

Concentrado de complejo protrombínico y concentrado de fibrinógeno: su papel en el manejo de la hemorragia crítica en el perioperatorio

Dr. Ángel Gabriel Vargas-Ruiz*

* Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

INTRODUCCIÓN

El éxito en el control del sangrado perioperatorio depende de elaborar una estrategia inteligente que incluya el uso de hemocomponentes y el apoyo de agentes hemostáticos. Es importante señalar que el sangrado en una cirugía depende de múltiples factores como la disfunción plaquetaria, la hemodilución, la hipotermia, la hipocalcemia, la acidosis metabólica, el uso de anticoagulantes o antiplaquetarios, el consumo de factores de la coagulación y la pericia del cirujano entre otros.

CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO

¿Qué es el fibrinógeno?

El fibrinógeno es una glucoproteína de síntesis hepática con un peso molecular de 340 kDa, se encuentra en la sangre entre 200 y 400 mg/dL. Su vida media es de 100 horas. Las plaquetas también tienen fibrinógeno en sus gránulos alfa. Tiene una longitud de 47.5 nm y se forma de tres pares de cadenas: la cadena $\alpha\alpha$, la cadena $\beta\beta$ y la cadena γ , cada una codificada por genes diferentes, todos en el cromosoma 4. En su estructura se distinguen tres partes llamadas dominios, la parte central se denomina dominio E (con los fibrinopéptidos), y los laterales dominios D. El fibrinógeno es la proteína estructural que da origen a la fibrina, participa como puente entre plaquetas para la agregación plaquetaria a través de la interacción con la integrina $\alpha 2\beta 3$, y es un sustrato para la interacción con

otras proteínas de la coagulación como el factor XIII y las proteínas de la fibrinólisis.

¿Qué es el concentrado de fibrinógeno?

Es un derivado del plasma humano, sometido a doble procedimiento de inactivación viral, lo que lo hace seguro desde el punto de vista de la transmisión de infecciones. Viene liofilizado en polvo para reconstituirse con 50 mL de agua estéril. Una vez reconstituido cada ampolla tiene 1 g y se administra en 10 minutos en forma intravenosa. Se considera la alternativa de elección a los crioprecipitados como fuente de fibrinógeno (una ampolla de fibrinógeno equivale a cuatro unidades de crioprecipitado)⁽¹⁾.

¿Cuáles son las indicaciones aprobadas para el concentrado de fibrinógeno?

Su única indicación aprobada es la deficiencia congénita de fibrinógeno a dosis de 70 mg/kg. Al ser ésta una enfermedad sumamente rara, los concentrados de fibrinógeno tienen su principal uso (*off-label*) para la reposición de fibrinógeno asociado con hipofibrinogenemia adquirida. Para este fin no hay una dosis aprobada ni un nivel blanco de fibrinógeno y se propone una dosis de 2-4 g (25-50 mg/kg), o bien, dosis calculadas de acuerdo con protocolos de tromboelastometría (FIBTEM)⁽¹⁻³⁾. Sólo tiene utilidad en pacientes con hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 150-200 mg/dL o FIBTEM < 8 mm, aunque el umbral para reponer fibrinógeno tampoco está bien definido) y su uso profiláctico en pacientes con fibrinógeno normal carece de utilidad.

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

¿Cuál es la evidencia de su uso en la hemorragia perioperatoria?

La utilidad de los concentrados de fibrinógeno para el tratamiento del sangrado perioperatorio es objeto de debate. En 2013 se publicó una revisión de Cochrane⁽⁴⁾ que reunió a 248 pacientes de seis estudios clínicos aleatorizados y a pesar de que hubo una tendencia en cuanto a que el uso de los concentrados de fibrinógeno reduce los requerimientos transfusionales, los autores señalan que la heterogeneidad de los estudios y la baja calidad de la evidencia no hacen posible establecer la superioridad de los concentrados de fibrinógeno. Más recientemente un meta-análisis⁽⁵⁾ reunió 14 estudios clínicos de diseño prospectivo y aleatorio, encontrando reducción de la mortalidad con el uso de estos concentrados (0.9 vs. 3.5%, IC 95% 0.09-0.78, RR 0.26, $p = 0.02$), así como una disminución modesta en la cantidad de sangrado y un menor número de paquetes globulares transfundidos. Sin embargo, este meta-análisis tiene varios defectos metodológicos, por lo que la evidencia de la superioridad de los concentrados de fibrinógeno sigue siendo débil. El uso profiláctico (antes de la cirugía, sin haber hipofibrinogenemia ni sangrado) se ha explorado en cirugía cardíaca, cirugía de próstata y otros escenarios de sangrado, sin encontrar beneficios^(6,7).

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO

¿Qué es el concentrado de complejo protrombínico?

Son productos derivados de plasma que contienen a los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Existen dos tipos, uno, el FEIBA (*factor eight inhibitor by-pass agent*) o CCPA (concentrado de complejo protrombínico activado) que contiene factores activados (en particular VIIa) y que se usa para tratar la hemofilia con inhibidores y el otro tipo de concentrados de complejo protrombínico (CCP) que contienen factores II, VII, IX y X no activados (como zimógenos), proteína C, proteína S y muy pequeñas cantidades de antitrombina y heparina (que mantienen a los factores inactivos). Viene en polvo liofilizado con 500 UI (con base en el factor IX) que se diluyen en 20 mL para que cada vial sea infundido vía IV en tres minutos⁽⁸⁾.

¿Qué son los factores dependientes de vitamina K?

Con este nombre se conoce a los factores de la coagulación II, VII, IX y X, así como la proteína C y la proteína S. Todas tienen en su extremo aminoterminal un dominio Gla, con 9 a

12 residuos de ácido glutámico. Todos excepto la proteína S son serinproteasas que se vuelven activas mediante el corte de un péptido de activación. La proteína S es en cambio un cofactor. Los factores dependientes de la vitamina K son esenciales para la generación de trombina ya que son parte de los complejos X-asa y II-asa que se forman sobre las membranas celulares. El dominio Gla de estos factores es la parte de la molécula que a través del calcio se une a los fosfolípidos de las membranas celulares para que ocurra la coagulación. Para que estos dominios Gla sean funcionales deben estar carboxilados, proceso que se lleva a cabo en el hígado con la vitamina K reducida (hidroquinona) como cofactor de la reacción.

¿Cuáles son las indicaciones aprobadas para los concentrados de complejo protrombínico?

La única indicación aprobada del CCP es la reversión del efecto anticoagulante de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (junto con la vitamina K IV) en los pacientes que se presentan con sangrado o requieren una cirugía. Esta indicación está extensamente reconocida en las guías de tratamiento anticoagulante, con una dosis de 25-50 UI/kg de acuerdo al INR^(9,10). Sin embargo, en la actualidad hay un uso extenso de los CCP para indicaciones *off-label* como la reversión del efecto anticoagulante de los anticoagulantes orales directos (rivaroxabán, apixabán y dabigatrán), el tratamiento de la coagulopatía relacionada con el trauma, el sangrado perioperatorio y la coagulopatía de la falla hepática.

¿Cuál es la evidencia de su uso en la hemorragia perioperatoria?

Sarode y cols. evaluaron el desempeño de un CCP llamado Kcentra (Confidex en México, Beriplex en Europa) en cerca de 200 pacientes mayores de 18 años, con warfarina, INR mayor de dos y sangrado mayor. Un brazo se asignó a recibir plasma y el otro brazo a recibir CCP⁽¹¹⁾. Todos recibieron vitamina K de 5-10 mg IV. Tanto el plasma como el CCP lograron revertir el efecto del anticoagulante con una efectividad hemostática similar, pero el CCP lo logró en 30 minutos mientras que al plasma le llevó entre 12 y 24 horas lograrlo, el CCP requirió un volumen medio de 100 mL y una infusión de 17 minutos, mientras que el plasma ocupó un volumen medio de 813 mL y una infusión de varias horas. La sobrecarga de líquidos fue común entre los pacientes que recibieron plasma y los eventos tromboembólicos fueron más frecuentes con el CCP. Otro estudio similar evaluó el desempeño del CCP en 168 pacientes que requerían reversión para cirugía o procedimientos invasivos. La hemostasia efectiva se logró en el 90% de los casos con CCP y 75 % de los pacientes con plasma⁽¹²⁾.

Los CCP se han propuesto como estrategias útiles para contrarrestar el efecto anticoagulante de los inhibidores directos de la trombina o del factor Xa (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), particularmente en los casos donde no se tiene acceso a los antifibrinolíticos específicos (como idarucizumab), sin embargo, la evidencia proviene de estudios con animales, estudios *in vitro*, estudios *ex vivo* o de estudios con voluntarios sanos, no en pacientes, por lo que la evidencia de calidad a favor de los CCP para esta indicación es escasa como lo señala un meta-análisis reciente⁽¹³⁾.

El uso de CCP en cirugía viene de estudios realizados en trauma y en cirugía cardíaca, en su mayoría cohortes retrospectivas o pequeños estudios aleatorios en los cuales la evidencia es de poca calidad⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. No hay meta-análisis del uso de los CCP en este tipo de cirugías por que el uso de los CCP en estos estudios se da en el contexto de protocolos que incluyen el uso escalonado de diversos agentes hemostáticos y de acuerdo al estatus de la coagulación monitoreado a través de ROTEM. Estos estudios muestran que estas estrategias de tratamiento son exitosas para reducir la necesidad de transfusiones, reducir la pérdida sanguínea y en algunos casos incluso reducir la mortalidad. En todos estos protocolos los CCP (al igual que el factor rVIIa) quedan al final del algoritmo, cuando el sangrado no ha mejorado con otras medidas.

Recomendaciones de las guías para el manejo de la hemorragia perioperatoria severa de la Sociedad Europea de Anestesiología 2016⁽²⁰⁾.

1. Debe considerarse como hipofibrinogenemia la concentración de fibrinógeno sérico < 150-200 mg/dL y en pacientes con sangrado la hipofibrinogenemia debe corregirse mediante la administración de concentrados de fibrinógeno o en su defecto, mediante crioprecipitados.
2. Si hay evidencia de deficiencia de factor XIII (< 30%) debe también reponerse mediante los concentrados específicos o en su defecto, mediante crioprecipitados.
3. Respecto al CCP, establece como su principal indicación la reversión del efecto anticoagulante de los cumarínicos, junto con la administración intravenosa de vitamina K y considera que fuera del contexto de la sobre-anticoagulación por cumarínicos, no existe indicación para los CCP aun cuando el paciente tenga prolongación de las pruebas de coagulación.
4. Se pronuncian en contra del uso de CCP o de factor rVIIa en forma profiláctica y sugieren sólo usarlos como la última alternativa para controlar el sangrado, cuando ya otras medidas han fallado.
6. Se favorece el uso de ácido tranexámico para prevenir y tratar el sangrado, sobre todo si se confirma o al menos se sospecha de hiperfibrinólisis.

REFERENCIAS

1. Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 years of fibrinogen concentrate. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:109-114.
2. Spahn DR, Rössaint R. All we ever wanted to know about perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:267-269.
3. Welsby IJ, Levy JH. Factor concentrates for perioperative bleeding: Old drugs with new approaches. *Anesth Analg*. 2015;121:4-5.
4. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD008864.
5. Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, Monaco F, Vitiello C, Zangrillo A, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in surgical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:1196-1204.
6. Jeppsson A, Waldén K, Roman-Emanuel C, Thimour-Bergström L, Karlsson M. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: a randomized controlled study. *Br J Anaesth*. 2016;116:208-214.
7. Soleimani M, Masoumi N, Nooraei N, Lashay A, Safarinejad MR. The effect of fibrinogen concentrate on perioperative bleeding in transurethral resection of the prostate: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:255-262.
8. Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care*. 2014;2:60.
9. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-e88S.
10. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6-46.
11. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243.
12. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385:2077-2087.
13. da Luz LT, Marchand M, Nascimento B, Tien H, Nathens A, Shah P. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2017. doi: 10.1111/trf.14096. [Epub ahead of print]
14. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2011;115:1179-1191.
15. 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 concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14:R55.

16. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011;15:R83.
17. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury*. 2013;44:209-216.
18. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schöchl H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother*. 2012;39:104-113.
19. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*. 2016; 20: 5.
20. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332-395.