2010;14:52.
- Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen. *Critical Care*. 2010;14:55.
- Cushing M, Shaz BH. Blood transfusion in trauma patients: unresolved questions. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:349-359.
- Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time

- and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res.* 2001;101:145-157.
24. Colomina M, Diez A, Garutti I, Gómez A, Llau J, Pita A. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:358-368.
 25. Fenger C, Munster A, Grove E. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:1-9.
 26. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol.* 2001;115:998-1001.
 27. Ageo W, García D, Aguilar MI, Douketis J. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol.* 2009;84:584-588.
 28. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced overanticoagulation annotation. *Br J Haematol.* 2001;114:271-280.
 29. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008;6:622-631.
 30. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:400-406.
 31. Frontera J, Gordon E, Zach V, Jovine M, Uchino K, Hussain M, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014.
 32. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost.* 1998;80:399-402.
 33. Lin D, Murphy L, Tran M. Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting: a systematic review. *Transfusion Medicine Reviews.* 2013;27:91-104.
 34. Arshad F, Ickx B, Beem R, Polak W, Grüne F, Nevens F, et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surgery.* 2013;13:22.
 35. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M. Clinical review: prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15:201-204.