

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de utilización del concentrado de complejo
protrombínico en un servicio de urgencias**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carmen Sobrino Jiménez

Directores

José Antonio Romero Garrido
Juana Benedí González

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica



**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DEL CONCENTRADO DE
COMPLEJO PROTROMBÍNICO EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Carmen Sobrino Jiménez

Bajo la dirección de los Doctores:

José Antonio Romero Garrido

Juana Benedí González

Madrid, 2020



Los Profesores Dres. D. José Antonio Romero Garrido, Profesor Asociado y D^a. Juana Benedí González, Catedrática, del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, como Directores,

Certifican:

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *“Estudio de utilización del Concentrado de Complejo Protrombínico en un Servicio de Urgencias”* presentado por la Licenciada en Farmacia D^a Carmen Sobrino Jiménez, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento y reúne todos los requisitos para optar al Grado de Doctora en Farmacia.

Concluido el trabajo bibliográfico y experimental, autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral, para que sea defendida ante el tribunal correspondiente.

En Madrid, a 9 de septiembre de 2020.

Prof. Dr. D. José
Antonio Romero
Garrido.

Prof. Dra. D^a Juana
Benedí González

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis directores de tesis, Juana y José Antonio, por marcarme, y facilitarme el camino. Gracias, Jose, por tu tiempo y tu entusiasmo. Espero, algún día, poder ser yo quien refleje la huella heredada en un futuro doctorando.

Gracias a los compañeros del Servicio de Urgencias, por la ayuda recibida.

Gracias, Nines, por compartir tus conocimientos, y por hacerlo más fácil.

Gracias, Charo, por convertir datos en resultados.

Gracias, Miguel, por iniciarme en el estudio del “complejo”.

Gracias, Merce, por compartir una parte importante de esta “locura” conmigo.

Gracias, Alicia, por las oportunidades.

Gracias a Luis, Elena y Gema por creer en esta tesis. A Cristina, Nuria y Ana, por vivir “esto” conmigo. Gracias a todos los compañeros del Servicio de Farmacia por el día a día.

Gracias a mis amigos, por confiar más en mí que yo misma.

Gracias mamá, papá, Martín, por estar ahí siempre.

Gracias, Stefano, por tu apoyo incondicional personal (y científico). Esta tesis es un poco tuya.

Gracias.

SUMMARY

TITLE

Use of Prothrombin Complex Concentrate in the Emergency Department

INTRODUCTION

The term hemostasis means prevention of blood loss.

To maintain hemostasis, normally, there is a perfect balance between coagulation and fibrinolysis. The loss of balance between these mechanisms can result in pathological conditions, such as: thrombotic diathesis or hemorrhagic diathesis. Hemorrhagic diathesis can be due to a lack of coagulation factors, or to a decrease in their activity, or to a stimulation of the fibrinolytic activity.

Coagulation's main goal is the synthesis of thrombin and fibrin to stabilize the clot. Antihemorrhagic drugs, that stimulate coagulation, and anticoagulant agents, that maintain fluidity, can act at this level.

Vitamin K antagonist (VKA) drugs are indicated for the treatment and prophylaxis of thromboembolic conditions. For the follow-up of these treatments, the international normalized ratio (INR) is monitored. In general, INR levels between 2 and 3 are considered adequate. In patients with oral anticoagulant therapy (OAT) with these drugs, the main adverse reaction is bleeding.

For a long time, VKA have been the only option available for OAT. However, in the last years, direct acting oral anticoagulants (DOAC) have been marketed. DOAC act by neutralizing the effect of factor Xa or thrombin. These drugs do not require such a close monitoring, and its risk of drug interactions and bleeding is lower.

Massive bleeding is defined as any bleeding that threatens life and requires urgent transfusion of blood products, among other measures. Massive hemorrhage is considered: 1) loss of total blood volume in 24 hours; 2) the loss of 50% of the blood volume in three hours; 3) the loss of blood volume at a rate of 150 mL / min; 4) a blood volume loss rate of 1.5 mL / kg / min for more than 20 minutes. In this scenario, inactivated prothrombin complex concentrate (PCC) has its indication.

PCC is a plasma derivative, containing variable amounts of the vitamin K-dependent clotting factors (II, VII, IX, and X), in addition to the antithrombotic proteins C and S.

PCC is indicated for the treatment and perioperative prophylaxis of bleeding, when there is a deficit, acquired or congenital, of vitamin K-dependent coagulation factors. Acquired deficit of vitamin K-dependent coagulation factors is usually caused by VKA treatment.

The use of PCC for the urgent reversal of OAT with VKA is included in different clinical guidelines. However, in routine clinical practice, there is increasing interest on its off-label use. Among these off-label uses, the most common are the treatment of patients with active bleeding (without OAT) and the correction of acute bleeding episodes in patients receiving DOAC.

There is a lack of PCC studies with control group, randomized and with a high number of patients included, so it is difficult to establish a comparative efficacy. Consequently, the use of PCC in routine clinical practice is based on expert opinions and non-randomized studies. Given the limitations of the studies that support the administration of PCC, it is necessary to keep investigating in this field.

PCC, due to its efficacy and fast hemostasis correction, has become first treatment option in patients with severe bleeding. However, there is still controversy concerning to the optimal dosing and administration strategy. While individualized doses are recommended in the SmPC, different authors support the use of fixed-dose strategies. PCC dosing based on fixed-dose protocols, maintaining efficacy and safety, may represent an opportunity to achieve health outcomes more efficiently.

OBJECTIVES

The main goal of this Doctoral Thesis is to analyze and evaluate the administration of Prothrombin Complex Concentrate in the Emergency Department of a tertiary care hospital. To address this global objective, we have set the following secondary objectives:

1. To study patient's characteristics, to whom inactivated prothrombin complex concentrate (PCC) is administered.
2. To identify and analyze the factors that have influenced on the administration of PCC.
3. To evaluate the effectiveness of PCC administration by analyzing the variation in analytical hematological parameters.
4. To evaluate the safety of the administration of PCC.
5. To analyze the economic impact of PCC treatments.

RESULTS

During the 17 months study period, 430 patients received PCC at Hospital Universitario La Paz. In our study, 165 patients were included, 38.37% of the patients treated in the hospital, who received PCC either due to active bleeding, or to the need of anticoagulation reversal prior to a surgical intervention.

The patients included had a mean age of 79.81 (\pm 12.07) years, a mean weight of 71.35 (\pm 13.58) kg, and 54.55% were men.

Hemorrhage was the reason for PCC administration in 118 patients (71.52%), compared to 47 (28.48%) who received PCC prior to a surgical procedure.

After classifying the patients with bleeding according to the type of bleeding, patient's distribution according to the reason for PCC was similar, with gastrointestinal bleeding as the majority event. Fifty-six patients (33.94%) received PCC for gastrointestinal bleeding, 47 (28.48%) for surgical intervention, 43 (26.06%) for intracranial bleeding, and 19 (11.52%) for any other type of bleeding.

Most of the patients included in the study were being treated with a VKA: 143 (86.67%) were on acenocoumarol and 2 (1.21%) on warfarin, 16 patients (9.7%) had no active anticoagulant treatment, and 4 were being treated with DOAC (3 with rivaroxaban and 1 with apixaban).

PCC dosing, following the institutional anticoagulation reversal protocol, was based on the administration of fixed doses. Doses of PCC administered were between 500 and 4,000 IU, with a median of 1,000 IU, and a mean dose, per kilogram of weight, of 17.23 (\pm 7.36) IU / kg.

Patients treated with PCC due to a bleeding episode, received a mean dose, per kilogram of weight, of 17.91 (\pm 7.64) IU / kg, while this dose was 15.25 (\pm 6.69) IU / kg in patients undergoing a surgical procedure. The difference between the means of both subgroups was statistically significant ($p \leq 0.05$).

Out of a total of 165 patients, 93 (56.36%) were transfused. In the subgroup of bleeding patients, were 78 patients (66.1%), while in the surgical patients' subgroup, were 15 (31.25%). In the analysis of transfused patients based on the type of episode, statistically significant differences were found ($p \leq 0.05$).

A 69.09% of the patients reached INR values equal to or less than 1.5 after PCC administration. Mean initial INR was 3.15 (\pm 1.93), while mean control INR was 1.47 (\pm 0.33). This decrease was statistically significant ($p \leq 0.05$).

Regarding prothrombin activity, the mean initial value was 29.44 (\pm 14.27) %, while mean control prothrombin activity was 57.2 (\pm 15.45) %. This increase was statistically significant ($p \leq 0.05$).

Mean baseline cephalin time (aPTT) ratio was 1.56 (\pm 0.7), while mean control aPTT ratio was 1.15 (\pm 0.32). This decrease was statistically significant ($p \leq 0.05$).

The mean initial hemoglobin value, in surgical patients, was 13.4 (\pm 2.6) g / dL, numerically higher than 10.67 (\pm 3.03) g / dL, the value obtained in bleeding patients. Similarly, the mean control hemoglobin value in surgical patients was 12.12 (\pm 2.07) g / dL, compared to 10.32 (\pm 2) g / dL in bleeding patients. The differences, between subgroups, were statistically significant ($p \leq 0.05$). Despite this reduction in the hemoglobin value, in 129 patients out of the total (78.18%), the decrease of the hemoglobin value was less than 20%.

Regarding the safety profile, only in one patient (0.6%) a thromboembolic event, probably related to the administration of PCC, was notified.

The pharmacoeconomic analysis showed a mean cost per patient treated of € 444 (\pm 170). Therefore, the protocol studied resulted in a mean saving of € 471 (\pm 314) per patient, which meant a total saving of € 77,695 during the 17-month period studied.

CONCLUSIONS

First. The administration of PCC for the reversal of anticoagulation in patients with active bleeding, or in need of surgical intervention, in an Emergency Department, it was shown to be effective and safe.

Second. The patients who received PCC showed similar characteristics in terms of age, weight and distribution by sex; with ages around 80 years, weights around 70 kg and, practically, the same percentage of men and women.

Third. The factors that influenced the administration of PCC were established coagulation imbalances (or the prevention of an imbalance due to a surgical intervention), either because the patients were being treated with oral anticoagulants, or because they had a coagulopathy secondary to a bleeding. Out of the 165 patients, 70% received PCC for a bleeding episode, mainly digestive or intracranial, and, in relation to previous oral treatment, around 90% were anticoagulated.

Fourth. The administration of PCC at doses lower than those listed in the technical sheet (17.23 IU / kg on average), following the institutional protocol, showed differences between the studied subgroups, as a higher dose was administered in patients with bleeding (17.91 IU / kg on average), compared to surgical patients (15.25 IU / kg on

average). The highest dose used, was still lower than the one recommended in the technical data sheet.

Fifth. The administration of PCC was shown to be effective in normalizing the haemostasis evaluation parameters. This fact was corroborated by an INR correction, an increase in prothrombin activity and a decrease in cephalin time. Even though a decrease in hemoglobin and hematocrit was observed, this was less than 20%.

Sixth. The safety evaluation of the administration of PCC, revealed its good safety profile. This conclusion is based on the low incidence of adverse events (0.6%). This safety could have been reinforced, in addition to the low doses used, by the established protocol.

Seventh. The use of PCC to reverse anticoagulation in patients treated in the Emergency Department showed an average cost per patient of € 444. This final cost obtained was the result of the established protocol, which decreased the initial theoretical cost by approximately 50%.

RESUMEN

TÍTULO

Estudio de utilización del Concentrado de Complejo Protrombínico en un Servicio de Urgencias

INTRODUCCIÓN

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. La sangre, es el tejido líquido formado por plasma sanguíneo y células (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

Para mantener la hemostasia, en circunstancias normales, existe un perfecto equilibrio entre coagulación y fibrinólisis. La pérdida del equilibrio entre estos mecanismos, da lugar a la aparición de diversos cuadros patológicos que se engloban como: diátesis trombótica, cuando predomina la actividad hemostática, o diátesis hemorrágica, cuando la actividad coagulante está disminuida. La diátesis hemorrágica, puede producirse por un déficit de factores de la coagulación, o por una disminución de su actividad, o bien porque exista una estimulación de la actividad fibrinolítica.

La coagulación tiene como objetivo principal la formación de trombina y fibrina que estabilicen el coágulo. A este nivel, pueden actuar tanto fármacos antihemorrágicos que favorecen la coagulación, como agentes anticoagulantes que mantienen la fluidez.

Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) están indicados en el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas. Para el seguimiento de estos tratamientos, se monitoriza el *international normalized ratio* (INR). De forma general, niveles de INR entre 2 y 3 se consideran adecuados. En la terapia anticoagulante oral (TAO) con estos fármacos, la principal reacción adversa es la hemorragia.

Durante mucho tiempo, los AVK han sido la única opción disponible de TAO. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que actúan neutralizando el efecto del factor Xa o de la trombina. Estos fármacos no requieren de una monitorización tan estrecha, y el riesgo de interacciones farmacológicas y hemorragia es menor.

La hemorragia masiva, se define como cualquier sangrado que amenaza la vida y requiere transfusión urgente de hemoderivados, entre otras medidas. Se considera hemorragia masiva: 1) la pérdida de la volemia total en 24 horas; 2) la pérdida del 50%

del volumen sanguíneo en tres horas; 3) la pérdida de volumen sanguíneo a un ritmo de 150 mL/min; 4) una tasa de pérdida de volumen sanguíneo de 1,5 mL/kg/min durante más de 20 minutos. En este escenario, tiene su indicación el concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP).

El CCP es un derivado plasmático, que contiene cantidades variables de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), además de las proteínas antitrombóticas C y S.

El CCP es de elección en el tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias, cuando existe un déficit, tanto adquirido como congénito, de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. El déficit adquirido de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, suele producirse por el tratamiento con AVK.

El uso de CCP en la reversión urgente de la TAO con AVK, está recogido en distintas guías clínicas. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, existe una experiencia cada vez mayor en su uso fuera de indicación. Entre los usos fuera de indicación que se han estudiado, destacan el tratamiento de pacientes con sangrado activo (sin TAO) y la corrección de episodios hemorrágicos agudos en pacientes en tratamiento con ACOD.

No son muchos los estudios publicados sobre CCP con grupo control, aleatorizados y con alto número de pacientes incluidos, por lo que es difícil establecer la eficacia comparativa. En consecuencia, el uso de CCP en práctica clínica habitual se basa, fundamentalmente, en opiniones de expertos y en estudios no aleatorizados. Dadas las limitaciones de los estudios que apoyan la administración de CCP, es necesario continuar investigando en esta área de conocimiento.

El uso de CCP, debido a su eficacia y rapidez en corregir la hemostasia, se ha consolidado como opción preferente de tratamiento en pacientes con hemorragia severa. No obstante, aún existe controversia en cuando a la estrategia óptima de dosificación y administración. Mientras que en la ficha técnica se recomiendan dosis individualizadas, otros autores apoyan el empleo de estrategias de dosis fijas. La dosificación de CCP basada en protocolos de dosis fijas, a eficacia y seguridad comparables, puede representar una oportunidad de alcanzar resultados en salud de forma más eficiente.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar y evaluar la administración de Concentrado de Complejo Protrombínico en una Unidad de Urgencias de un hospital de tercer nivel asistencial. Para abordar este objetivo global, nos hemos planteado los siguientes objetivos secundarios:

1. Estudiar las características de los pacientes, a los cuales se les administra concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP).
2. Identificar y analizar los factores que hayan influido en la administración de CCP en pacientes con episodios hemorrágicos, o necesidad de procedimiento invasivo urgente.
3. Evaluar la efectividad de la administración del CCP mediante el análisis de la variación de los parámetros hematológicos analíticos que se ven influidos por los episodios de hemorragia, o estados de anticoagulación.
4. Evaluar la seguridad de la administración del CCP en pacientes con episodio de sangrado, o necesidad de procedimiento invasivo urgente.
5. Analizar el coste económico de los tratamientos con CCP en pacientes tratados en los Servicios de Urgencias hospitalarias.

RESULTADOS

Durante los 17 meses del periodo de estudio, se administró CCP a 430 pacientes en el Hospital Universitario La Paz. En nuestro estudio, se incluyeron 165 pacientes, el 38,37% del total de pacientes tratados en el hospital, que recibieron CCP bien por sangrado activo, o bien por necesidad de un procedimiento que precisara reversión de la anticoagulación, como una intervención quirúrgica urgente.

Los pacientes incluidos tenían una edad media de 79,81 ($\pm 12,07$) años, un peso medio de 71,35 ($\pm 13,58$) kg, y el 54,55% eran hombres.

El tipo de evento mayoritario fue la hemorragia, que fue motivo de administración de CCP en 118 pacientes (71,52%), frente a 47 (28,48%) que recibieron CCP por procedimiento quirúrgico.

Tras clasificar los pacientes con hemorragia en función del tipo de sangrado, la distribución de pacientes según el motivo de administración de CCP fue similar, siendo el evento mayoritario la hemorragia digestiva. Cincuenta y seis pacientes (33,94%) recibieron CCP por hemorragia digestiva, 47 (28,48%) por intervención quirúrgica, 43 (26,06%) por hemorragia intracraneal y 19 (11,52%) por otro tipo de hemorragia.

Mayoritariamente, los pacientes incluidos en el estudio estaban en tratamiento con un AVK. Del total de pacientes tratados con CCP, 143 (86,67%) estaban con acenocumarol y 2 (1,21%) con warfarina, 16 pacientes (9,7%) no tenían activo ningún tratamiento anticoagulante, y 4 estaban siendo tratados con un ACOD (3 con rivaroxabán y 1 con apixabán).

La dosificación de CCP, siguiendo el protocolo de reversión de la anticoagulación del hospital, se basó en la administración de dosis fijas. En el estudio, las dosis de CCP administradas a los pacientes estuvieron comprendidas entre las 500 y las 4.000 UI, siendo la mediana 1.000 UI, y la dosis media, por kilogramo de peso, 17,23 ($\pm 7,36$) UI/kg.

Los pacientes tratados con CCP debido a una hemorragia, recibieron una dosis media, por kilogramo de peso, de 17,91 ($\pm 7,64$) UI/kg, mientras que esta dosis fue de 15,25 ($\pm 6,69$) UI/kg en los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico. La diferencia entre las medias de ambos subgrupos fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Del total de pacientes incluidos en el estudio, a 93 (56,36%) se les transfundió sangre, o alguno de sus componentes. En el subgrupo de pacientes con hemorragias, fue a 78 pacientes (66,1%), mientras que en los pacientes quirúrgicos fue a 15 (31,25%). En el análisis de los pacientes transfundidos en función del tipo de evento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

El 69,09% de los pacientes alcanzaron valores de INR iguales o inferiores a 1,5 tras la administración del medicamento. Del total, el INR inicial medio fue 3,15 ($\pm 1,93$), mientras que el INR control medio fue 1,47 ($\pm 0,33$). La disminución observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

En cuanto a la actividad de protrombina, el valor inicial medio fue del 29,44 ($\pm 14,27$) %, mientras que la actividad de protrombina control media fue del 57,2 ($\pm 15,45$) %. El aumento observado fue estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$).

La ratio del tiempo de cefalina (aPTT) inicial media fue 1,56 ($\pm 0,7$), mientras que la ratio de aPTT control media fue 1,15 ($\pm 0,32$). La disminución observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

El valor de hemoglobina inicial medio en pacientes quirúrgicos fue de 13,4 ($\pm 2,6$) g/dL, superior a los 10,67 ($\pm 3,03$) g/dL de los pacientes con hemorragia. Del mismo modo, el valor de hemoglobina control medio en pacientes quirúrgicos fue de 12,12 ($\pm 2,07$) g/dL, frente a los 10,32 (± 2) g/dL de pacientes con hemorragia. Las diferencias encontradas entre subgrupos fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). A pesar de esta

reducción en el valor de hemoglobina, se logró que, en 129 pacientes del total (78,18%), la disminución fuera inferior al 20%.

En cuanto al perfil de seguridad, del total de pacientes incluidos en el estudio, solo en un paciente (0,6%) se identificó un evento tromboembólico probablemente relacionado con la administración de CCP.

Tras el análisis farmacoeconómico, se observó que el coste medio por paciente tratado fue de 444 (± 170) €. Por tanto, el protocolo estudiado había conllevado un ahorro medio de 471 (± 314) € por paciente, lo que supuso un ahorro total de 77.695 € durante el periodo de 17 meses estudiado.

CONCLUSIONES

Primera. La administración de Concentrado de Complejo Protrombínico inactivado (CCP) para la reversión de la anticoagulación en pacientes con sangrado activo, o con necesidad de intervención quirúrgica, en una Unidad de Urgencias, se mostró eficaz y segura.

Segunda. Los pacientes a los que se administró CCP mostraron unas características similares en cuanto a edad, peso y distribución por sexo; con edades en torno a los 80 años, pesos en torno a los 70 kg y, prácticamente, el mismo porcentaje de hombres que de mujeres.

Tercera. Los factores que influyeron en la administración de CCP fueron los desajustes de la coagulación establecidos (o la prevención de un previsible desajuste por intervención quirúrgica), bien porque los pacientes estaban en tratamiento con anticoagulantes orales, o bien porque presentaban una coagulopatía secundaria a hemorragia. Del total de pacientes, a un 70% se administró CCP por un episodio hemorrágico, principalmente digestivo o intracraneal, y, en relación al tratamiento oral previo, en torno a un 90% estaban anticoagulados.

Cuarta. La administración de CCP a dosis inferiores a las recogidas en la ficha técnica (17,23 UI/kg de media), siguiendo el protocolo de uso del Hospital Universitario La Paz, mostró diferencias entre los subgrupos estudiados, debiendo administrarse una dosis superior en pacientes con hemorragia (17,91 UI/kg de media), respecto a los pacientes quirúrgicos (15,25 UI/kg de media), siendo la dosis mayor utilizada, aún inferior a la recomendada en la ficha técnica.

Quinta. La administración de CCP se mostró efectiva en la normalización de los parámetros de evaluación de la hemostasia. Este hecho se vio corroborado por una corrección del INR, un incremento en la actividad de protrombina y un descenso en el

tiempo de cefalina. Asimismo, se observó un descenso de la hemoglobina y del hematocrito, que fue inferior a un 20%, y cuyos valores estuvieron en consonancia con los porcentajes de pacientes transfundidos para los subgrupos estudiados.

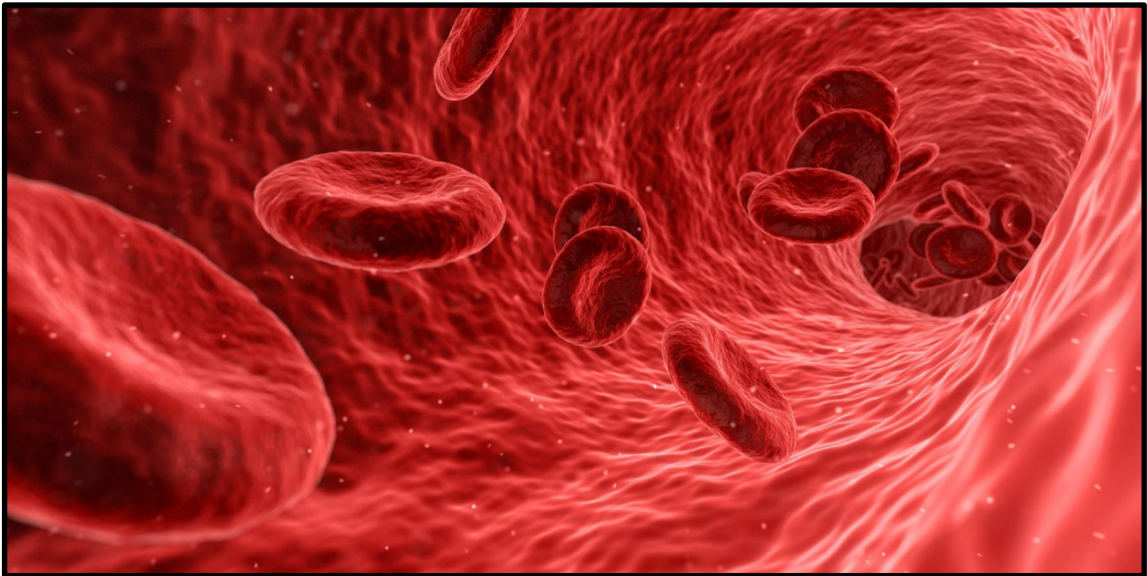
Sexta. El análisis de la evaluación de la seguridad de la administración de CCP, puso de manifiesto la seguridad de dicho medicamento. Esta conclusión se basa en la escasa incidencia de aparición de eventos adversos (0,6%). Esta seguridad pudo verse reforzada, además de por las bajas dosis utilizadas, por la protocolización establecida.

Séptima. El uso de CCP para revertir la anticoagulación en los pacientes tratados en el Servicio de Urgencias, mostró un coste medio por paciente de 444 €. Este coste final obtenido, fue el resultado de la protocolización establecida, que disminuyó en, aproximadamente, un 50% el coste teórico inicial.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	25
1.1	FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA	25
1.1.1	HEMOSTASIA PRIMARIA	26
1.1.2	HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN	33
1.1.3	FIBRINÓLISIS	36
1.2	ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA	38
1.2.1	ABORDAJE ANALÍTICO DE LA HEMOSTASIA	38
1.2.2	ALTERACIONES TROMBÓTICAS	43
1.2.3	ALTERACIONES HEMORRÁGICAS	53
1.3	FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA	67
1.3.1	FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA	68
1.3.2	FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA: COAGULACIÓN	75
1.3.3	FARMACOLOGÍA DE LA FIBRINÓLISIS	88
1.3.4	MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HEMORRAGIA MASIVA	91
1.4	CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	97
1.4.1	MECANISMO DE ACCIÓN	99
1.4.2	INDICACIONES	100
1.4.3	POSOLÓGÍA, FORMA DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	100
1.4.4	FARMACOCINÉTICA	103
1.4.5	PRECAUCIONES DE EMPLEO Y EFECTOS ADVERSOS	103
1.4.6	ENSAYOS CLÍNICOS	105
1.4.7	USO FUERA DE INDICACIÓN DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	108
1.4.8	ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN	109
1.5	ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE LOS EPISODIOS DE SANGRADO	111
1.5.1	GENERALIDADES	111
1.5.2	TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS	112
1.5.3	EVALUACIÓN DE COSTE EN LA REVERSIÓN DE LOS SANGRADOS	113
2	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	117
3	MATERIAL Y MÉTODOS	123
3.1.	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	123
3.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	123
3.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	123
3.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	123
3.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO	124
3.4.	CRITERIOS DE REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	126
3.5.	EVALUACIÓN DEL USO DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	129
3.5.1.	PARÁMETROS GENERALES	129
3.5.2.	PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	129
3.5.3.	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	131
3.5.4.	EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	131
3.6.	ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO	132
3.6.1.	EVALUACIÓN DE LOS RECURSOS SANITARIOS UTILIZADOS	132

3.6.2.	ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES	132
3.7.	OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE VARIABLES.....	133
3.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	135
4	RESULTADOS	139
4.1.	PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	139
4.2.	PARÁMETROS GENERALES.....	140
4.2.1.	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS.....	140
4.2.2.	VARIABLES CLÍNICAS.....	142
4.3.	PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO.....	144
4.3.1.	VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO	144
4.3.2.	VARIABLES ANALÍTICAS	149
4.4.	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO.....	155
4.4.1.	RESPUESTA TERAPÉUTICA	155
4.4.2.	OTRAS VARIABLES DE EFECTIVIDAD	163
4.4.2.a.	RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA.....	163
4.4.2.b.	ACTIVIDAD DE PROTROMBINA.....	165
4.4.2.c.	EFECTIVIDAD HEMOSTÁTICA	167
4.5.	EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO.....	170
4.5.1.	EVENTOS ADVERSOS.....	170
4.5.2.	EXITUS	171
4.6.	ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE MINIMIZACIÓN DE COSTES	173
5	DISCUSIÓN	177
5.1.	CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	179
5.2.	EFECTIVIDAD DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	181
5.2.1.	DOSIS UTILIZADA	181
5.2.2.	VARIABLES ANALÍTICAS	183
5.2.3.	RESPUESTA TERAPÉUTICA.....	186
5.3.	SEGURIDAD DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO	191
5.4.	EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN	192
6	CONCLUSIONES	197
7	BIBLIOGRAFÍA	199
8	SIGLAS	217
9	ÍNDICE DE TABLAS	223
10	ÍNDICE DE FIGURAS	229
11	ANEXOS	233



1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se daña un vaso, se llega a la hemostasia por varios mecanismos: 1) el espasmo vascular; 2) la formación de un tapón de plaquetas como resultado de la hemostasia primaria; 3) la formación de un coágulo sanguíneo como resultado de la hemostasia secundaria; 4) la proliferación final de tejido fibroso en el coágulo(1). Finalmente, el coágulo formado en la reparación del daño vascular se disuelve(2).

La sangre es un tejido líquido formado por plasma sanguíneo y células. El plasma sanguíneo es una solución formada por agua, proteínas y otros solutos (Tabla 1)(3). Las células de la sangre son los eritrocitos (glóbulos rojos), los leucocitos (glóbulos blancos) y las plaquetas.

Tabla 1. Composición del plasma sanguíneo

Componente	Porcentaje, %
Agua	91-92
Proteínas (albúmina, globulinas, fibrinógeno)	7-8
Otros solutos: <ul style="list-style-type: none">▪ Electrolitos (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-})▪ Sustancias nitrogenadas no proteicas (urea, ácido úrico, creatina, creatinina, sales de amonio)▪ Sustancias nutritivas (glucosa, lípidos, aminoácidos)▪ Gases sanguíneos (oxígeno, dióxido de carbono, nitrógeno)▪ Sustancias reguladoras (hormonas, enzimas)	1-2

Adaptado de(3)

Las funciones de la sangre pueden resumirse en(4):

- Transporte: transporta gases, como el oxígeno y el dióxido de carbono. Posibilita el intercambio de sustancias entre órganos y recibe de los tejidos los productos finales del metabolismo. Además, asegura la distribución de hormonas en el organismo.
- Homeostasis: es responsable de la distribución equilibrada del agua entre el sistema circulatorio, el espacio intracelular y el espacio extracelular. Además, participa en la regulación del equilibrio ácido-base y de la temperatura corporal.
- Defensa: contiene células del sistema inmune y proteínas plasmáticas que forman parte de los sistemas de defensa de los que dispone el organismo.

- Autoprotección: posee un sistema efectivo de detención fisiológica y coagulación de las pérdidas sanguíneas secundarias a un daño vascular. También controla la fibrinólisis.

En el proceso de la hemostasia pueden distinguirse tres etapas: hemostasia primaria, hemostasia secundaria o coagulación y fibrinólisis (Tabla 2).

Tabla 2. Etapas en el proceso de la hemostasia

Hemostasia Primaria	Hemostasia Secundaria	Fibrinólisis
<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstricción - Adhesión plaquetaria - Agregación plaquetaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de los factores de coagulación - Formación de la malla de fibrina 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de la fibrinólisis - Lisis del coágulo

Adaptado de(5)

Este proceso se describe en etapas, aunque en realidad constituye un sistema dinámico y complejo. En el mismo, participan tanto elementos celulares (plaquetas), como distintos factores de la hemostasia (promotores e inhibidores, pH del medio, temperatura, endotelio y fenómenos reológicos). Todos estos factores median para mantener el equilibrio hemostático(5).

1.1.1 HEMOSTASIA PRIMARIA

La hemostasia primaria es el proceso durante el que las plaquetas y el componente vascular forman el trombo plaquetario, a través de la adhesión, activación y agregación plaquetaria.

1.1.1.a PLAQUETAS

Las plaquetas se originan a partir de la fragmentación del citoplasma del megacariocito. Los megacariocitos son células de gran tamaño (80-150 μm de diámetro) que se encuentran principalmente en médula ósea, pero también en bazo y pulmones. Los megacariocitos se desarrollan a partir de una *stem cell* pluripotencial bajo la influencia de factores estimulantes de colonias(6).

A medida que maduran los megacariocitos, su actividad proliferativa cesa y comienza la endomitosis. La endomitosis consiste en la duplicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) sin división nuclear ni celular. Este proceso deriva en la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas que permiten al megacariocito alcanzar un gran tamaño y producir las plaquetas(5).

Las plaquetas son elementos celulares esenciales para el desarrollo normal de la hemostasia. La alteración en el número o en la funcionalidad de las plaquetas está relacionada con anomalías, tanto trombóticas como hemorrágicas.

La estructura plaquetaria se divide en tres partes relacionadas con su función: membrana plaquetaria, gránulos y organelas intracitoplasmáticos y citoesqueleto.

▪ **Membrana plaquetaria**

La membrana plaquetaria juega un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad vascular y en la detención del sangrado. Para ello, primero asegura la adhesión a los componentes del subendotelio expuesto y luego favorece la agregación y formación del trombo plaquetario(7). En estos procesos intervienen distintas glicoproteínas (GP) con función receptora (Tabla 3)(8).

Tabla 3. Principales receptores glicoproteicos en la hemostasia primaria

Receptor	Función principal
GP Ib-IX-V	Adhesión de la superficie plaquetaria al subendotelio a través del FVW
GP VI	Activación de la plaqueta inducida por colágeno
GP IIb-IIIa	Agregación plaquetaria por unión a fibrinógeno

FVW: Factor von Willebrand

▪ **Gránulos y organelas intracitoplasmáticos**

Las plaquetas contienen cuatro tipos de gránulos citoplasmáticos: los gránulos alfa, los gránulos densos, los lisosomas y los peroxisomas. Los gránulos alfa son los que están presentes en mayor número. Los gránulos alfa contienen(5)(9):

- Proteínas adhesivas que participan en la hemostasia primaria [factor von Willebrand (FVW)].
- Factores de coagulación (factor V/Va y factor IX) y sus inhibidores [proteína C y su cofactor (proteína S)].
- Factores fibrinolíticos [plasminógeno y activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA)] y sus inhibidores (α 2-antiplasmina).
- Proteasas [proteasa de escisión del FVW (ADAMTS 13)] y antiproteasas que regulan la coagulación.

▪ Citoesqueleto

El citoesqueleto consiste en una red de estructuras filamentosas que mantienen la estructura de la plaqueta, la reorganización de estas estructuras está implicada en las respuestas de la plaqueta a la activación. Contiene las proteínas contráctiles actina y miosina, las proteínas implicadas en la formación de los microtúbulos, principalmente la tubulina, y otras asociadas a estas(10)(11).

En las plaquetas no activadas, la actina se encuentra tanto en la forma polimerizada (actina-F), como en la forma monomérica (actina-G). Cuando las plaquetas son activadas, una cantidad adicional de actina polimeriza y se asocia a otras proteínas (tropomiosina, α -actinina y proteína ligadora de actina), lo que determina la organización de estos filamentos en una red tridimensional periférica con formación de haces, que origina los pseudópodos. Estas transformaciones de la actina son responsables del cambio de forma de las plaquetas, el cual caracteriza su activación en el aspecto morfológico. La contracción de los filamentos periféricos hace que los gránulos dispersos en el citoplasma ocupen una posición central y, simultáneamente, liberen sus contenidos vía sistema canalicular abierto¹(12).

La **Figura 1** muestra los distintos componentes de la estructura plaquetaria.

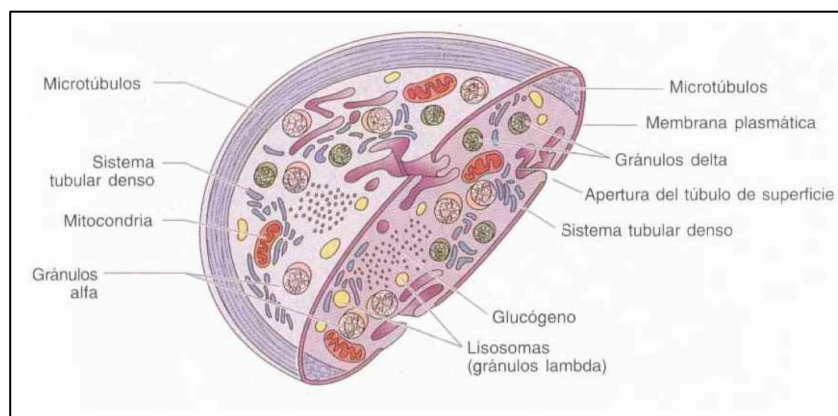


Figura 1. Esquema de la ultraestructura de una plaqueta. Tomado de(13)

1.1.1.b ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular es un elemento fundamental en la hemostasia. En él interaccionan tanto elementos reguladores para la prevención de fenómenos trombóticos, como estímulos fisiológicos o patológicos que pueden favorecer la producción de eventos

¹ Sistema canalicular abierto: red de vesículas y canales interconectados, que ramifican a través de todo el citoplasma y comunican con la superficie.

procoagulantes(2). Es considerado un tejido dinámico y heterogéneo con función secretora, sintética, metabólica e inmunológica y cuya alteración determina el curso de distintas enfermedades(14)(15)(16).

El endotelio vascular actúa como barrera entre los elementos que circulan en el torrente sanguíneo (fundamentalmente plaquetas) y el subendotelio. La matriz subendotelial está formada por proteínas (colágeno, fibronectina y FVW). Estas proteínas actúan ante la exposición de la matriz subendotelial tras la lesión vascular. Además, mediante procesos metabólicos como la producción de óxido nítrico (NO) o prostaciclina (PGI₂), las células endoteliales desempeñan un papel clave en el control del tono muscular de los vasos, de las plaquetas y de los elementos que conforman la cascada de la coagulación(2).

Dentro de las células endoteliales distinguimos: células endoteliales no activadas o constitutivas y células endoteliales activadas o inducidas. Las primeras expresan actividad anticoagulante, antiadhesiva y vasodilatadora, mientras que las células endoteliales activadas expresan actividad procoagulante, proadhesiva y vasoconstrictora. La **Tabla 4** muestra las principales sustancias liberadas por el endotelio en sus dos formas, constitutiva e inducida(5).

Tabla 4. Sustancias liberadas por las células endoteliales

ENDOTELIO CONSTITUTIVO (células endoteliales no activadas)	ENDOTELIO INDUCIDO (células endoteliales activadas)	Otras sustancias liberadas por las células endoteliales
Anticoagulantes - Glicosaminoglicanos - Trombomodulina - Receptor de trombina - Proteína S - TFPI - Prostaciclina Fibrinolíticas - t-PA - scu-PA - Receptor de Plg - Receptor de uPA Vasodilatadoras - Óxido nítrico - Prostaciclina - Bradiquinina - Factor hiperpolarizante derivado del endotelio	Coagulantes - Factor tisular - FVW - Factor de activación plaquetaria Antifibrinolíticas - Inhibidor del t-PA Vasoconstrictoras - Endotelinas - Tromboxano-A ₂ - Angiotensina II - Radicales libres Adhesivas - FVW - Colágeno tipo IV - Fibronectina - Vitronectina - Trombospondina - Elastina	Adhesión leucocitaria - Selectinas - ICAM-1 - ICAM-2 - VCAM-1 Citoquinas - IL-1 - IL-4 - IL-8 - TNF α - IFN γ

IL-1, 4 y 8: Interleuquinas 1, 4 y 8; FVW: Factor von Willebrand; ICAM-1 y 2: Moléculas de adhesión intercelular 1 y 2; IFN γ : Interferón gamma; Plg: Plasminógeno; scu-PA: Activador de plasminógeno tipo uroquinasa de cadena única; TFPI: Inhibidor de la ruta del factor tisular; t-PA: Activador tisular de plasminógeno; TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa; uPA: Activador de plasminógeno tipo uroquinasa; VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular. Adaptado de(5)

Luego, durante la hemostasia primaria se dan una serie de cambios fisiológicos y bioquímicos que implican tanto a promotores como a inhibidores de la coagulación, además de a distintos mecanismos de tromborregulación. Estos mecanismos que se generan producen: 1) síntesis de PGI₂, que bloquea la activación plaquetaria al incrementar los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc); 2) liberación de NO, que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria y es un potente vasodilatador local y 3) ectoADPasa, que es un potente agente antiagregante plaquetario(17).

1.1.1.c FASES EN LA HEMOSTASIA PRIMARIA

La hemostasia primaria se inicia con el daño vascular, lesión endotelial y exposición subendotelial del tejido conectivo a la sangre. En los primeros momentos tras la lesión vascular se produce la vasoconstricción. Las plaquetas son las responsables de la mayor parte de la vasoconstricción, por la liberación de tromboxano A₂ (TXA₂) con acción vasoconstrictora(1). Más adelante, resultado de la interacción entre plaquetas y endotelio vascular, se forma un agregado plaquetario que puede ser suficiente para detener el sangrado de los vasos. La **Figura 2** introduce las distintas fases, adhesión,

activación y agregación, hasta la formación del coágulo. Si la hemostasia primaria no es suficiente para detener el sangrado de los vasos, en el lugar de la lesión se activa el sistema de coagulación.

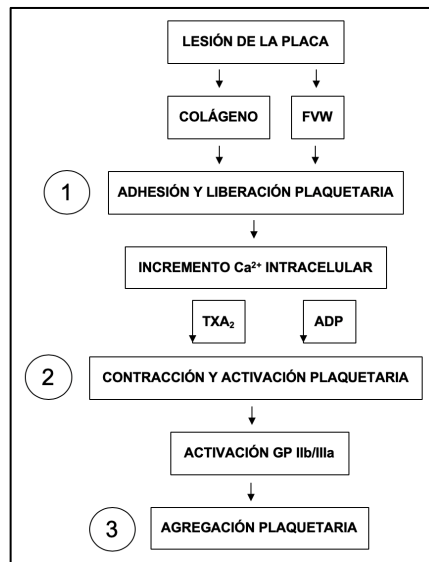


Figura 2. Fases en la hemostasia primaria. ADP: Adenosín-difosfato; FVW: Factor von Willebrand; GP IIb/IIIa: Glicoproteína IIb/IIIa; TXA₂: Tromboxano A₂.

Ante una lesión, se favorecen los mecanismos fisiológicos proagregantes que permiten la interacción entre el vaso sanguíneo lesionado y las plaquetas.

1. **Adhesión.** El colágeno queda expuesto a la luz vascular e inicia los mecanismos de adhesión al unirse a las plaquetas a través de la GP receptora GP Ia/IIa. Posteriormente, el FVW del subendotelio vascular, que tras la lesión también queda expuesto a la luz vascular, participa en la adhesión plaquetaria al formar un puente de unión entre subendotelio y plaquetas a través de las GP receptoras GP Ib-IX y GP IIb-IIIa(17). Este proceso facilita que las plaquetas se adhieran al endotelio lesionado y permanezcan ancladas en la pared del vaso sanguíneo. Otras proteínas que fortalecen la unión entre plaquetas y vaso sanguíneo son: fibronectina, vibronectina, laminina y trombospondina.

2. **Activación.** Durante la activación intraplaquetaria, el incremento intracelular del ion calcio (Ca²⁺) interviene en la reorganización de las proteínas del citoesqueleto de la plaqueta, lo que origina cambios morfológicos que dan lugar a la formación de pseudópodos. Los pseudópodos facilitan la unión entre plaquetas, la exposición de fosfolípidos para la activación de factores y la liberación de mediadores de la agregación plaquetaria (**Figura 3**). Entre los mediadores liberados se encuentran: TXA₂, formado a partir del ácido araquidónico intraplaquetario, factor activador de

plaquetas (PAF) y productos contenidos en los lisosomas, como adenosín-difosfato (ADP), 5-hidroxitriptamina (5-HT) y fibrinógeno.

3. **Agregación.** Los mediadores activan y favorecen la agregación plaquetaria(18). En la agregación plaquetaria se activa el receptor de GP IIb/IIIa (R GP IIb/IIIa). Este, oculto en la plaqueta inactiva, se expone a la superficie por acción de agonistas como ADP, TXA₂ o trombina. El R GP IIb/IIIa fija proteínas, como fibrinógeno y FVW. El fibrinógeno se une de forma bivalente a estos, de tal forma que establece puentes de unión entre las plaquetas y, como consecuencia, las plaquetas se agregan de forma irreversible para formar el coágulo hemostático primario o tapón plaquetario(18).

La lesión de la pared vascular, al mismo tiempo que induce la adherencia y la activación plaquetaria, provoca la liberación del factor tisular (FT) (Figura 4) que inicia el proceso de la coagulación o hemostasia secundaria.

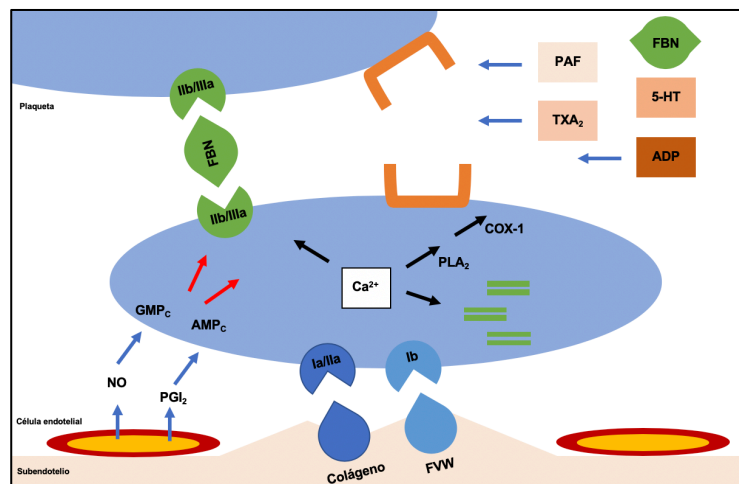


Figura 3. Mediadores liberados en la hemostasia primaria. 5-HT: 5-hidroxitriptamina; ADP: Adenosín-difosfato; AMP_c: Monofosfato de adenosina cíclico; COX-1: Ciclooxygenasa-1; FBN: Fibrinógeno; FVW: Factor von Willebrand; GMP_c: Monofosfato de guanosina cíclico; NO: Óxido nítrico; PAF: Factor activador de plaquetas; PGI₂: Prostaciclina; PLA₂: Fosfolipasa A₂; TXA₂: Tromboxano A₂.

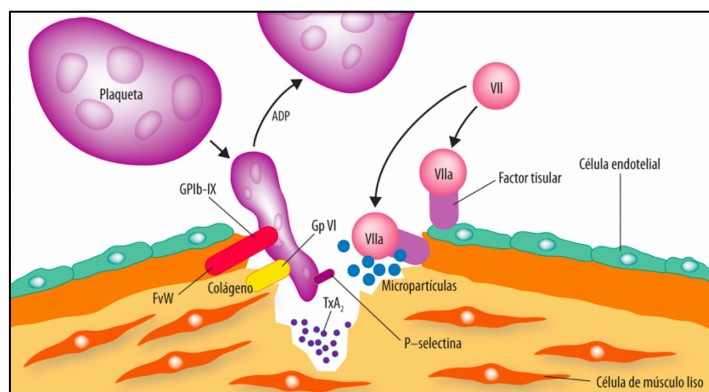


Figura 4. Elementos en la lesión de la pared vascular. ADP: Adenosín-difosfato; FvW: Factor von Willebrand; GP Ib-IX y GP VI: Glicoproteínas Ib-IX y VI; TxA₂: Tromboxano A₂. Tomado de(19)

1.1.2 HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN

La hemostasia secundaria es el proceso durante el cual se activa el sistema enzimático de coagulación, cuyo objetivo principal es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo.

1.1.2.a TEORÍA CLÁSICA DE LA HEMOSTASIA

Históricamente, la coagulación se ha descrito como una cascada de activación secuencial en la que unos factores activan a otros y que deriva en la generación de trombina. La generación de trombina podía llevarse a cabo mediante dos vías: la vía extrínseca, llamada así porque precisaba de un componente exógeno a la sangre, el FT, y la vía intrínseca, donde solo eran necesarios componentes del plasma(20).

La vía extrínseca se inicia con la exposición del FT tras la lesión vascular. El FT, junto con el factor VII, actúa directamente sobre el factor X. Este factor activado (Xa), junto con el factor V, que actúa como cofactor, calcio y fosfolípidos plaquetarios convierten la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La vía extrínseca se refuerza con la vía intrínseca, vía más lenta, pero con una producción más eficiente de trombina. La vía intrínseca se inicia con la activación del factor XII, que activa al factor XI y este al factor IX. El factor IXa, junto con el factor VIII, que actúa como cofactor, calcio y fosfolípidos plaquetarios activan al factor X. En este punto se entrelaza la vía intrínseca con la vía extrínseca, para seguir en una vía común de transformación de protrombina en trombina, que finalmente transforma el fibrinógeno en fibrina (**Figura 5**)(20)(21).

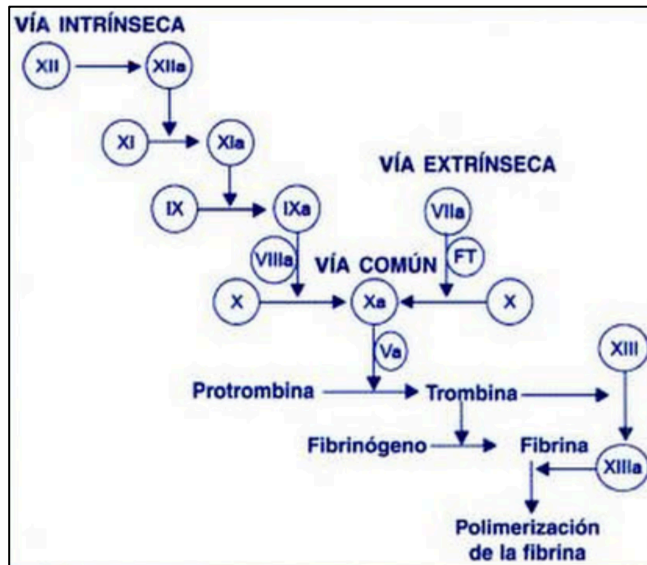


Figura 5. Modelo clásico de hemostasia secundaria o coagulación. FT: Factor tisular. Tomado de(20)

Este modelo clásico de la coagulación fue reconsiderado debido a que no reproduce fielmente todo el mecanismo de la coagulación *in vivo*. No tiene en cuenta la interacción con las células que participan en la coagulación ni las interacciones entre las dos vías consideradas, de tal forma que no logra explicar con detalle aspectos fisiopatológicos del proceso hemostático. Por ejemplo, no logra explicar por qué la formación de factor Xa por la vía extrínseca no es capaz de compensar el déficit de factor VIII en pacientes hemofílicos, o cómo un déficit de factor XII no produce una tendencia al sangrado, o cómo los déficits de factores X, V o VII se acompañan de una clínica hemorrágica que puede ser grave, mientras que la clínica por déficit de factor IX es menos predecible(20). Por estos motivos, el modelo clásico de la coagulación fue reemplazado por la teoría celular de la hemostasia(22).

1.1.2.b TEORÍA CELULAR DE LA HEMOSTASIA

La teoría celular de la hemostasia reemplaza la tradicional hipótesis de las cascadas y destaca las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático mediante interacción de superficies celulares, FT y factor VII. El nuevo modelo contempla tres fases, inicio, amplificación y propagación de la coagulación, que ocurren simultáneamente en distintas superficies celulares(23)(24).

- **Inicio:** el daño endotelial induce la expresión del FT, el cual activa al factor VII. En condiciones fisiológicas, el FT se localiza en las células endoteliales, también en fibroblastos, células mononucleares y macrófagos, y no está expuesto al flujo sanguíneo. Tras la lesión endotelial, el FT se expone a sangre donde activa y se une

resulta en la activación de fibrinógeno y en la polimerización de fibrina. Durante esta fase, además de los factores de coagulación, se requieren inhibidores de fibrinólisis y estabilizadores de fibrina, como el factor XIII. El inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI) es fundamental en esta fase. Junto con el factor XIII, garantiza la formación de un tapón hemostático de fibrina suficientemente estable que limita la formación del coágulo (Figura 8)(20).

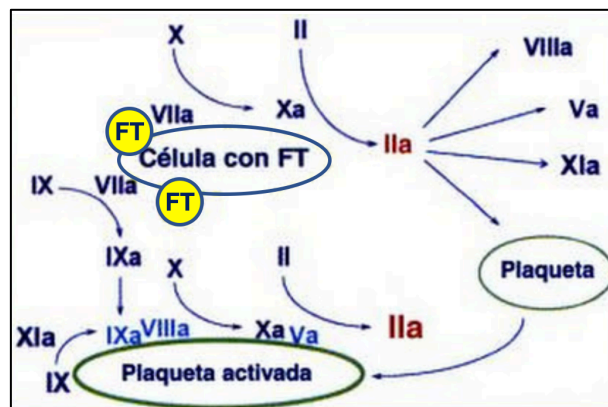


Figura 8. Fase de propagación de la coagulación sanguínea. FT: Factor tisular. Adaptado de(20)

Para evitar que el equilibrio hemostático se desplace en sentido protrombótico, el propio mecanismo coagulante dispone de sistemas de control que evitan la formación excesiva de trombina. Entre los sistemas reguladores se incluyen: las proteínas C y S, que actúan modulando la vía intrínseca de la coagulación, la antitrombina y el inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación (TFPI).

1.1.3 FIBRINÓLISIS

El sistema fibrinolítico es el encargado de lisar la fibrina por medio de otra proteína fundamental, la plasmina. La plasmina, una serínproteasa, es el enzima principal de este sistema. En condiciones fisiológicas, circula por el plasma en forma de proenzima: el plasminógeno. La transformación del plasminógeno en plasmina la llevan a cabo los activadores de plasminógeno: el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el u-PA. La plasmina es un enzima inespecífico. Es capaz de degradar la fibrina, el fibrinógeno, los factores V y VIII y otros muchos sustratos. Para regular su actividad proteolítica, en el plasma se encuentra un inhibidor muy selectivo y potente, el α 2-antiplasmina. A su vez, los activadores de plasminógeno también están regulados por los inhibidores de los activadores de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), tipo 2 (PAI-2) y tipo 3 (PAI-3)(2).

En circunstancias normales existe un perfecto equilibrio entre coagulación y fibrinólisis. La pérdida del equilibrio entre estos mecanismos da lugar a la aparición de diversos cuadros patológicos que se engloban como diátesis trombótica o diátesis hemorrágica(25).

- En la diátesis trombótica predomina la actividad hemostática por diferentes causas: un incremento o una facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo, un déficit de los factores que contrarrestan la acción trombogénica o un déficit de la actividad trombolítica.
- En la diátesis hemorrágica la actividad coagulante está disminuida. Bien porque exista un déficit de los factores que promueven la coagulación o una disminución de su actividad, o bien porque exista una estimulación de la actividad fibrinolítica.

1.2 ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es un equilibrio entre acciones procoagulantes, que causan la producción de fibrina por efecto de las vías de la coagulación, y anticoagulantes(26). Un estado de hipercoagulabilidad, así como un sangrado espontáneo o excesivo, pueden ser consecuencia de algún desorden en el proceso de la hemostasia(27). Este apartado desarrolla las distintas alteraciones de la hemostasia, tanto trombóticas como hemorrágicas, tras un tema previo donde se explica su abordaje analítico.

1.2.1 ABORDAJE ANALÍTICO DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es un proceso complejo en el cual interactúan tanto integridad vascular y plaquetas, como factores de coagulación y fibrinólisis. Por ello, un diagnóstico correcto de la causa de la hemorragia es fundamental para un tratamiento adecuado(27).

1.2.1.a EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

- **Recuento de plaquetas**

La cantidad normal de plaquetas en la sangre es de 150.000-400.000/ μ L ó 150-400 x 10⁹/L. Si el recuento de plaquetas es inferior a este rango, nos encontramos ante una trombocitopenia. La trombocitopenia es la causa más frecuente de alteración de la hemostasia primaria. Las manifestaciones hemorrágicas se producen, habitualmente, ante recuentos de plaquetas inferiores a 50 x 10⁹/L. Ante una trombocitopenia, es necesario examinar el frotis de sangre periférica y el histograma. La existencia de anomalías en el tamaño plaquetar, la presencia de esquistocitos o la evidencia de una pseudotrombocitopenia, pueden orientar el manejo de estos pacientes.

Por el contrario, si el recuento de plaquetas es superior a 400 x 10⁹/L, nos encontramos ante una trombocitosis. Los cuadros de trombocitosis aumentan el riesgo de sufrir episodios de hipercoagulabilidad.

- **Tiempo de hemorragia**

El tiempo de hemorragia es un prueba poco específica y difícil de valorar, ya que puede verse influida por muchos factores, especialmente por el hematocrito². Es una prueba de poca utilidad en práctica clínica.

- **Tiempo de obturación**

El tiempo de obturación (PFA-100) mide el tiempo que tarde en ocluirse una membrana operculada impregnada de colágeno y ADP o epinefrina. Utiliza sangre total citratada. Ofrece resultados comparables al tiempo de hemorragia con la ventaja de su mayor reproducibilidad y fiabilidad. Permite discriminar entre individuos con hemostasia primaria normal y aquellos con alteraciones de la hemostasia primaria congénitas o adquiridas. Se considera patológico un tiempo de obturación colágeno/ADP superior a 120 segundos, o un tiempo de obturación colágeno/epinefrina superior a 165 segundos(20)(28)(29).

1.2.1.b MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN

I. PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN

Los tests clásicos de la coagulación son análisis de funcionalidad. Evalúan el grado de formación del coágulo desde el momento en que la cascada de la coagulación es activada. Solo informan sobre la generación de trombina.

- **Tiempo de protrombina**

El tiempo de protrombina (TP) mide la actividad de las vías extrínseca y común de la coagulación, fue descrito por el Dr. Armand Quick en 1935(30). El TP es sensible a los factores de las citadas vías (factores VII, II, V y X) y al fibrinógeno. En la práctica clínica se utiliza para la monitorización de la terapia anticoagulante oral (TAO) con los fármacos antivitamina K (AVK) acenocumarol y warfarina. Ante niveles elevados de heparina, de anticuerpos antifosfolípido o de productos de la degradación de la fibrina, el TP puede verse prolongado (Tabla 5)(31)(32).

² Hematocrito: volumen de glóbulos rojos en relación al total de la sangre. Se expresa de manera porcentual. Valor normal: 40-50%.

Tabla 5. Causas de prolongación del tiempo de protrombina

<ul style="list-style-type: none">- Déficit, disminución o inhibición de los factores VII, X, V, II (protrombina) y/o I (fibrinógeno)- Insuficiencia hepática- Coagulación intravascular diseminada- Nivel de productos de degradación de fibrina elevado- Déficit de vitamina K o antagonista- Altas dosis de heparina- Niveles altos de anticoagulante lúpico

Adaptado de(31)

El TP es una prueba rápida de un único paso. El plasma citratado del paciente se añade a un reactivo comercial formado por tromboplastina³/CaCl₂. Se mide el tiempo hasta la formación del coágulo, que se detecta por un aumento en la turbidez de la muestra. El rango de referencia normal para el TP es de 10 a 13 segundos(33).

▪ ***International normalized ratio***

Las presentaciones comerciales de tromboplastina se obtienen a partir de una extensa variedad de tejidos. Las diferencias relativas en la sensibilidad de los distintos reactivos de tromboplastina se indican mediante el Índice Internacional de Sensibilidad (ISI). A la tromboplastina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se le asigna un ISI de 1.0. Así, una tromboplastina comercial con un ISI cercano a 1.0, es muy sensible a la presencia o ausencia de factores de la coagulación(31)(34).

La sensibilidad del TP varía en función de la tromboplastina y del instrumento utilizado para realizar la prueba. Para corregir estas diferencias y estandarizar el TP, se desarrolló el *international normalized ratio* (INR). El INR representa la razón de TP que se obtendría de usarse la tromboplastina de referencia internacional para la realización de la prueba y se calcula mediante la siguiente ecuación(35):

$$\text{INR} = [\text{TP del paciente (segundos)} / \text{media normal del TP del laboratorio (segundos)}]^{ISI}$$

La monitorización del INR está indicada en los siguientes supuestos(36):

- Diátesis hemorrágica en pacientes con déficit de factores de la coagulación de la vía extrínseca (fibrinógeno y factores II, V, VII y/o X)

³ Tromboplastina: proteína que se forma en el plasma por la combinación del factor tisular con los fosfolípidos de las membranas de las plaquetas.

- Coagulación intravascular diseminada
- Antes de iniciar TAO
- Como monitorización de la eficacia y seguridad del tratamiento con AVK
- Evaluación de la función hepática y cálculo del *MELD*⁴ score

Los niveles habituales de INR, en pacientes sin TAO, se sitúan alrededor de 1,0. En pacientes con TAO, los niveles se suelen ajustar a un valor un poco superior, de 2,0 a 3,0. Mientras que un nivel de INR superior a 4,9 es considerado valor crítico, con riesgo de sangrado aumentado(38).

▪ **Tiempo de cefalina**

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), también llamado tiempo de cefalina, mide la actividad de las vías intrínseca y común de la coagulación. En la práctica clínica se utiliza como test de *screening* de enfermedades que cursan con déficit hereditario o adquirido de factores de la coagulación y para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada (aunque, en este caso, el test de elección es la determinación de anti-Xa).

El aPTT es el tiempo que tarda en coagular un plasma citratado descalcificado al añadirle calcio en presencia de un sustituto del fosfolípido procoagulante y caolín. Fue descrito inicialmente por Langdell, Wagner y Brinkous en 1953 y ampliado en 1961 por Rapaport et al., que describieron como la adición de caolín potencia la activación plasmática(39)(40)(41).

El intervalo de referencia para el aPTT puede variar en función del tipo de instrumento, anticoagulante, tipo de tubo, tipo de reactivo y lote de reactivo(31). Los valores habituales para una persona normal se sitúan entre 22 y 30 segundos. En el caso de un paciente en tratamiento con heparina, los valores oscilan entre 50 y 90 segundos.

⁴ MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. La escala MELD es un sistema de puntuación que mide la severidad de la enfermedad hepática crónica(37).

- **Otras pruebas**

- **Tiempo de trombina**

El tiempo de trombina (TT) se utiliza para evaluar la conversión de fibrinógeno en fibrina. En la práctica clínica se utiliza para identificar hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia y la presencia de inhibidores de trombina, ya sean farmacológicos (heparina, dabigatrán) o inmunológicos (anticuerpos)(31).

- **Tests del fibrinógeno**

Los tests del fibrinógeno se utilizan para el diagnóstico de hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis primaria. Existen distintas pruebas disponibles, la más común es el Test de Clauss, que es una modificación del TT(31).

- **Test anti-Xa**

La prueba de la determinación de anti-Xa se utiliza para monitorizar pacientes en tratamiento con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular(42)(43). Para monitorizar los tratamientos con rivaroxabán y apixabán también se suele recurrir a la determinación de anti-Xa.

II. NUEVOS TESTS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN

La tromboelastografía (TEG) fue desarrollada por el profesor Helmut Hartert en 1948 en Heidelberg. El término TEG fue registrado por Haemoscope Corporation IL. Posteriormente, Pentapharm GMBH Munich patentó su dispositivo y usó el término tromboelastometría rotacional (ROTEM). Los tests que realizan son similares (Tabla 6). El principio básico de estas técnicas consiste en el trazo que se produce al medir los cambios en la elasticidad-viscosidad del coágulo asociados a la polimerización de la fibrina (Figura 9). Los tests básicos de laboratorio solo informan sobre la generación de trombina, mientras que el TEG/ROTEM informa, además, de la formación y lisis del coágulo(20).

La TEG se realiza *in vitro*. Se emplea una cubeta o copa donde se depositan 0,36 mL de sangre. Posteriormente, la muestra es sometida a un proceso de rotación y de oscilación a 4° 45". La sangre depositada en la copa se encuentra en contacto con un pin, el cual se halla suspendido libremente. El pin, a su vez, está conectado por su

extremo distal a una guía o cable de torsión que lo hace girar. A medida que la sangre se coagula modifica la resistencia del pin. Estas variaciones, obtenidas por las características del coágulo y de su etapa evolutiva, son registradas por un transductor electromecánico, que convierte la rotación del pin en una señal eléctrica. De esta forma se documentan las distintas etapas de la coagulación: la formación de la fibrina, la retracción del coágulo, la agregación plaquetaria y la lisis del coágulo(44).

Tabla 6. Nuevos tests para la monitorización de la coagulación

TEG	ROTEM
<ul style="list-style-type: none"> - Caolín: mide la activación de la coagulación, el coágulo y la fibrinólisis. - Heparinasa: mide el efecto heparina. - Fibrinógeno funcional: estima el nivel funcional de fibrinógeno. - PlateletMapping: monitoriza el tratamiento antiagregante plaquetario. 	<ul style="list-style-type: none"> - EXTEM: mide la activación de la coagulación, el coágulo y la fibrinólisis. Corresponde al TP. - INTEM: mide la activación de la coagulación y el coágulo. Corresponde al aPTT. - FIBTEM: monitoriza el fibrinógeno.

ROTEM: Tromboelastometría rotacional; TEG: Tromboelastografía.

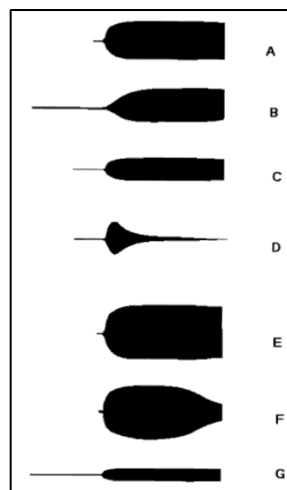


Figura 9. Figuras características del tromboelastograma. A: Normal; B: Prolongada (anticoagulación y déficit de factores); C: Amplitud máxima disminuida (trombocitopenia y bloqueadores de la función plaquetaria); D: Fibrinólisis; E: Hipercoagulabilidad; F: Coagulación intravascular diseminada (CID); G: CID tardía (hipocoagulabilidad). Adaptado de(44)

1.2.2 ALTERACIONES TROMBÓTICAS

Las alteraciones trombóticas se caracterizan por un predominio de la actividad hemostática por diferentes causas: un incremento de los factores que provocan la formación del trombo, un déficit de los factores que contrarrestan la acción trombogénica o un déficit de la actividad trombolítica. Estos tipos de alteraciones trombóticas, junto con la secundaria a fármacos, se desarrollan a continuación.

- a. Incremento de los factores que forman el trombo

- b. Déficit de los factores que inhiben la trombogénesis
- c. Déficit de la actividad trombolítica
- d. Trombosis asociada a fármacos

1.2.2.a INCREMENTO DE LOS FACTORES QUE FORMAN EL TROMBO

Existen distintas causas que aumentan el riesgo de trombogénesis. En algunos casos, el aumento del riesgo de trombogénesis es de origen genético, como en pacientes con protrombina G20210A o hiperhomocisteinemia, mientras que, en otros casos, este aumento es secundario a la presencia de enfermedades como el Síndrome Antifosfolipídico, distintos trastornos mieloproliferativos, carcinomas o Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. El tratamiento de los pacientes que desarrollan fenómenos trombóticos, en la mayoría de los casos, consiste en la anticoagulación prolongada, consiguiendo un nivel de INR de 2,5-3(45).

▪ Protrombina G20210A e hiperhomocisteinemia

La protrombina, o factor II, es un precursor de la trombina dependiente de la vitamina K. Una mutación del gen de la protrombina, en la posición G20210A, determina un aumento de las concentraciones plasmáticas de protrombina, con potencial aumento de la generación de trombina y mayor riesgo de tromboembolismo venoso. En los pacientes portadores de esta mutación, el riesgo trombótico aumenta de 2 a 5 veces(46)(47).

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se sintetiza como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (**Figura 10**)(45). Es un aminoácido importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, que ha sido considerado factor influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. De hecho, valores plasmáticos elevados de homocisteína se asocian con un aumento del riesgo de trombosis arterial(48).

La hiperhomocisteinemia puede ser hereditaria o adquirida(49). Entre las variaciones genéticas destacan las mutaciones de la cistationina β -sintetasa o de la metilén-tetrahidrofolato reductasa(50). Sin embargo, la mayoría de los individuos con hiperhomocisteinemia no son portadores de ninguna variación genética, sino que presentan un deterioro del metabolismo de la metionina por consumo alimentario insuficiente de ácido fólico y vitaminas B6 o B12(51).

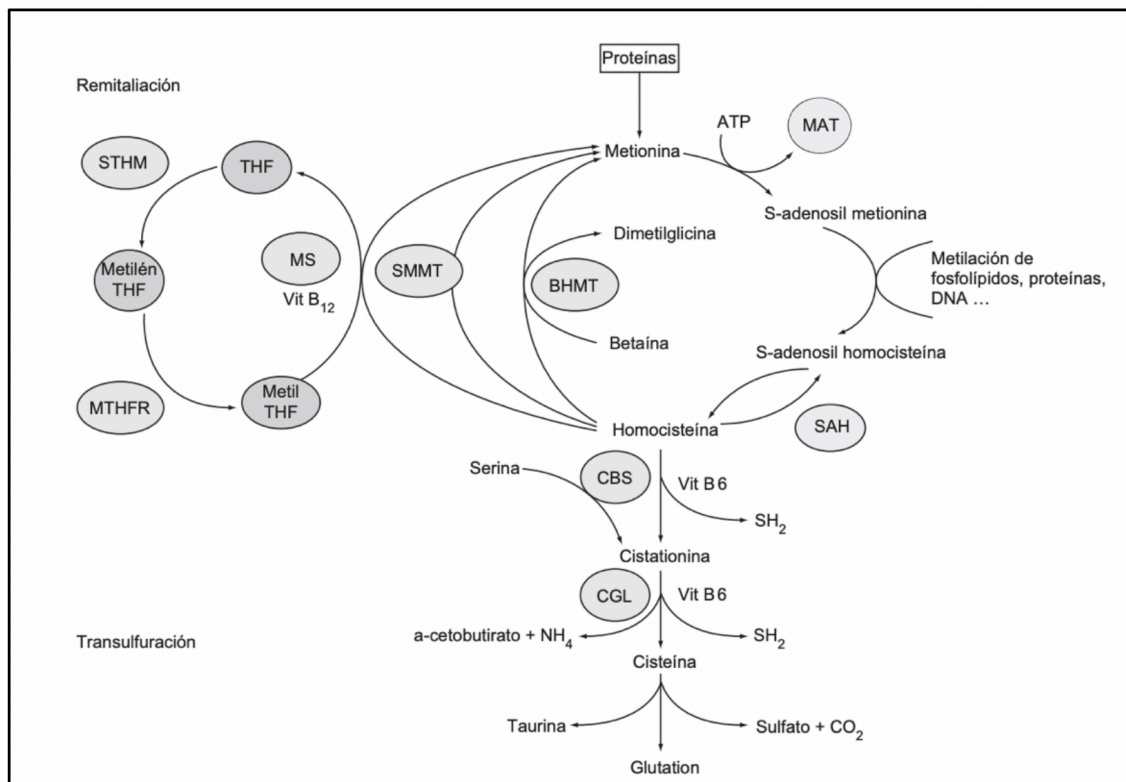


Figura 10. Metabolismo de la homocisteína. BHMT: Betaína homocisteína metiltransferasa; CBS: Cistationina betasintasa; CGL: Cistationina gammaliosa; MAT: Metionina adenosil transferasa; Metil THF: Metiltetrahydrofolato; Metilén THF: Metilentetrahydrofolato; MS: Metionina sintasa; MTHFR: Metilentetrahydrofolato reductasa; SAH: S-adenosil homocisteína hidrolasa; SMMT: S-metilmetionina metiltransferasa; STHM: Serina transhidroximetilasa; THF: Tetrahydrofolato. Tomado de (52)

▪ Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un cuadro autoinmunitario de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares. Los anticuerpos pueden ser de dos grupos, anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico. El cuadro se caracteriza por una mayor susceptibilidad a la formación de coágulos intravasculares, tanto arteriales como venosos, y a la aparición de complicaciones obstétricas, como aborto espontáneo, muerte fetal, parto pretérmino o preeclampsia severa(53).

El SAF más frecuente es el secundario a otra enfermedad, normalmente de tipo autoinmune, aunque también puede aparecer de forma aislada (SAF primario)(45).

▪ Trastornos mieloproliferativos y carcinomas

Dentro de los trastornos mieloproliferativos, se asocian a la aparición de fenómenos trombóticos la policitemia vera (PV) y la trombosis esencial. En el caso de la PV, se

recomienda alcanzar niveles de hematocrito por debajo del 45% para prevenir alteraciones tromboticas(45). Para conseguir la reducción del número de células sanguíneas, el tratamiento puede comprender: flebotomía, hidroxiurea, que inhibe la síntesis celular, o ruxolitinib en aquellos pacientes que no responden a hidroxiurea. El tratamiento de la trombosis esencial presenta características comunes, se recomienda como primera opción en pacientes mayores la hidroxiurea y, en pacientes más jóvenes o como alternativa, la anagrelida y el interferón alfa.

La asociación entre cáncer y trombosis es una complicación frecuente que se asocia a una menor supervivencia, en todos los estadios del cáncer, en comparación con pacientes oncológicos que no desarrollan enfermedad tromboembólica venosa (ETV)(54)(55). La incidencia de trombosis en pacientes con cáncer es del 15% y su forma de presentación clínica más habitual es la ETV, que incluye la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar(45).

La siguiente tabla (**Tabla 7**) presenta el modelo predictivo desarrollado para estimar la recurrencia de ETV en pacientes con cáncer (*score de Ottawa*).

Tabla 7. Modelo predictivo desarrollado para estimar la recurrencia de ETV en pacientes con cáncer

	Score de Ottawa, 2002-2003(56)(57)	Score de Ottawa, 2012(58)
Cohorte	Datos combinados de los estudios CLOT + CANTHANOX (N = 819)	Retrospectiva (N = 543)
Variables predictivas de riesgo de recurrencia	<ul style="list-style-type: none"> - Género femenino (+ 1 punto) - ETV previa (+ 1 punto) - Cáncer de pulmón (+ 1 punto) - Cáncer de mama (- 1 punto) - TNM1-2 (- 2 puntos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Género femenino (+ 1 punto) - ETV previa (+ 1 punto) - Cáncer de pulmón (+ 1 punto) - Cáncer de mama (- 1 punto) - TNM1 (- 2 puntos)
Riesgo de recurrencia	Riesgo bajo: < 0 puntos. Recurrencia: 5,1% Riesgo intermedio: 0 puntos. Recurrencia: 9,8% Riesgo alto: > 1 punto. Recurrencia: 15,8 %	Riesgo bajo: < 0 puntos. Recurrencia: 4,5% Riesgo alto: > 1 punto. Recurrencia: 19%

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

▪ **Hemoglobinuria paroxística nocturna**

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal, adquirida de las células madre hematopoyéticas y caracterizada por: anemia hemolítica, aplasia medular y frecuentes trombosis. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero afecta preferentemente a adultos jóvenes. Es una enfermedad crónica con crisis

hemolíticas que pueden ser inducidas por: vacunas, intervenciones quirúrgicas, antibióticos e infecciones. Su origen se debe a mutaciones somáticas en el gen *PIGA*, que codifica para una proteína implicada en la biosíntesis del glicosilfosfatidilinositol.

El tratamiento es principalmente sintomático: transfusiones, eritropoyetina, glucocorticoides y anticoagulantes. Además, está disponible el eculizumab, medicamento con indicación en HPN que reduce la hemólisis, la necesidad de transfusiones, la fatiga, la aparición de trombosis y el riesgo de insuficiencia renal. Sin embargo, la única alternativa curativa es el trasplante de médula ósea(59)(45).

1.2.2.b DÉFICIT DE LOS FACTORES QUE INHIBEN LA TROMBOGÉNESIS

Un déficit o una resistencia a los factores que inhiben la trombogénesis, como son la AT III y la proteína C, también va a generar un escenario donde existe un predominio de la actividad hemostática, que puede derivar en alteraciones trombóticas.

▪ Déficit de antitrombina III y déficit de proteína C activada

La antitrombina III (AT III) es una proteína heparino dependiente con actividad inhibidora de proteasa no dependiente de vitamina K. Esta proteína neutraliza los factores XIIa, XIa, IXa, Xa y la trombina de forma irreversible mediante la formación de complejos AT III-proteasa. Un déficit de AT III favorece la aparición de alteraciones trombóticas.

El déficit de AT III puede ser hereditario o adquirido. El déficit hereditario se debe a una alteración genética de transmisión autosómica dominante, cuya forma homocigota es incompatible con la vida. Los pacientes portadores de la forma heterocigota presentan alta probabilidad de desarrollar trombosis(60)(61)(26). Por otro lado, el déficit de AT III puede ser adquirido. Este puede aparecer en diversos procesos, como enfermedades hepáticas, en el síndrome nefrótico, en trombosis agudas, en coagulación intravascular diseminada, en la preeclampsia y por el uso de fármacos como los anticonceptivos orales, el tamoxifeno o la L-asparaginasa(62). Menos del 1% de los fenómenos trombóticos se deben al déficit de AT III.

La proteína C es una proteína plasmática dependiente de vitamina K de síntesis hepática. Esta proteína se sintetiza como forma inactiva para ser posteriormente activada por la trombomodulina, que actúa como cofactor. La proteína C activada, en presencia de la proteína S, se convierte en un inhibidor potente de la coagulación. La proteína C activada actúa sobre dos factores de la coagulación, el factor VIIIa y el factor

Va, a los que inactiva. En consecuencia, en última instancia, controla la conversión de factor X en factor Xa y de protrombina en trombina. El déficit de proteína C está asociado a un aumento del riesgo trombotico.

El déficit de proteína C puede ser hereditario o adquirido. El déficit de origen genético es de transmisión autosómica dominante y su forma homocigota ocasiona graves trombosis en neonatos. Por otra parte, el déficit adquirido de proteína C puede aparecer en diversos procesos, como enfermedades hepáticas, tras la administración de L-asparaginasa, en coagulación intravascular diseminada, en el distress respiratorio del adulto, en estados postoperatorios, así como en cualquier proceso inflamatorio agudo(63). Entre el 1 y el 2% de los fenómenos tromboticos se deben a este déficit(64)(26).

Cuando se establece un fenómeno trombotico agudo por déficit de AT III o por déficit de proteína C, se recomienda el uso de heparina sódica junto con concentrados de AT III o de proteína C, respectivamente, seguido de una administración crónica de anticoagulantes anti-vitamina K(65)(63).

- **Factor V de Leiden o resistencia a la proteína C activada**

El factor V de Leiden es una mutación en el exón 10 del gen del factor V(66). Este defecto genético, en la molécula del factor V, le confiere resistencia a la proteólisis por la proteína C activada. Por ello, la presencia de factor V de Leiden favorece la aparición de alteraciones tromboticas (**Figura 11**). La probabilidad de aparición de alteraciones tromboticas aumenta cuando coexisten otros factores, como: edad avanzada, obesidad, cirugía, lesiones, tabaquismo, embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.

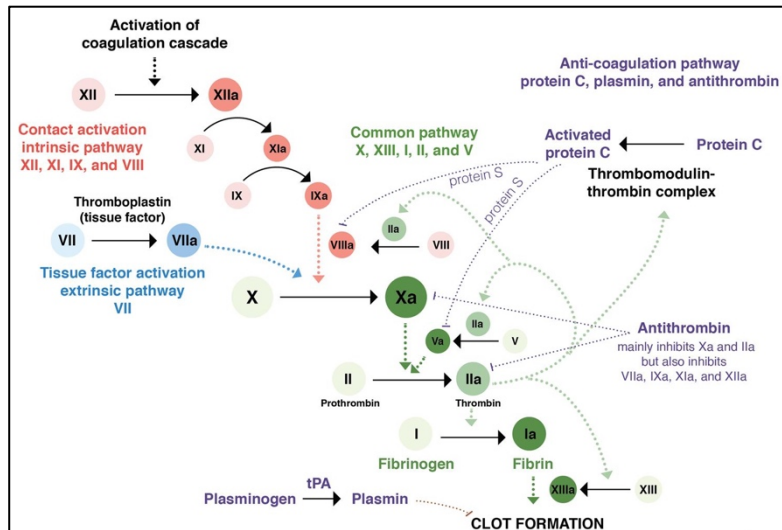


Figura 11. Cascada de la coagulación. Tomado de(67)

En población caucásica, el factor V de Leiden constituye la mutación genética protrombótica más prevalente(68)(69)(70). De hecho, el 20% de los pacientes con trombosis son portadores de esta mutación(71). Sin embargo, la resistencia a la proteína C activada también puede aparecer en ausencia del factor V de Leiden. Otras posibles causas son: otra mutación en el factor, el embarazo, los anticonceptivos orales o la existencia de anticoagulante lúpico. El tratamiento anticoagulante está indicado en el contexto de un episodio tromboembólico.

1.2.2.c DÉFICIT DE LA ACTIVIDAD TROMBOLÍTICA

La presencia de una actividad trombolítica disminuida, ya sea por anomalías congénitas a nivel de fibrinógeno o de plasminógeno (Figura 12), aumenta el riesgo trombótico.

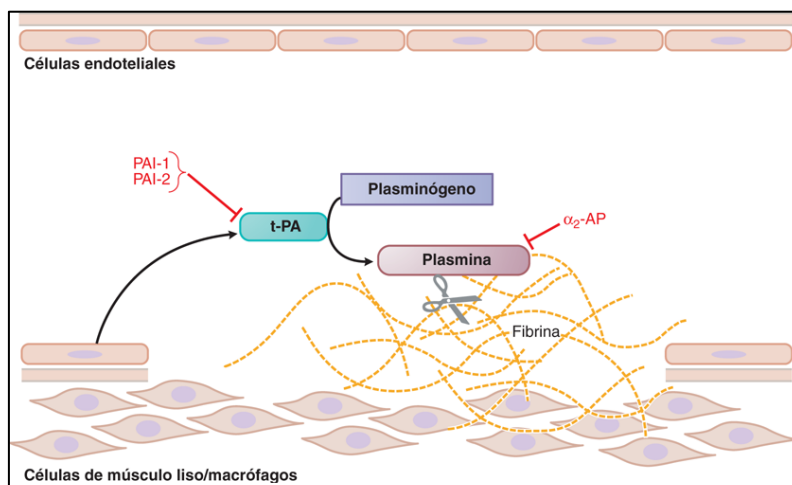


Figura 12. Elementos en la fibrinólisis. Tomado de(72)

El fibrinógeno, también conocido como factor I, es una proteína de síntesis hepática, que se encuentra en forma soluble hasta que la trombina se une a la región central de

la proteína. Esta unión produce una proteólisis que libera fibrinopéptido A y B y monómeros de fibrina. La fibrina resultante de la coagulación es posteriormente degradada por el sistema de la fibrinólisis(73).

El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática que consta de una serie de activadores e inhibidores que regulan la conversión del plasminógeno en plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina, lo que da lugar a los productos de degradación de la fibrina(26). Anomalías a nivel de fibrinógeno o de plasminógeno pueden alterar el sistema de la fibrinólisis.

Dentro de las alteraciones del fibrinógeno, o disfibrinogenemias, un 12% cursan con episodios trombóticos(74). Los mecanismos descritos en estas anomalías consisten en un aumento de la resistencia de la fibrina a la lisis por la plasmina, o bien, en un defecto de la activación del plasminógeno por el t-PA en presencia de fibrina. El defecto en la activación del plasminógeno puede ser debido a anomalías en su molécula, que alteran el centro activo y resultan en una activación defectuosa a plasmina. Estas anomalías se asocian a trombosis venosas recurrentes(75).

1.2.2.d TROMBOSIS ASOCIADA A FÁRMACOS

Ciertos grupos de fármacos pueden originar estados de hipercoagulabilidad, el ejemplo más conocido es el de los estrógenos. Pero, además, paradójicamente, pueden darse cuadros trombóticos secundarios a tratamientos con anticoagulantes, como la heparina o los AVK.

▪ Trombosis asociada a estrógenos

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas (**Figura 13**) producidas, principalmente, por los ovarios, por la placenta durante el embarazo y, en menor cantidad, por las glándulas adrenales. Estas hormonas favorecen la proliferación celular, sobre todo en endometrio, mama y ovario. Además, tienen carácter preventivo de la enfermedad cerebro-vascular.

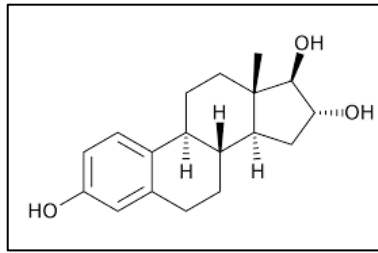


Figura 13. Molécula de estrógeno (estradiol)

En terapéutica, el tratamiento hormonal sustitutivo basado en estrógenos se indica en los siguientes escenarios(76):

- Tratamiento de la sofocación por calor en mujeres en menopausia
- Tratamiento de la sequedad, prurito y ardor vaginal
- Prevención de la osteoporosis en mujeres en menopausia

Sin embargo, este tratamiento no está carente de complicaciones. El potencial protrombótico del tratamiento hormonal sustitutivo ha sido reconocido durante el estudio HERS (*Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*)(77). El estudio HERS demostró que, en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica, la terapia hormonal sustitutiva (THS) no reducía la tasa de eventos coronarios mayores. De hecho, las mujeres tratadas con THS tenían más eventos coronarios durante el primer año. Eventos que se reducían durante los años siguientes. Los investigadores postularon que el aumento precoz del riesgo coronario con la THS podía deberse a un efecto protrombótico, proarrítmico o proisquémico del tratamiento que, con el tiempo, es contrarrestado por su efecto beneficioso sobre la progresión de la aterosclerosis subyacente, debido a los cambios favorables observados en el colesterol(78).

Este patrón, de aumento precoz y disminución tardía de los eventos coronarios mayores, condujo a la recomendación de no iniciar THS para reducir el riesgo de eventos coronarios en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica.

▪ Trombocitopenia por heparina

La heparina es un glicosaminoglicano sulfatado que se utiliza ampliamente como anticoagulante inyectable (Figura 14). La heparina favorece la formación de complejos moleculares entre la antitrombina III y los factores de la coagulación II, IX, X, XI y XII, que quedan inactivados.

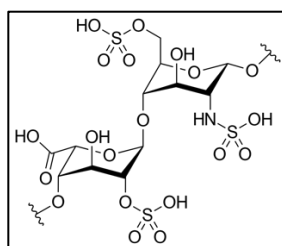


Figura 14. Molécula de heparina

La complicación más común del tratamiento con heparina es la hemorragia, pero una complicación potencialmente más peligrosa es el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). La TIH se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4⁵. En consecuencia, se produce la activación plaquetaria, que produce un aumento en la formación de trombina. Generalmente, la trombocitopenia por heparina aparece a los 5-10 días del inicio de la terapia con heparina. Durante la evolución de este cuadro, se produce un descenso en el recuento de plaquetas superior al 50%.

Ante una sospecha de trombocitopenia por heparina, el tratamiento empieza por la suspensión de este fármaco. No está recomendado el cambio por otro tipo de heparina. Una alternativa es el cambio de la heparina por un anticoagulante AVK. Hasta alcanzar niveles terapéuticos de AVK, y dado el riesgo de trombosis que existe, se recomienda el uso de inhibidores directos de la trombina (lepirudina, argatroban, bivalirudina) o de heparinoides (danaparoides, fondaparinux). La trombocitopenia por heparina presenta una frecuencia estimada del 3%. Dentro de los pacientes con este efecto producido por la heparina, la frecuencia de trombosis oscila del 10 al 20%(45)(79).

- **Necrosis cutánea por antagonistas de vitamina K**

La necrosis cutánea se considera un síndrome, pues es la manifestación cutánea de diversas entidades clínicas. En el caso de la necrosis cutánea asociada al uso de AVK, el mecanismo no está claro. Se postula un efecto procoagulante transitorio por una rápida caída de los niveles de proteína C. El cuadro clínico tiene lugar entre el tercer y el octavo día de tratamiento con AVK, como consecuencia de una trombosis extensa de vénulas y capilares del tejido celular subcutáneo. Se manifiesta como edema y eritema de inicio súbito, asociados a dolor o parestesia(80).

⁵ Factor plaquetario 4: proteína tetramérica que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas.

La necrosis cutánea por AVK es más frecuente en personas con déficit de proteína C o S. Las personas que lo presentan deben tratarse con heparina. En caso de conocerse el déficit de proteína C, se recomiendan dosis de AVK inferiores a las habituales(45).

1.2.3 ALTERACIONES HEMORRÁGICAS

Las alteraciones hemorrágicas se caracterizan por un déficit, ausencia, o disminución de la actividad de los factores que promueven la coagulación, por una estimulación de la actividad fibrinolítica, o bien, por una coexistencia de ambas situaciones.

A continuación, se desarrollan los distintos tipos de alteraciones hemorrágicas, clasificados según la causa desencadenante.

- a. Déficit de factores procoagulantes
 - I. Hemostasia Primaria
 - II. Hemostasia Secundaria
- b. Estimulación de la actividad fibrinolítica
- c. Hemorragia asociada a fármacos

1.2.3.a DÉFICIT DE FACTORES PROCOAGULANTES

Los factores de la coagulación son proteínas fundamentales en la regulación de la hemostasia del organismo. Una disminución de su actividad repercutirá en el proceso de la coagulación, donde la manifestación clínica de su disfunción son los sangrados, espontáneos o prolongados.

I. Hemostasia Primaria

La hemostasia primaria es el proceso de formación del tapón plaquetario, que resulta de la adhesión de las plaquetas al colágeno libre del endotelio vascular dañado. Además, durante el proceso, se produce liberación de mediadores, como el ADP, que aumentan la agregación de las plaquetas y la unión entre los elementos que participan en la hemostasia primaria (**Figura 15**).

Las alteraciones en la hemostasia primaria se pueden producir tanto a nivel vascular, como plaquetario. Su resultado es una disfuncionalidad de la hemostasia primaria y, en

consecuencia, de la formación del tapón plaquetario, lo que aumenta el riesgo de sangrado(81)(82)(83).

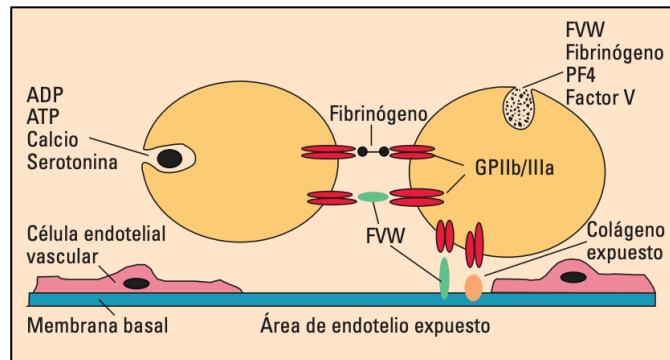


Figura 15. Adhesión y agregación plaquetaria. ADP: Adenosin difosfato; ATP: Adenosin trifosfato; FVW: Factor von Willebrand. Tomado de(84)

- Alteraciones a nivel vascular

▪ Púrpura senil

La púrpura senil es un trastorno hemorrágico que se caracteriza por la aparición de equimosis. Este cuadro es debido al aumento de la fragilidad vascular derivado del daño del tejido conectivo de la dermis causado por la exposición crónica al sol, el envejecimiento y los fármacos(85).

▪ Amiloidosis

La sustancia amiloide es un agregado de proteínas transmembrana de función indeterminada que se pliegan y forman fibrillas. El acúmulo de estas fibrillas es responsable de distintas patologías, como la amiloidosis.

La amiloidosis se caracteriza por la aparición de púrpura en los territorios en que los vasos están infiltrados por sustancia amiloide, que debilita su pared. Es característica la aparición de estrías longitudinales hemorrágicas en los párpados y los codos. En alguna ocasión se ha observado déficit aislado de factor X, debido a que se une a la sustancia amiloide y es secuestrado de la circulación.

▪ Crioglobulinemia mixta esencial

La crioglobulinemia mixta se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de dos clases distintas (IgG y IgM) que precipitan con el frío (crioglobulinas). Esta enfermedad

curso con púrpura cutánea, fiebre, artralgia, hepatoesplenomegalia y lesiones necróticas en las áreas expuestas al frío(86).

- **Púrpura trombótica trombocitopénica**

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad grave, de causa desconocida en la mayoría de los casos. Cursa con trombopenia con sangrado, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en sangre periférica), fiebre, alteraciones neurológicas transitorias y disfunción renal(87).

- **Síndrome hemolítico urémico**

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una anemia hemolítica microangiopática que afecta fundamentalmente al riñón y tiene su origen en la lesión del endotelio capilar glomerular. En la mayoría de los pacientes el síndrome se asocia a infecciones gastrointestinales y diarrea causadas por *Escherichia coli* (cepa O157:H7). Sin embargo, en cerca del 10% de los casos, de peor evolución y sin relación con infecciones, los factores genéticos son determinantes. Estas formas “atípicas” de SHU (SHUa) se asocian frecuentemente a mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento. El SHU se caracteriza por la aparición de anemia hemolítica, trombocitopenia y daño renal agudo(88)(89).

- **Alteraciones a nivel plaquetario**

- **Trombocitopenia inmune primaria**

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno hemorrágico consecuencia de la existencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos estructurales plaquetarios. Generalmente, no tiene causa desencadenante. Cursa con trombopenia aislada. El tratamiento debe iniciarse ante la presencia de clínica hemorrágica o plaquetas inferiores a 20.000-30.000/mm³. El tratamiento de primera línea se expone en la **Tabla 8**(90)(91).

Tabla 8. Tratamiento de primera línea de la PTI

Clínica hemorrágica	Plaquetas		
	<20 x 10 ⁹	20-30 x 10 ⁹	30-50 x 10 ⁹
Asintomático	Corticoides Hospitalización	No tratamiento Consulta externa	No tratamiento Consulta externa
Púrpura menor	Corticoides Hospitalización	Corticoides Consulta externa	No tratamiento Consulta externa
Hemorragia en mucosas	Corticoides Hospitalización	Corticoides Hospitalización	Corticoides Hospitalización
Hemorragia grave con riesgo vital	Hospitalización Concentrado de plaquetas Ig IV Corticoides	Hospitalización Concentrado de plaquetas Ig IV Corticoides	Hospitalización Ig IV Corticoides

Ig IV: Inmunoglobulinas intravenosas. Adaptado de(45)

Tratamiento: corticoides: 1-2 mg/kg/día. Concentrados de plaquetas: 1-1,5 unidades/10kg/8-12 horas. Ig IV: 0,4g/kg/día x 4-5 días ó 2g/kg/día x 24 horas.

Como tratamiento de segunda línea, la esplenectomía está indicada en sujetos con PTI persistente o crónica grave en los que no esté contraindicado realizar esta intervención quirúrgica. Para los pacientes en los que la esplenectomía esté contraindicada, los nuevos agentes trombopoyéticos son la alternativa que ofrece una mayor eficacia y menor toxicidad.

Los agentes trombopoyéticos son fármacos con un mecanismo de acción distinto al de los fármacos clásicos. Estos no modifican la respuesta inmune, sino que aumentan la producción plaquetaria por estimulación del receptor de la trombopoyetina. Están disponibles dos agonistas del receptor de la trombopoyetina, el romiplostim y el eltrombopag, que están aprobados para el tratamiento de adultos con PTI crónica refractaria a esplenectomía o en los que esta intervención está contraindicada(92)(93).

▪ **Coagulación intravascular diseminada**

La coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en la generación excesiva y anormal de trombina y fibrina. Durante el proceso, hay aumento de la agregación plaquetaria y del consumo de factores de coagulación. La CID se produce por la activación descontrolada de la coagulación por el factor tisular. Entre las causas más frecuentes en el adulto se encuentran: infecciones, neoplasias y shock de cualquier etiología.

La CID de evolución lenta tiene manifestaciones trombóticas, mientras que en la CID de evolución rápida son de tipo hemorrágico. La CID grave de evolución rápida se

diagnostica por confirmación de: trombocitopenia, aumento de aPTT, aumento de TP e incremento de los niveles plasmáticos de dímero D.

El tratamiento consiste en la corrección de la causa y en la reposición de: plaquetas, factores de la coagulación y fibrinógeno, para evitar la hemorragia grave. La heparina se usa como tratamiento o profilaxis en pacientes con CID de evolución lenta que presentan tromboembolia venosa o tiene riesgo de esta(94).

- **Plaquetopenia por hiperesplenismo**

El hiperesplenismo es un proceso secundario que puede deberse a esplenomegalia por distintas causas. La esplenomegalia aumenta la filtración mecánica, la destrucción de eritrocitos y, a menudo, de leucocitos y plaquetas. En la esplenomegalia, se observa una hiperplasia compensatoria de la médula ósea en las líneas celulares que están reducidas en la circulación(95).

Este cuadro patológico es frecuente en pacientes con cirrosis congestiva, donde el número de plaquetas no suele disminuir de $30.000/\text{mm}^3$, por lo que tiene poca repercusión clínica. En pacientes que requieren transfusiones frecuentes de plaquetas está indicada la esplenectomía, que normaliza el número de plaquetas(96).

- **Trombocitosis esencial**

Este síndrome mieloproliferativo crónico se caracteriza por presentar: más de 500.000 plaquetas/ mm^3 sin causa identificable, serie roja normal, hierro en médula ósea y ausencia de mielofibrosis, cromosoma Filadelfia o cualquier otra alteración capaz de causar trombocitosis. En la clínica, destaca la presencia de fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos y la esplenomegalia. El tratamiento de la trombocitemia esencial normalmente incluye fármacos citorreductores, como la hidroxiurea o la anagrelida. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas está indicado en pacientes con sintomatología característica de alteraciones en la microcirculación.

- **Trombocitopatía amegacariocítica congénita**

La trombocitopatía amegacariocítica congénita (CAMT) es un síndrome hereditario poco frecuente que cursa con insuficiencia de la médula ósea. Se caracteriza por una

disminución aislada y grave del número de megacariocitos y plaquetas. Evoluciona a una insuficiencia de la médula ósea con pancitopenia⁶(97).

II. Hemostasia Secundaria

La hemostasia secundaria es el proceso durante el cual se activa el sistema enzimático de coagulación, cuyo objetivo principal es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo. Un déficit, congénito o adquirido, de factores de coagulación puede llevar a alteraciones de la hemostasia secundaria.

Las alteraciones de la hemostasia secundaria se manifiestan clínicamente por la presencia de hematomas subcutáneos o musculares, grandes equimosis, hemartros, hemorragias retroperitoneales o viscerales, o bien un sangrado prolongado tras un traumatismo o cirugía(45).

▪ Enfermedad de von Willebrand

El FVW es una proteína de localización intraplaquetaria, endotelial y plasmática, que es indispensable tanto en las interacciones de las plaquetas con la pared vascular dañada, como en el transporte y protección del factor VIII(98).

El gen que codifica la síntesis del FVW se halla en el cromosoma 12. El monómero básico codificado de FVW es una proteína de 2.050 aminoácidos. Cada monómero contiene distintos dominios con una función concreta(99)(Figura 16). Destacan: dominio D'/D3 (une factor VIII), dominio A1 (une receptor GP Ib plaquetario, heparina y colágeno) y dominio A3 (une colágeno).

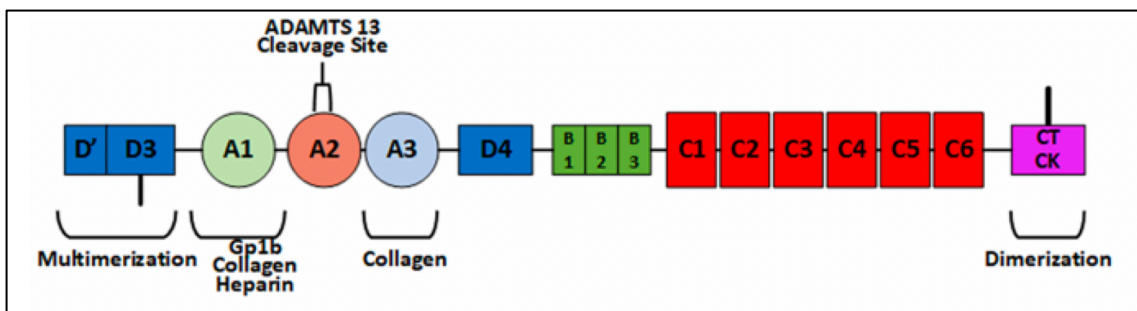


Figura 16. Dominios presentes en los monómeros de FVW. Adaptado de(100)

⁶ Pancitopenia: alteración fisiopatológica en la que existe una reducción simultánea en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre.

Posteriormente, los monómeros se organizan en dímeros en el retículo endoplásmico y en multímeros en el aparato de Golgi. En cuanto a su degradación biológica, el catabolismo del FVW está mediado, sobre todo, por la proteína ADAMTS13.

El FVW no tiene actividad catalítica. Su función principal es unirse a otras proteínas, sobre todo del factor VIII, y es importante en la adhesión de las plaquetas al subendotelio dañado. El factor VIII se une al FVW mientras está inactivo en circulación, ya que si no está unido al FVW se degrada rápidamente. El factor VIII se libera del FVW por acción de la trombina. El déficit o disfunción del FVW produce una tendencia al sangrado, luego el FVW juega un papel fundamental en la coagulación.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es un trastorno hemorrágico hereditario, causado por un defecto genético que provoca anomalías cuantitativas, estructurales y funcionales en el FVW. Esta patología se clasifica en tres grupos en función de la gravedad y del déficit de FVW: cuantitativo parcial (tipo I), cualitativo (tipo II) y cuantitativo total (tipo III). Para cada uno de los tipos, el trastorno puede ser leve, moderado o grave. Incluyendo todas las formas, la prevalencia de la EVW en la población general varía entre 0,1 y 1%(98).

La enfermedad se manifiesta por hemorragias de gravedad variable, espontáneas o secundarias a un procedimiento invasivo. Estas son principalmente mucocutáneas, pero las formas graves también pueden presentar hematomas y hemartrosis.

El manejo depende del tipo de EVW. La desmopresina es, por lo general, un tratamiento preventivo efectivo para el control de los sangrados anormales en la EVW de tipo I. En pacientes con la enfermedad de tipo II, la respuesta a la desmopresina es variable y, en ocasiones, es necesaria una terapia de sustitución con FVW purificado humano. La desmopresina no es un tratamiento eficiente para los pacientes con la enfermedad de tipo III. En estos casos, se requiere terapia de sustitución con FVW purificado humano asociado a factor VIII. También puede indicarse el uso de antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, para el control de las hemorragias(101).

- **Déficit de factor VII**

El déficit de factor VII es una enfermedad hemorrágica hereditaria rara, provocada por la disminución de este factor de la coagulación(102).

La expresión clínica de esta enfermedad es muy variable. El cuadro clínico puede ser muy grave con la aparición temprana de hemorragias intracerebrales o hemartrosis de repetición, o, por el contrario, moderado con hemorragias mucocutáneas o hemorragias provocadas por intervenciones quirúrgicas. Existen también muchos pacientes totalmente asintomáticos, a pesar de presentar un nivel muy bajo del factor VII (valores normales de 70 a 130%)(103).

El tratamiento es de tipo sustitutivo, con la administración de factor VII de origen plasmático o recombinante (eptacog alfa).

▪ **Hemofilia**

La hemofilia es una enfermedad causada por una alteración en los genes F8 o F9, que producen el factor VIII y el factor IX de la coagulación. Se caracteriza por la presencia de hemorragias espontáneas o prolongadas, debidas a los déficits de factor VIII o factor IX. Es de transmisión recesiva ligada al cromosoma X, por ello, la hemofilia afecta principalmente a los varones, aunque se ha descrito una forma sintomática de hemofilia en mujeres portadoras con, generalmente, cuadro clínico leve. Se clasifica en: hemofilia A, si el déficit es de factor VIII, y hemofilia B, si es de factor IX. La prevalencia de hemofilia A se estima en alrededor de 1 de cada 6.000 individuos de sexo masculino, mientras que la de hemofilia B en alrededor de 1 de cada 30.000(104)(105).

La gravedad de las manifestaciones depende de la magnitud de los déficits. Si la actividad biológica del factor es inferior a 1%, la hemofilia es grave y se manifiesta por hemorragias espontáneas frecuentes y sangrados prolongados. Si la actividad biológica del factor está entre 1 y 5%, la hemofilia es moderadamente grave con raramente hemorragias espontáneas. Si la actividad biológica del factor está entre 5 y 40%, la hemofilia es leve sin hemorragias espontáneas(104)(105).

El tratamiento, en las formas graves, es sustitutivo (derivados plasmáticos o productos alternativos de derivados de la ingeniería genética recombinante). Puede administrarse después de una hemorragia o como prevención a los sangrados (tratamiento profiláctico). La complicación más frecuente es la aparición de anticuerpos dirigidos contra el factor de coagulación administrado, que inhiben su acción (anticuerpos inhibidores)(104)(105).

- **Déficit de factor XI**

El déficit congénito de factor XI es un trastorno hereditario de la coagulación, caracterizado tanto por una reducción del nivel del factor XI, como de su actividad. Este déficit resulta en síntomas hemorrágicos moderados, normalmente después de un trauma o cirugía. En caso de cirugía, los pacientes pueden necesitar tratamiento, normalmente con concentrados de factor XI o plasma fresco congelado. Los antifibrinolíticos también se utilizan para prevenir la hiperfibrinólisis que puede conllevar el déficit de factor XI(106).

- **Déficit de factor XIII**

El factor XIII, conocido como “factor estabilizador de fibrina”, es un enzima que actúa por *cross-linking* covalente de las fibrillas de fibrina al final de la cascada de coagulación. Además, favorece la adhesión de las plaquetas al subendotelio dañado(107).

El déficit congénito de factor XIII es un trastorno hereditario de la coagulación debido a una reducción del nivel y de la actividad del factor XIII. Este déficit se caracteriza por una tendencia hemorrágica relacionada, frecuentemente, con abortos espontáneos y anomalías de la cicatrización. También, se han descrito formas adquiridas de la enfermedad asociadas a insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal o leucemia mieloide(108).

Para el tratamiento de las hemorragias se utilizan concentrados de factor XIII o, cuando los concentrados no están disponibles, plasma fresco congelado. La terapia profiláctica con concentrados de factor XIII está indicada para prevenir hemorragias recurrentes y graves. En la dosificación del factor XIII hay que considerar la vida media del factor (7,9 días). La administración se considera segura y efectiva, pero, como con otros factores de coagulación, se ha descrito la aparición de anticuerpos inhibidores(107)(108).

- **Déficit de vitamina K**

La vitamina K es una vitamina liposoluble que se conoce principalmente por su función en la coagulación sanguínea. La vitamina K se requiere como cofactor para la activación de proteínas necesarias en procesos biológicos, las más conocidas son los factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S. El déficit de vitamina K puede desencadenarse por carencias en la dieta, tratamiento antibiótico con depleción de la flora intestinal, nutrición parenteral, obstrucción del tracto biliar, enfermedades

hepáticas severas o por un déficit congénito. Este déficit afecta a la hemostasia secundaria y favorece un estado anticoagulante(109).

1.2.3.b ESTIMULACIÓN DE LA ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA

▪ Anomalías congénitas del fibrinógeno

El fibrinógeno, también conocido como factor I, es una proteína de síntesis hepática, que se encuentra en forma soluble hasta que la trombina se une a la región central de la proteína. Esta unión produce una proteólisis que libera fibrinopéptido A y B y monómeros de fibrina. La fibrina resultante de la coagulación es posteriormente degradada por el sistema de la fibrinólisis(73).

El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática que consta de una serie de activadores e inhibidores que regulan la conversión del plasminógeno en plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina, lo que da lugar a los productos de degradación de la fibrina(26). Anomalías a nivel de fibrinógeno o de plasminógeno pueden alterar el sistema de la fibrinólisis.

Dentro de las alteraciones del fibrinógeno, o disfibrinogenemias, en 34 variantes se han descrito cuadros de trombosis graves, mientras que en 6 se ha descrito la presencia simultánea de hemorragias y trombos(74).

1.2.3.c HEMORRAGIA ASOCIADA A FÁRMACOS

▪ Púrpuras secundarias a medicamentos

La púrpura se caracteriza por la aparición de manchas en la piel por sangrado subcutáneo, que no desaparecen al aplicarles presión. Las púrpuras secundarias a medicamentos suelen ser consecuencia de una disminución en el número de plaquetas. Los mecanismos fisiopatológicos que las pueden producir son diversos, pero destacan la disminución en la producción de plaquetas por supresión medular y el aumento del aclaramiento plaquetario periférico(110).

Numerosos fármacos pueden actuar como haptenos⁷ y originar un síndrome purpúrico (Figura 17). Entre los principales responsables, cabe destacar: penicilina, sulfamidas,

⁷ Hapteno: sustancia capaz de reaccionar específicamente con anticuerpos, pero que carece de inmunogenicidad por sí misma. La adquiere por medio de la unión a un transportador. Se trata de moléculas pequeñas con un único determinante antigénico(111).

metecilina, tetraciclina, quinina, cumarina, atropina, ácido acetilsalicílico, fenacetina y metanfetamina(81)(82).

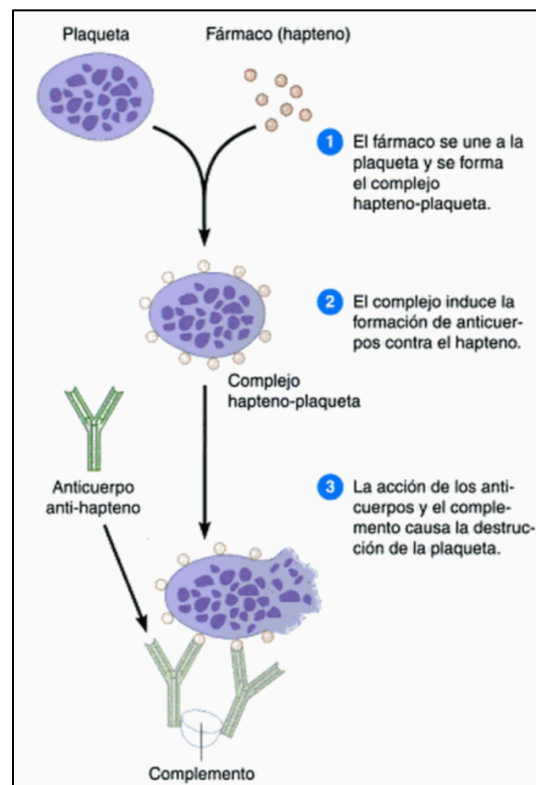


Figura 17. Púrpura trombocitopénica inducida por fármacos. Las moléculas de fármaco se acumulan en la superficie de la plaqueta y estimulan una respuesta inmunitaria que destruye la plaqueta. Tomado de(112)

▪ **Trombocitopatías adquiridas**

Las trombocitopatías son alteraciones en la coagulación de la sangre, causadas por anomalías en la funcionalidad de las plaquetas. Estas anomalías pueden ser congénitas o adquiridas. Dentro de las trombocitopatías adquiridas, la más frecuente es la secundaria a fármacos. El ácido acetil salicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan disfunción en la síntesis de tromboxano y de su efecto en la agregación plaquetaria. De hecho, los AINEs, presentan un elevado riesgo gastroerosivo y de hemorragia digestiva. Otros fármacos que pueden producir diátesis hemorrágica son: dextrano, heparina, ticlopidina, clopidogrel o dosis altas de penicilina.

Otras causas de trombocitopatía adquirida son: insuficiencia renal (acumulación de metabolitos tóxicos, diálisis o anemia), hepatopatía crónica (trombopenia por esplenismo, activación de fibrinólisis y disminución de los factores de la coagulación) y aquellas asociadas a síndromes mieloproliferativos, mielodisplásicos y disproteinemias.

El tratamiento de las trombocitopatías, congénitas o adquiridas, se describe en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Profilaxis y tratamiento de las trombocitopatías

Precauciones generales	Evitar maniobras invasivas y tratamientos que afecten la hemostasia (antiagregantes, anticoagulantes). Evitar ingesta de AAS, AINEs no selectivos o antirreumáticos.
Profilaxis	Antifibrinolíticos en pequeñas intervenciones. Antifibrinolíticos o, incluso, tratamiento hormonal en la hipermenorrea. Estrógenos conjugados en pacientes cirróticos y urémicos. La EPO mejora la anemia y la función plaquetar en la IRC.
Episodios hemorrágicos agudos	Hemorragia leve: compresión directa con esponja de fibrina y antifibrinolíticos. Hemorragia moderada: maniobras anteriores + desmopresina 0,3 µg/kg. Hemorragia grave: restablecer hematocrito. Hemorragia muy grave: transfusión de plaquetas.
Tratamiento etiológico	Indicado en algunas trombocitopatías hereditarias.

AAS: Ácido acetil salicílico; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; EPO: Eritropoyetina; IRC: Insuficiencia renal crónica. Adaptado de(113)

▪ Hemorragias asociadas a anticoagulantes orales

Las hemorragias se encuentran entre las complicaciones más graves derivadas del uso de anticoagulantes orales. Como anticoagulantes orales, clásicamente, se han empleado los antagonistas de vitamina K (AVK) en la prevención a largo plazo de las complicaciones tromboembólicas. Estos fármacos presentan un manejo clínico complejo, tienen un estrecho margen terapéutico y numerosas interacciones con otros fármacos y alimentos. Por ello, para mantener al paciente en un rango de INR entre 2 y 3, es necesario realizar controles periódicos de anticoagulación y ajustes frecuentes de dosis(114). Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen una eficacia similar a los AVK, menor incidencia de hemorragias intracraneales, no necesitan controles rutinarios de la coagulación y se pautan a dosis fijas(115). Sin embargo, tanto los ACOD, como los AVK, pueden presentar complicaciones hemorrágicas(116).

Para reducir al máximo el riesgo de complicaciones hemorrágicas, conviene evitar fármacos que interaccionen con los anticoagulantes orales (**Tabla 10**), además de asegurar que el paciente cumple unos requisitos básicos. Entre ellos destacan: buen estado nutricional y funcional, bajo riesgo de caídas, adecuada comprensión del tratamiento y buena accesibilidad al centro sanitario para la realización de los controles hematológicos periódicos(45).

Tabla 10. Interacciones con anticoagulantes orales (AVK y ACOD). Adaptado de(117)

AVK	Potencian anticoagulación	Alcohol, amiodarona, esteroides anabólicos, cimetidina, clobidrato, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, sulfipirazona. Paracetamol, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, tamoxifeno, tetraciclina, vacuna de la gripe. Cefamandol, cefazolina, gemfibrozilo, heparina, indometacina, sulfisoxazol. Ácido acetilsalicílico, disopiramida, fluorouracilo, ifosfamida, ketoprofeno, lovastatina, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, sulindaco, tolmetina, salicilatos tópicos.
	Inhiben anticoagulación	Barbitúricos, carbamazepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, sucralfato, alimentos con alto contenido en vitamina K/ nutrición enteral. Dicloxacilina. Azatioprina, ciclosporina, etretinato, trazodona.
ACOD	Potencian anticoagulación	Inhibidores de gp-P/CYP3A4: verapamilo, amiodarona, dronedarona, quinidina.
	Inhiben anticoagulación	Inductores de CYP3A4: rifampicina, carbamazepina.

Ante una hemorragia, en muchas ocasiones la suspensión de la anticoagulación y las medidas de soporte son suficientes, pero otras exigen un tratamiento más específico. Con la diferencia de los antídotos existentes para cada uno de ellos, tanto en el caso de los AVK, como de los ACOD, el manejo de la hemorragia es similar.

Los AVK tienen un antídoto específico de inicio de acción lento, la vitamina K. Cuando se administra de forma intravenosa, el inicio de la normalización del INR se produce a partir de las 6 horas de su administración(118). En el caso de la vía oral, el inicio de la acción es, incluso, posterior. Por tanto, la vía oral no se recomienda en situaciones donde sea necesaria una reversión rápida del efecto anticoagulante de los AVK. Dado que la reversión de la anticoagulación por la vitamina K no es inmediata, ante una hemorragia mayor o una intervención quirúrgica de urgencia, el empleo únicamente de vitamina K es insuficiente. En estos casos, cuando se necesita revertir de manera rápida el efecto de los AVK, se puede emplear plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP)(119).

El uso de PFC, principalmente por ser hemoderivado y por el volumen a administrar, presenta ciertos riesgos. Entre ellos, posible transmisión de enfermedades, riesgo de reacciones anafilácticas, de exceso de volumen intravascular, riesgo de daño pulmonar

asociado a la transfusión y de infecciones(120)(121)(122)(123). Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de CCP frente a PFC. El CCP se puede administrar vía intravenosa directa en poco volumen y no necesita descongelación previa ni determinación del grupo sanguíneo. Además, estudios clínicos han demostrado que el CCP logra una reversión más rápida del INR en comparación con el PFC(124).

En el caso de los ACOD, a los pacientes en tratamiento con dabigatrán que requieren reversión de la anticoagulación se les debe administrar idarucizumab. Mientras que, en los pacientes en tratamiento con rivaroxabán, apixabán o edoxabán, el CCP es de elección hasta que los antídotos específicos estén disponibles(125).

Independientemente del origen de la hemorragia, es fundamental valorar la situación hemodinámica del paciente y la gravedad del sangrado. Si la hemorragia es significativa, puede ser necesaria la sueroterapia o, incluso, la transfusión de concentrados de hematíes. Asimismo, se debe interrumpir la terapia anticoagulante oral (TAO). La mayoría de los sangrados responden a medidas conservadoras y suspensión de la TAO.

- Si la TAO es con AVK, se interrumpe el tratamiento, y se valora la administración de vitamina K, oral en hemorragia moderada (1-2,5 mg) e intravenosa en hemorragia grave (5-10 mg). En hemorragia grave se valora la administración de CCP o PFC(119)(118).
- Si la TAO es con ACOD, se interrumpe el tratamiento, y, si está disponible el antídoto específico, se valora la administración del antídoto. Si no, se valora la administración de CCP. Dentro de las primeras 2 horas tras la toma del fármaco, se puede considerar el uso de carbón activado. En el caso de dabigatrán, se puede valorar hemodiálisis(125).

1.3 FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Los mecanismos fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos. Esta debe permanecer fluida normalmente dentro del sistema vascular, e iniciar los procesos de coagulación con rapidez cuando entra en contacto con elementos procedentes de una lesión vascular. En condiciones normales, existe un equilibrio que evita tanto la trombosis como la hemorragia, y permite la fibrinólisis fisiológica sin fibrinogenólisis patológica(126).

Todos los fármacos que se describen en el presente capítulo, independientemente de sus mecanismos de acción, alteran el equilibrio entre reacciones procoagulantes y anticoagulantes. La eficacia y toxicidad de estos medicamentos necesariamente están interrelacionadas. En este sentido, el efecto terapéutico anticoagulante puede quedar anulado por el efecto tóxico de una hemorragia ocasionada por sobredosis de anticoagulantes(126).

Los principales fármacos que controlan la fluidez sanguínea, por una parte, son: antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico, heparina y sus derivados, anticoagulantes cumarínicos y de acción directa y fibrinolíticos. Igualmente, por otra parte, se revisan los fármacos antihemorrágicos (**Tabla 11**).

Tabla 11. Principales fármacos que regulan la hemostasia

	MANTIENEN LA FLUIDEZ	ANTIHEMORRÁGICOS
HEMOSTASIA PRIMARIA	<p>Inhibidores de la COX-1: AAS, triflusal.</p> <p>Antagonistas de receptores de ADP: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.</p> <p>Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa: abciximab, tirofibán, eptifibatida.</p> <p>Inhibidor de la fosfodiesterasa: dipiridamol.</p>	<p>Estimulantes de plaquetas: eltrombopag, romiplostim.</p>
HEMOSTASIA SECUNDARIA	<p>Heparina y derivados</p> <p>Antagonistas de la vitamina K: acenocumarol, warfarina.</p> <p>Inhibidores del factor Xa: rivaroxabán, apixabán, edoxabán.</p> <p>Inhibidores directos de la trombina: dabigatrán.</p> <p>Otros: hirudina y análogos, argatrobán, fondaparinux, proteína C, antitrombina III.</p>	<p>Factores de la coagulación: VII, VIII, IX, XIII.</p> <p>Desmopresina</p> <p>Vitamina K</p> <p>CCP</p>
FIBRINÓLISIS	<p>Estreptoquinasa, anistreplasa</p> <p>Uroquinasa y derivados</p> <p>Alteplasa</p>	<p>Ácido tranexámico</p> <p>Aprotinina</p> <p>Fibrinógeno</p>

AAS: Ácido acetilsalicílico; ADP: Adenosín difosfato; CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; COX-1: Ciclooxygenasa-1.

1.3.1 FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

La hemostasia primaria es el proceso por el que las plaquetas y el componente vascular forman el trombo plaquetario, a través de la adhesión, activación y agregación plaquetaria. Sobre la hemostasia primaria pueden actuar tanto fármacos que mantienen la fluidez, como fármacos estimulantes de la función agregante plaquetaria.

1.3.1.a FÁRMACOS QUE MANTIENEN LA FLUIDEZ

▪ Antiagregantes plaquetarios

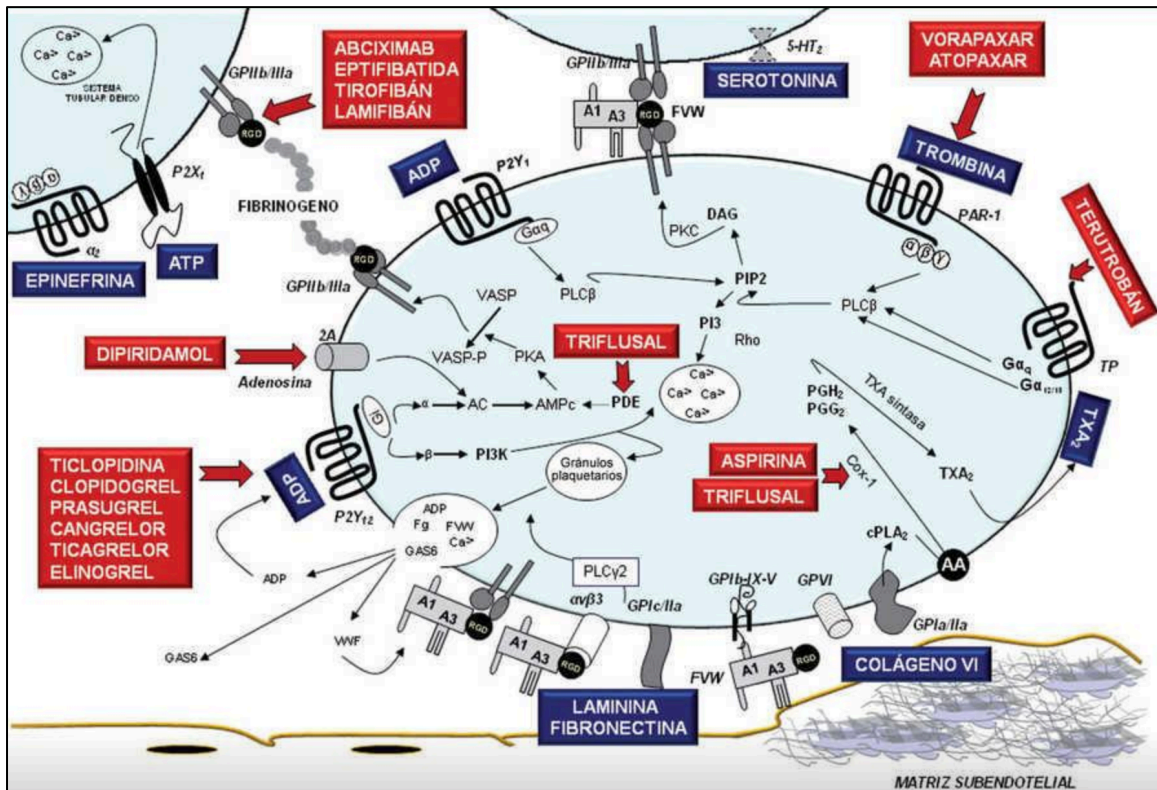


Figura 18. Dianas de acción de fármacos antiagregantes plaquetarios. AA: Ácido araquidónico; AC: Adenilato ciclasa; ADP: Adenosindifosfato; AMP: Adenosinmonofosfato; ATP: Adenosintrifosfato; COX: Ciclooxigenasa; DAG: Diacilglicerol; FVW: Factor de von Willebrand; GMP: Guanidil monofosfato; IP3: 1,4,5-trifosfato; PAR: Receptor activado por proteasas; PDE: Fosfodiesterasas; PG: Prostaglandina; PI3K: Fosfatidil-inositol trifosfato; PIP2: Fosfoinositol 2; PKA: Proteincinasa A; PLA: Fosfolipasa A2; PLC: Fosfolipasa C; TP: Receptor del tromboxano; TXA2: Tromboxano A2. Tomado de(127)

Los fármacos antiagregantes plaquetarios (Figura 18) se clasifican, según su mecanismo de acción, en tres grupos: fármacos que interfieren en la vía del ácido araquidónico, fármacos que interfieren en la función del complejo GP IIb/IIIa y fármacos que modulan los mecanismos relacionados con el AMP_c y el GMP_c.

1. Fármacos que interfieren en la vía del ácido araquidónico

Los principales fármacos dentro de este grupo son aquellos que actúan por inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

- Inhibidores de la COX-1

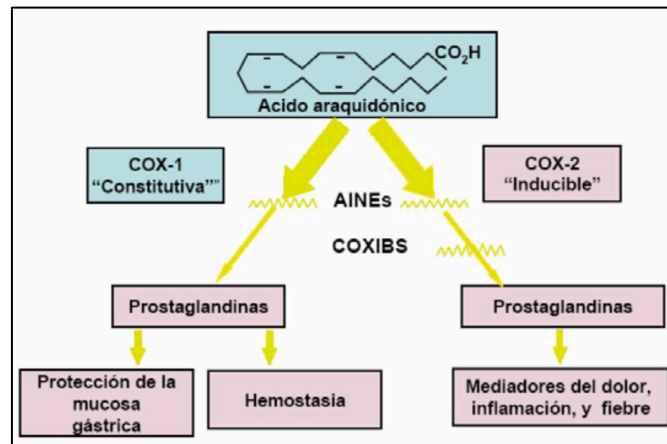


Figura 19. Dianas de acción de inhibidores de las ciclooxigenasas. COX-1: Ciclooxigenasa-1; COX-2: Ciclooxigenasa-2. Tomado de(128)

Los fármacos inhibidores de la COX-1 actúan por inactivación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria (Figura 19), lo que produce la inhibición de la síntesis de TXA_2 a este nivel y, por lo tanto, el bloqueo parcial de la etapa final de la agregación de las plaquetas(129).

Ácido acetil salicílico (AAS). El AAS es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que produce una inhibición irreversible de las COX. Las COX se presentan en dos isoformas: COX-1, que es un enzima constitutivo presente en la mayoría de las células, y COX-2, que se expresa únicamente en respuesta a estímulos inflamatorios. La inhibición irreversible de la COX-1 bloquea la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, como la PGH_2 , precursora del TXA_2 . El TXA_2 , junto a otros mediadores biológicos como el ADP o el fibrinógeno, favorece un estado protrombótico. El AAS es 170 veces más potente inhibidor de la COX-1 que de la COX-2, por lo que a dosis bajas solo inhibe la COX-1, con el consecuente efecto antiagregante(130). El AAS prolonga el tiempo de hemorragia y está indicado en pacientes adultos para la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular. Los efectos adversos suelen ser una prolongación de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo(131).

Triflusal. El triflusal es un derivado trifluorado del AAS que posee mayor actividad antiagregante que antiinflamatoria y analgésica. Inhibe de forma irreversible la COX plaquetaria, pero no afecta a la prostaglandina sintetasa de la pared vascular. Tiene cierta capacidad para inhibir la fosfodiesterasa plaquetaria, lo que también contribuye a su acción antiagregante. Modifica poco el tiempo de hemorragia y está indicado en pacientes adultos para la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular. Este fármaco también puede producir molestias gástricas(132).

2. Fármacos que interfieren en la función del complejo GP IIb/IIIa

Estos fármacos ejercen su acción tanto por inhibición de mecanismos dependientes de ADP, como por antagonismo del complejo GP IIb/IIIa. Entre los que actúan por inhibición de mecanismos dependientes de ADP, se encuentran: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Entre los que lo hacen por antagonismo del complejo, destacan: anticuerpos monoclonales (abciximab), péptidos sintéticos (tirofiban) e inhibidores no peptídicos (eptifibatida).

- Antagonistas de receptores de ADP

El mecanismo de acción de los fármacos antagonistas de receptores de ADP se muestra en la **Figura 20**.

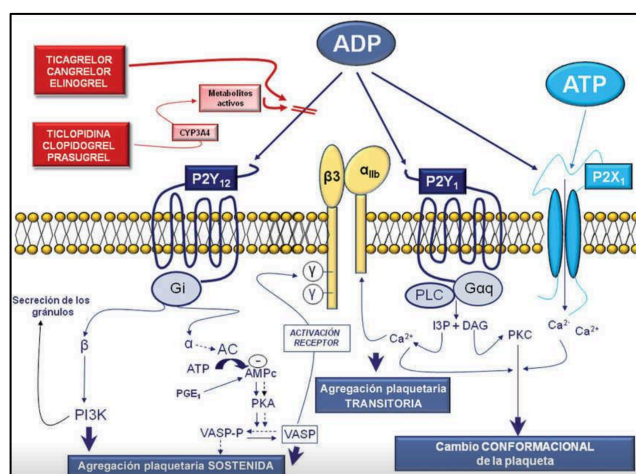


Figura 20. Mecanismo de acción de fármacos antagonistas de ADP. ADP:

Adenosindifosfato; ATP: Adenosintrifosfato; DAG: Diacilglicerol; I3P: Inositol trifosfato; PGE: Prostaglandina E; PKC: Proteincinasa C; PLC: Fosfolipasa C; VASP: Fosfoproteína estimulada por vasodilatación. Tomado de(127)

Ticlopidina. La ticlopidina es un antiagregante plaquetario que actúa por bloqueo del receptor plaquetario del ADP y por inhibición de la fijación del fibrinógeno a la GP IIb/IIIa

de la membrana plaquetaria. La acción antiagregante máxima se aprecia a los 5 días de su administración y, una vez suspendido el tratamiento, se mantiene su efecto durante una semana. Ticlopidina está indicada en la prevención de accidentes tromboembólicos y en régimen de profilaxis secundaria tras accidente cerebrovascular recurrente. También, en pacientes con circuitos extracorpóreos para la prevención de accidentes tromboembólicos, en diabéticos insulino-dependientes con retinopatía inicial para la prevención de la progresión del número de microaneurismas y tras procedimientos quirúrgicos coronarios para la prevención de oclusiones. La reacción adversa más frecuente es la diarrea. Además, pueden aparecer reacciones dérmicas y hemorrágicas, neutropenia, trombopenia, anemia aplásica y púrpura trombocitopénica(133).

Clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco que, por acción del citocromo p450, es metabolizado a su forma activa. Actúa como antagonista selectivo, no competitivo e irreversible de la unión del ADP a su receptor plaquetario. De esta forma, inhibe la activación del complejo GP IIb/IIIa mediada por ADP y, en consecuencia, la agregación plaquetaria. No afecta a la adhesión plaqueta-colágeno ni a los procesos de coagulación o fibrinólisis. La inhibición plaquetaria plena se alcanza en 4-7 días, mientras que la función normal de la plaqueta se recupera en torno a 5 días tras la suspensión del fármaco. Se recomienda no usar concomitantemente fármacos inhibidores del CYP2C19 (principal isoenzima implicada en la activación del profármaco), como: omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, azoles, cimetidina, carbamazepina, oxcarbamaxepina o cloranfenicol⁸(134).

Prasugrel. El prasugrel es un profármaco cuyo metabolito activo es antagonista selectivo e irreversible de los receptores de ADP(135). Este medicamento muestra beneficio clínico neto sobre clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervencionismo coronario(136).

Clopidogrel y prasugrel están indicados en la prevención del ictus y del infarto agudo de miocardio (IAM), en el SCA con/sin elevación del segmento ST en combinación con AAS, en la fibrilación auricular en combinación con AAS y en la angioplastia coronaria o implantación de stent coronario en combinación con AAS(134)(135).

⁸ En abril de 2010, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desaconsejó el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, excepto cuando se considerase estrictamente necesario (nota informativa 2010/04).

Ticagrelor. El ticagrelor es antagonista selectivo y reversible de los receptores de ADP. Administrado junto a AAS, está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con SCA o antecedentes de IAM y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico(137).

Clopidogrel, prasugrel y ticagrelor son más potentes que ticlopidina y presentan mejor perfil de seguridad. Su reacción adversa más frecuente es la hemorragia.

- **Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa**

Dentro de este grupo se encuentran: abciximab, tirofibán y eptifibatida. Abciximab es un anticuerpo monoclonal, tirofibán un antagonista sintético no peptídico y eptifibatida un antagonista sintético de naturaleza peptídica.

Son fármacos que actúan por bloqueo del receptor GP IIb/IIIa, lo que da lugar a una reducción de la agregación plaquetaria inducida por ADP. Están indicados en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes que son sometidos a una intervención coronaria percutánea en síndromes agudos. Su vía de administración es intravenosa. Se administran junto con heparina y AAS. Entre sus reacciones adversas, se encuentran: hemorragias, trombopenias y reacciones inmunológicas(138)(139)(140).

3. Fármacos que modulan los mecanismos relacionados con el AMP_c y el GMP_c

Los principales fármacos dentro de este grupo son aquellos que actúan por inhibición de la fosfodiesterasa.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa**

Dipiridamol. El dipiridamol inhibe la agregación plaquetaria mediada por ADP. Bloquea la fosfodiesterasa, con el consiguiente aumento del AMP_c intraplaquetario y liberación de PGI₂ en el endotelio vascular. Está indicado en la prevención del tromboembolismo, en combinación con anticoagulantes orales, en pacientes con implantes de válvulas cardíacas mecánicas. Entre sus posibles efectos secundarios, destacan: cefaleas, enrojecimiento de la cara por vasodilatación, diarrea y palpitaciones(141).

1.3.1.b FÁRMACOS ANTIHEMORRÁGICOS

- **Estimulantes de la síntesis plaquetas**

La trombopoyetina (TPO) es la citoquina que estimula la megacariopoyesis y la trombopoyesis. Es una GP de síntesis hepática. Estimula tanto la proliferación como la diferenciación de los megacariocitos.

1. **Eltrombopag**

Este fármaco interactúa con el dominio transmembrana del receptor de TPO, lo que induce la proliferación y diferenciación de los megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea. Está indicado en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática y de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Entre sus posibles reacciones adversas, se encuentran: cefalea, sequedad de boca, dolor abdominal, náuseas y escalofríos. Puede producir elevación de transaminasas, que es motivo de suspensión del tratamiento. Su vía de administración es la vía oral(142).

2. **Romiplostim**

El romiplostim es una proteína de fusión Fc⁹-péptido, que actúa por activación de las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de TPO. Está indicado en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Entre sus posibles reacciones adversas, se encuentran: hemorragia, trombosis/tromboembolismo e hipersensibilidad. Su vía de administración es la vía subcutánea(143).

⁹ Fc: Fracción cristalizable

1.3.2 FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA: COAGULACIÓN

La hemostasia secundaria es el proceso durante el cual se activa el sistema enzimático de la coagulación, cuyo objetivo principal es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo. Sobre la hemostasia secundaria pueden actuar tanto agentes anticoagulantes que mantienen la fluidez, como fármacos antihemorrágicos que favorecen la coagulación.

1.3.2.a FÁRMACOS QUE MANTIENEN LA FLUIDEZ

- **Anticoagulantes**

Las dianas moleculares de los fármacos anticoagulantes se muestran en la **Figura 21**.

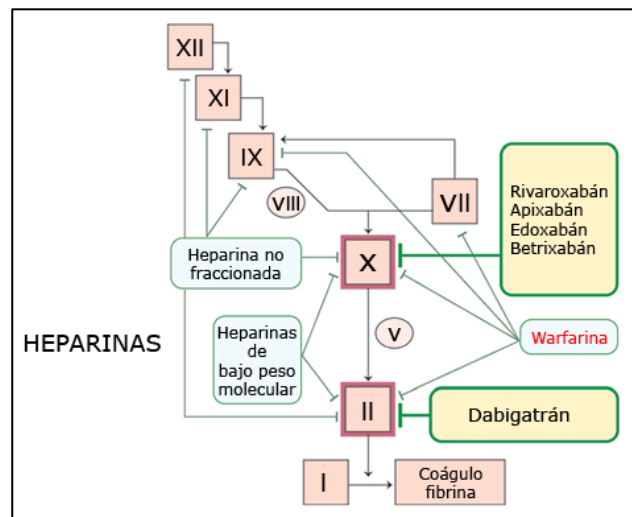


Figura 21. Dianas moleculares de fármacos anticoagulantes. Tomado de(144)

1. Heparina

La heparina es una molécula que pertenece a la familia de los glucosaminoglucanos. Su secuencia básica consiste en la alternancia de ácido urónico y α -D-glucosamina, unidos por enlace glucosídico 1 \rightarrow 4. La heparina no fraccionada (HNF) se obtiene y purifica del intestino de cerdo y de buey. Las denominadas heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM) son preparados más homogéneos de polímeros de bajo peso molecular, que se obtienen mediante técnicas de fraccionamiento de heparina convencional.

La heparina actúa por unión a la AT III, sobre la que induce un cambio conformacional, el cual acelera la velocidad de inactivación de distintas enzimas de la coagulación, como: trombina, factores Xa y IXa y, en menor grado, factores XIa y XIIa. Para la

inactivación de la trombina, es necesaria la formación de un complejo ternario heparina-trombina-AT III, para lo que es fundamental que la heparina tenga, al menos, una longitud de 18 unidades de sacárido. En consecuencia, la HNF presenta una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y el factor Xa, mientras que las HBPM inactivan el factor Xa en mucho mayor grado que la trombina. Por este motivo, solo la HNF prolonga el aPTT.

Otras acciones anticoagulantes que se atribuyen a la heparina son: modulación del sistema fibrinolítico con liberación del activador del plasminógeno en las células endoteliales, interacción con el endotelio en los vasos sanguíneos e interacción con las plaquetas.

En la práctica clínica, la HNF por vía intravenosa es el anticoagulante de elección cuando se necesita un efecto rápido. Los posibles escenarios son: tratamiento de la enfermedad tromboembólica, infarto agudo de miocardio en asociación con trombolíticos, intervención cardiaca, mantenimiento de circuitos extracorpóreos en cirugía cardiaca y fase aguda de las oclusiones arteriales periféricas. La monitorización se realiza mediante la prueba aPTT. En caso de intoxicación, el antídoto es el sulfato de protamina, que actúa neutralizando los grupos ácido de la heparina.

Por otro lado, las HBPM, como enoxaparina, bemiparina, tinzaparina o nadroparina, se utilizan en: profilaxis de la enfermedad tromboembólica, tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo sin elevación ST e ictus isquémico. Para su monitorización no se precisan controles de laboratorio. Las ventajas de las HBPM frente a la HNF se recogen en la siguiente tabla (Tabla 12).

Tabla 12. Ventajas de las HBPM frente a las HNF

<ul style="list-style-type: none">- Fácil administración por vía subcutánea- Efecto predecible que no requiere monitorización- Administración a dosis fija según peso corporal- Posibilidad de uso ambulatorio que evita o acorta ingresos- Semivida de eliminación prolongada que permite la administración en pauta única diaria- Menor incidencia de trombocitopenia asociada a heparina- Menor riesgo de osteoporosis- No atraviesa la barrera placentaria, luego son de elección en el embarazo

La incidencia de reacciones adversas, tipo hemorragia o trombopenia, es menor en el caso de las HBPM que en el de la HNF(126).

2. Anticoagulantes orales

- Antagonistas de vitamina K

Estos fármacos actúan por alteración de la vitamina K. Para que la vitamina K pueda actuar como cofactor de la γ -glutamyl carboxilasa, presente en los factores II, VII, IX y X, necesita estar en forma reducida, lo que se consigue mediante una serie de quinona reductasas. Los fármacos cumarínicos tienen la capacidad de inhibir tanto las quinona-reductasas, como la vitamina K-epóxido reductasa. Se incluyen dentro de este grupo, los derivados de la 4-hidroxycumarina, acenocumarol y warfarina.

Los AVK están indicados en el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas. Para su monitorización, son adecuados, de forma general, niveles de INR entre 2 y 3. En las prótesis valvulares mecánicas mitrales y en el síndrome antifosfolípídico con episodios trombóticos asociados se recomiendan niveles entre 2,5 y 3,5. Su principal reacción adversa es la hemorragia.

El efecto de los AVK es variable entre pacientes, por lo que las dosis eficaces deben indicarse tras la realización de un control analítico. Tradicionalmente, la prueba utilizada para el control es el tiempo de protrombina (TP). Para reducir la variabilidad del test en función de la tromboplastina utilizada, la expresión del resultado del TP se realiza en forma de INR.

El antídoto de estos anticoagulantes orales es la vitamina K₁ o fitomenadiona(145)(126).

- Inhibidores directos del factor Xa

Los fármacos que actúan por inhibición del factor Xa neutralizan tanto los efectos de la vía intrínseca, como la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. Dentro de este grupo se encuentran rivaroxabán, apixabán y edoxabán, que están indicados en prevención del tromboembolismo por intervención de rodilla o cadera, prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y tratamiento del tromboembolismo y de la embolia pulmonar. A nivel de laboratorio, prolongan el TP, el INR y el aPTT. Para poder utilizar INR para su monitorización, los fabricantes deben informar ISIs estandarizados para la detección biológica de estos fármacos. Entre sus efectos secundarios, destacan: hemorragia, anemia, trombopenia y hematomas(146)(147).

Existen dos antídotos, uno aprobado y pendiente de comercialización (andexanet alfa) y otro pendiente de aprobación (ciraparantag).

- **Inhibidores directos de la trombina**

El representante de este grupo es el dabigatrán. Este fármaco actúa por inhibición directa, competitiva y reversible de la trombina. Además de la trombina que permite la conversión del fibrinógeno en fibrina, el dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina. Está indicado en prevención del tromboembolismo por intervención de rodilla o cadera, prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y tratamiento del tromboembolismo y de la embolia pulmonar. A nivel de laboratorio prolongan el aPTT, el TP apenas sufre modificaciones. Como reacciones adversas, puede producir: anemia, trombopenia, hemorragia y trastornos gastrointestinales(148).

El antídoto de dabigatrán es idarucizumab.

Durante mucho tiempo, los AVK han sido la única opción disponible de TAO. En pacientes con contraindicación de uso de AVK, la alternativa era el tratamiento con antiagregantes plaquetarios(149). El uso de AVK requiere la monitorización del TP, expresado como INR, y presenta riesgo potencial de interacciones farmacológicas y hemorragias.

En los últimos años se han desarrollado los ACOD (inhibidores directos del factor Xa e inhibidor directo de la trombina). Ante la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para los ACOD, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado distintos informes sobre estos medicamentos en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, cuyo resumen se presenta en la siguiente tabla (**Tabla 13**).

Tabla 13. Tabla comparativa ACOD. Adaptado de(150)

Fármaco	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Indicación	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.
Posología habitual	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
Ajuste de dosis	110 mg BID en: edad \geq 80 años, insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto, tratamiento con verapamilo.	15 mg OD en: insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min), insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg BID en: pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromol/l), pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).	30 mg OD en: pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min), peso corporal \leq 60 kg, tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol.
Contraindicaciones	Alergia al principio activo o excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110), insuficiencia renal grave (ACr $<$ 30 ml/min), hemorragia clínicamente significativa, enfermedad con riesgo de hemorragia mayor ^a , tratamiento concomitante con otro anticoagulante, insuficiencia hepática que pueda afectar a la supervivencia, administración concomitante de ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, y dronedarona, pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato), hemorragia clínicamente significativa, enfermedad con riesgo de hemorragia mayor ^a , tratamiento concomitante con otro anticoagulante, hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C, embarazo y lactancia.	Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato), hemorragia clínicamente significativa, enfermedad con riesgo de hemorragia mayor ^a , hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, tratamiento concomitante con otro anticoagulante.	Alergia al principio activo o excipientes, hemorragia clínicamente significativa, enfermedad con riesgo de hemorragia mayor ^a , hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, hipertensión grave no controlada, embarazo y lactancia.

Precauciones especiales	Evaluar la función renal en todos los pacientes [antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento (cuando se sospeche una disminución de la función renal)]. Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST \geq 2xLSN o bilirrubina total \geq 1,5xLSN. Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST \geq 2xLSN o bilirrubina total \geq 1,5xLSN. Se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Utilizar en pacientes con FANV y un aCr elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de trombosis y hemorragia. Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.
Manejo complicaciones hemorrágicas (tras la discontinuación del tratamiento)	Antídoto específico disponible (idarucizumab). Tratamiento del origen del sangrado y medidas generales. Carbón activado. Mantener una diuresis adecuada. Otras medidas: concentrados del complejo de protrombina activado, factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia. Es dializable.	Tratamiento del origen del sangrado y medidas generales. Carbón activado. Otras medidas: factor VIIa recombinante. Diálisis poco efectiva.	Tratamiento del origen del sangrado y medidas generales. Carbón activado. Otras medidas: factor VIIa recombinante. Diálisis poco efectiva.	Tratamiento del origen del sangrado y medidas generales. Carbón activado. Otras medidas: concentrado de complejo de protrombina de 4 factores a 50 UI/kg, factor VIIa recombinante. Diálisis poco efectiva.
Actitud perioperatoria	Dosis previa: 24 h-96 h antes ^b	Dosis previa: 24 h-48 h antes ^b	Dosis previa: 24 h-48 h antes ^b	Dosis previa: 24 h-48 h antes ^b

ACr: Aclaramiento de creatinina; BID: Dos veces al día (cada 12 horas); OD: Una vez al día. ^aLesiones o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes. ^bSegún función renal y riesgo de sangrado.

3. Otros fármacos antitrombóticos

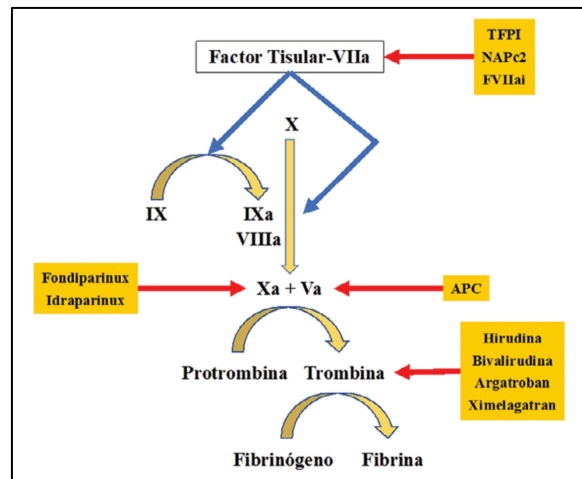


Figura 22. Otros fármacos antitrombóticos. Tomado de(151)

- Hirudina y análogos

La hirudina (Figura 22) es un polipéptido producido por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Esta molécula actúa por fijación directa a la trombina, a la que inactiva por la formación de un complejo. La actividad de la hirudina se mide mediante el aPTT. No provoca trombocitopenia y sus principales reacciones adversas son hemorragia e inmunogenicidad.

La lepirudina es un péptido que se utiliza para el tratamiento de pacientes con trombosis arterial o venosa que presentan trombopenia inducida por heparina. Puede causar reacciones adversas alérgicas, incluidas anafilácticas(152).

La bivalirudina es un péptido de vida media más corta. Se emplea para las intervenciones coronarias percutáneas. Las reacciones adversas graves más frecuentes son hemorragia severa e hipersensibilidad, incluido ataque anafiláctico(153).

- Inhibidores sintéticos de la trombina de bajo peso molecular

Estos fármacos son inhibidores competitivos y reversibles de la trombina. Se emplean en pacientes con trombopenia inducida por heparina. Su efecto adverso más importante es la elevación de las enzimas hepáticas. El más representativo del grupo es el argatroban (Figura 22)(154).

- **Inhibidores indirectos del factor Xa**

El fondaparinux (**Figura 22**) es un análogo sintético de la secuencia pentasacárida de las heparinas, que muestra más afinidad por la AT III que el pentasacárido natural. Su actividad antitrombótica se debe a su capacidad para potenciar la actividad anti-Xa de la AT III. Está indicado como profilaxis en la cirugía de alto riesgo tromboembólico y como tratamiento en la fase aguda de la enfermedad tromboembólica. Su principal efecto adverso es la hemorragia(155).

- **Proteína C**

La proteína C es una GP anticoagulante de síntesis hepática dependiente de vitamina K. Por medio del complejo trombina/trombomodulina, se convierte en proteína C activada (PCA). La PCA, en presencia de su cofactor, la proteína S, inactiva las formas activadas de los factores V y VIII, lo que conduce a un descenso en la formación de trombina.

Está indicada en la púrpura y necrosis cutánea inducida por cumarinas en pacientes con déficit congénito de proteína C. También, ante un déficit congénito de proteína C si se da alguna de las siguientes situaciones: cirugía o terapia invasiva inminente, inicio de terapia cumarínica, la terapia cumarínica es insuficiente o no es posible(156).

- **Antitrombina III**

La antitrombina es una GP con actividad serinproteasa que inhibe la coagulación sanguínea. Actúa, sobre todo, por inhibición de la trombina y del factor Xa. Esta proteína contiene dos dominios funcionales. El primero con el centro reactivo, que proporciona un lugar de segmentación para las proteinasas como la trombina, y el segundo es un dominio de unión a glicosaminoglicanos responsable de la interacción con la heparina, que acelera la inhibición de la trombina. La actividad de la trombina es del 80-120% en adultos, mientras que, en recién nacidos, los niveles están alrededor del 40-60%.

Está indicada en paciente con déficit congénito o adquirido de antitrombina, como:

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo en situaciones de riesgo clínico (cirugía o período peri-parto), en asociación con heparina.

- Prevención de la progresión de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo, en asociación con heparina(157).

1.3.2.b FÁRMACOS ANTIHEMORRÁGICOS

▪ Factores de la coagulación

Cuando se encuentran disponibles, los concentrados de factor constituyen el tratamiento ideal y más seguro para los trastornos hemorrágicos derivados de su déficit. En España, hay comercializados concentrados individuales de los factores I, VIIa, VIII, IX, y XIII (Figura 23).

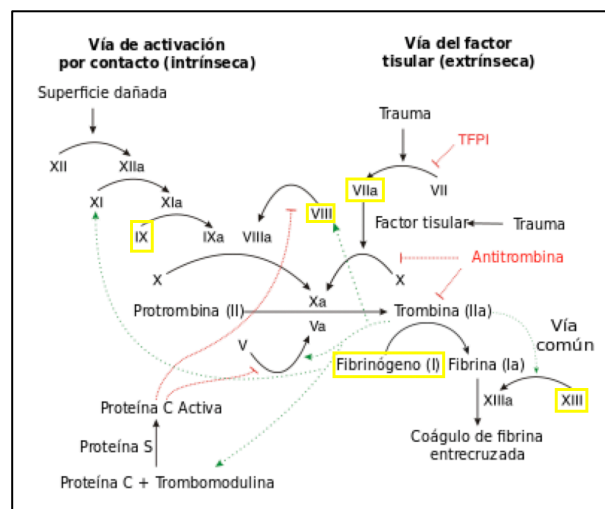


Figura 23. Factores de coagulación disponibles en España de forma individual. Adaptado de(158)

a. Factor I

El factor I de la coagulación, o fibrinógeno humano, es una glicoproteína de elevado peso molecular, responsable de la formación de fibrina por degradación. El fibrinógeno, en presencia de trombina, factor XIII de la coagulación activado e iones de calcio, se transforma en una red tridimensional de fibrina estable y elástica, que origina la formación del coágulo.

La administración de concentrado de fibrinógeno humano ocasiona un aumento de su nivel en plasma y puede corregir, temporalmente, el defecto de coagulación en pacientes deficitarios. Está indicada en el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado(159).

b. Factor VIIa

El factor VII activado (factor VIIa) es una proteasa de serina que participa en la coagulación sanguínea mediante la activación del factor IX y/o del factor X en presencia de factor tisular (FT) y calcio(160). El factor VIIa se une al FT expuesto. El complejo resultante activa los factores IX y X, que inician la conversión de protrombina en trombina. La trombina activa las plaquetas y los factores V y VIII y convierte el fibrinógeno en fibrina para formar el trombo hemostático. El factor VIIa comercializado, a altas dosis, activa el factor X de la superficie plaquetar, independientemente del factor tisular(161).

El factor VIIa está indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos y en la prevención de hemorragias secundarias a cirugía en pacientes con hemofilia, déficit de factor VII o trombostenia de Glanzmann. La posible aparición de efectos adversos está relacionada con su efecto farmacológico(161).

c. Factor VIII

El factor VIII de la coagulación es un polipéptido formado por 2.332 aminoácidos, que, en su forma activada, actúa como cofactor del factor IXa, lo que acelera la conversión de factor X a factor Xa. Este último convierte la protrombina en trombina, que convierte, a su vez, el fibrinógeno en fibrina para la formación del coágulo sanguíneo(162).

La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo, que se caracteriza por la disminución de los niveles del factor VIII. La terapia de sustitución aumenta temporalmente los niveles plasmáticos de factor VIII. Así, el factor VIII está indicado en la profilaxis y en el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A(162).

Junto con las presentaciones disponibles de factor VIII de origen plasmático, se han desarrollado análogos recombinantes: octocog alfa, moroctocog alfa, simoctocog alfa y turoctocog alfa y, más recientemente, análogos de vida media larga, que siguen distintas estrategias:

- Análogos pegilados: rurioctocog alfa
- Análogos unidos a Fc-IgG1: efmoroctocog alfa
- Análogos con la secuencia proteica modificada: lonoctocog alfa

d. Factor IX

El factor IX de la coagulación es una glucoproteína, que forma parte de la familia de serina proteasas de factores de coagulación dependientes de la vitamina K. El factor IX es activado por el complejo de factor VII/FT en la vía extrínseca de la coagulación y por el factor XIa en la vía intrínseca. El factor IXa, en combinación con el factor VIIIa, activa al factor X. El resultado final es la conversión de protrombina en trombina, que convierte, a su vez, el fibrinógeno en fibrina para la formación del coágulo sanguíneo(163).

La hemofilia B es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo, que se caracteriza por la disminución de los niveles del factor IX. La terapia de sustitución aumenta temporalmente los niveles plasmáticos de factor IX. Así, el factor IX está indicado en la profilaxis y en el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B(163).

Junto con las presentaciones disponibles de factor IX de origen plasmático, se han desarrollado análogos recombinantes: nonacog alfa, beta y gamma y, más recientemente, análogos de vida media larga, que siguen distintas estrategias:

- Análogos pegilados: nonacog beta pegol
- Análogos unidos a Fc-IgG1: eftrenonacog alfa
- Análogos con la secuencia proteica modificada: albutrepenonacog alfa

e. Factor XIII

El factor XIII conduce al reticulado de las moléculas de fibrina, al conectar su grupo amino de la lisina con la glutamina gracias a su actividad transaminasa. El reticulado y la estabilización de la fibrina favorecen la penetración de fibroblastos y ayudan a la cicatrización de las heridas(164).

La terapia sustitutiva con factor XIII está indicada en pacientes con déficit congénito de factor XIII como tratamiento profiláctico y como tratamiento perioperatorio de la hemorragia quirúrgica(164).

- **Desmopresina**

La desmopresina es un análogo estructural de la hormona neurohipofisaria natural arginina-vasopresina. Cambios en la molécula, como desaminación de la 1-cisteína y sustitución de la 8-L-arginina por 8-D-arginina, producen, a dosis terapéuticas, un incremento del efecto antidiurético y una ausencia del efecto vasopresor. A dosis elevadas, la desmopresina, administrada vía intravenosa o subcutánea, permite un aumento en el plasma entre 2 y 4 veces de la actividad coagulante del factor VIII, a la vez que aumenta el contenido de FVW. Al mismo tiempo, produce liberación de t-PA.

El incremento de factor VIII y FVW en plasma es rápido y transitorio, debido a que la desmopresina provoca su liberación desde los sitios de almacenamiento. El endotelio vascular es la principal fuente de FVW. Por otra parte, el incremento de factor VIII inducido por desmopresina, se debe fundamentalmente a su liberación desde células endoteliales en las que el factor VIII se encuentra localizado y en complejo con el FVW(165).

Resultado de la elevación de factor VIII y FVW, la desmopresina acorta el aPTT y el tiempo de sangrado, y, a pesar de no afectar al recuento plaquetario, sí que aumenta la adhesión de las plaquetas a la pared vascular y la expresión del R GP Ib plaquetario(165).

La desmopresina está indicada en el control terapéutico y profiláctico de hemorragias relacionadas con intervenciones quirúrgicas menores en pacientes con hemofilia A leve o con enfermedad de von Willebrand tipo I-II, que responden positivamente a ella. Los pacientes tratados con desmopresina pueden experimentar como reacciones adversas cefalea, náuseas, astenia y, raramente, hiponatremia y edema cerebral(166).

- **Vitamina K₁**

La vitamina K₁, o fitomenadiona, es un factor procoagulante, que es necesario para la síntesis de varios factores de la coagulación. Como componente del sistema carboxilasa hepático, la vitamina K₁ está relacionada con la carboxilación postranslacional de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de los inhibidores de la coagulación proteína C y proteína S. Las cumarinas inhiben la reducción de vitamina K₁ quinona a vitamina K₁ hidroquinona y evitan la formación del epóxido de vitamina K₁ tras la carboxilación.

La fitomenadiona está indicada en la prevención y el tratamiento de la hipoprotrombinemia causada por déficit de vitamina K₁ en:

- Hemorragias o riesgo de hemorragias por hipoprotrombinemia grave debida a sobredosificación de anticoagulantes cumarínicos o a hipovitaminosis K (por factores limitantes de la absorción o síntesis de vitamina K, como ictericia obstructiva, alteraciones intestinales o hepáticas, o tras tratamiento prolongado con antibióticos, sulfonamidas o salicilatos).
- Prevención y tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

La vitamina K₁ no es efectiva en hipoprotrombinemia hereditaria o en hipoprotrombinemia inducida por fallo hepático grave(167).

1.3.3 FARMACOLOGÍA DE LA FIBRINÓLISIS

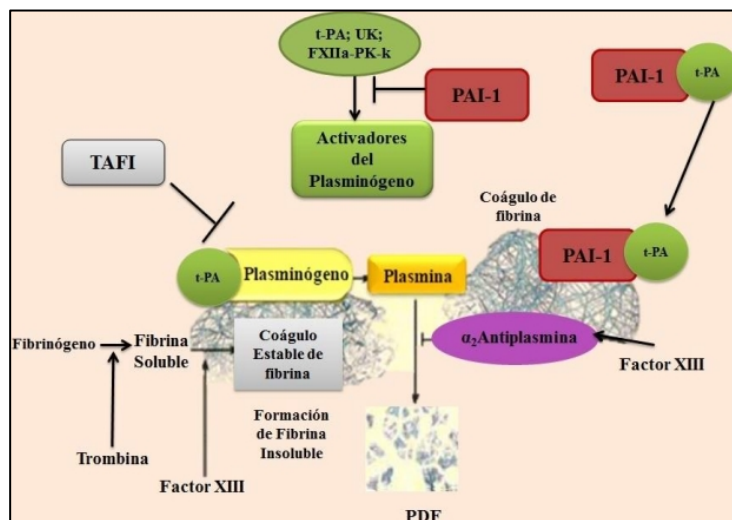


Figura 24. Sistema fibrinolítico. Tomado de(168)

El sistema fibrinolítico (**Figura 24**) es el encargado de lisar la fibrina por medio de otra proteína fundamental, la plasmina. Estos fármacos actúan a nivel de fibrina o de plasmina, lo que da lugar a una modificación de la fibrinólisis, por activación o por inhibición de esta.

a. Fármacos activadores de la fibrinólisis: terapia trombolítica

Primera generación

- Estreptoquinasa
- Uroquinasa

Segunda generación

- Activador tisular del plasminógeno o alteplasa

Tercera generación

- Tenecteplasa

b. Fármacos inhibidores de la fibrinólisis

- Ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico
- Aprotinina

1.3.3.a FÁRMACOS ACTIVADORES DE LA FIBRINÓLISIS

▪ **Estreptoquinasa**

La estreptoquinasa es una proteína extracelular no enzimática constituida por 415 aminoácidos, que, por sí misma, carece de actividad proteolítica. Esta proteína precisa de la unión al plasminógeno para formar el complejo activador, que activa el plasminógeno y lo transforma en plasmina. Al tratarse de un agente fibrinolítico inespecífico, activa tanto plasminógeno unido a fibrina, como plasminógeno plasmático, lo que induce hiperplasminemia(169)(170).

Su uso sistémico está indicado en: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio para repermeabilización de los vasos coronarios, trombosis aguda y enfermedad obliterante arterial crónica. Y su uso local en: infarto agudo de miocardio para repermeabilización de los vasos coronarios, trombosis aguda y embolismos de las arterias periféricas(171).

- **Uroquinasa**

La uroquinasa es una proteína endógena que activa directamente el plasminógeno. Presenta mayor afinidad por el plasminógeno unido a fibrina que por el soluble en plasma, por lo que, teóricamente, consigue lisar el coágulo con una menor, o nula, alteración del mecanismo de la hemostasia.

Está indicada en el tratamiento del tromboembolismo arterial periférico y de la trombosis venosa profunda, en la embolia pulmonar aguda masiva o con inestabilidad hemodinámica, en la trombosis de shunts¹⁰ arterio-venosos, en las hemorragias intraoculares y en las trombosis coronarias. La reacción adversa más común es la hemorragia(173).

- **Activador tisular del plasminógeno o alteplasa**

El tPA, o alteplasa, utilizado actualmente en práctica clínica es sintetizado por técnicas de ADN recombinante. La alteplasa es una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina. Su actividad enzimática se ve potenciada en presencia de la fibrina. Al conjugarse con la fibrina, la alteplasa se activa e induce la conversión de plasminógeno en plasmina, lo que produce la disolución del coágulo de fibrina. Está indicada en: infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis cerebral. Entre sus efectos secundarios, destacan: complicaciones hemorrágicas, reacciones de hipersensibilidad e hipotensión(174).

Se han desarrollado variantes de la alteplasa con semivida más larga, como tenecteplasa.

- **Tenecteplasa**

La tenecteplasa es un activador de plasminógeno, de origen recombinante, de unión específica a fibrina. Actúa por unión al componente de fibrina del trombo y conversión del plasminógeno unido al trombo en plasmina, lo que degrada la matriz de fibrina del trombo. En comparación con el t-PA natural, posee mayor especificidad para la fibrina y mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno. Está indicada en el tratamiento trombolítico de la sospecha de infarto de miocardio con elevación ST

¹⁰ Shunt: comunicación anormal de dos partes del aparato cardiovascular(172).

persistente o bloqueo del haz de rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas(175).

1.3.3.b FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

▪ **Ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico**

El ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico son análogos sintéticos de la lisina, que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina de la superficie de fibrina, lo que evita la conversión de plasminógeno en plasmina. De esta forma, se impide la acción proteolítica sobre la fibrina y se mantiene el coágulo durante más tiempo(176).

Estos fármacos están indicados en la prevención de hemorragias postquirúrgicas, postraumáticas, así como en el tratamiento de otras hemorragias, congénitas o adquiridas, de distinto origen. Entre sus reacciones adversas destacan: náuseas, diarrea, hipotensión ortostática, insuficiencia renal aguda y miopatía(177).

▪ **Aprotinina**

La aprotinina es un polipéptido natural que actúa por inhibición de distintas serina-proteasas, como tripsina, plasmina y calicreína. Su unión a la plasmina es reversible. Está indicada en: trasplante hepático, circulación extracorpórea, prevención de la recaída tras hemorragia cerebral y shock hemorrágico. Su administración puede producir reacciones de hipersensibilidad(178).

1.3.4 MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HEMORRAGIA MASIVA

La hemorragia masiva¹¹ se define como cualquier sangrado que amenaza la vida y requiere transfusión urgente y masiva de hemoderivados(179), entre otras medidas. En relación a la temporalidad y a la cuantificación, se considera hemorragia masiva(180):

- Pérdida de la volemia total en 24 horas (reposición de 10 unidades de concentrados de hematíes para un paciente de 70 kg)
- Pérdida del 50% de volumen sanguíneo en tres horas

¹¹ Para hacer referencia a una hemorragia masiva, también se emplean los términos hemorragia crítica y hemorragia aguda masiva.

- Pérdida de volumen sanguíneo a un ritmo de 150 ml/min
- Tasa de pérdida de volumen sanguíneo de 1,5 ml/kg/min durante más de 20 minutos

Para el manejo del sangrado masivo, históricamente se ha recurrido a la transfusión de sangre alogénica (TSA). Sin embargo, ésta no es inocua. Por lo que, en consecuencia, han surgido múltiples alternativas, entre ellas alternativas farmacológicas. Las alternativas farmacológicas a la TSA buscan disminuir el sangrado e incrementar la eritropoyesis(176) (Tabla 14).

Tabla 14. Alternativas farmacológicas a la TSA

Alternativas farmacológicas a la TSA	
Disminución del sangrado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CCP ▪ Fibrinógeno ▪ Antifibrinolíticos ▪ Desmopresina ▪ rFVIIa ▪ FXIII
Aumento de la eritropoyesis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hierro ▪ Eritropoyetina

CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; FXIII: Factor XIII; rFVIIa: Factor VII activado recombinante; TSA: Transfusión de sangre alogénica.

1. Fármacos que disminuyen el sangrado

Estos fármacos actúan incrementando los niveles de factores de coagulación, favoreciendo la formación del coágulo, asegurando su estabilidad y/o retrasando su lisis.

▪ Concentrado de complejo protrombínico inactivado

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un derivado plasmático, que contiene cantidades variables de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Este fármaco, que tradicionalmente se ha caracterizado por su riesgo trombogénico, ha sido coformulado con proteína C y proteína S(181).

Su administración, junto con vitamina K, está indicada en:

- a) El tratamiento o la profilaxis perioperatoria de las hemorragias por déficit adquirido de los factores de coagulación del complejo de protrombina. Entre ellos, podemos destacar el déficit causado por el tratamiento crónico, o por sobredosis de antagonistas de la vitamina K.

- b) El tratamiento o la profilaxis perioperatoria de las hemorragias por déficit congénito de cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K, siempre y cuando no se disponga del concentrado del factor de la coagulación específico(182).

En pacientes tratados con CCP, se han descrito tasas variables, aunque bajas, de fenómenos tromboembólicos. Los fenómenos descritos son, sobre todo, arteriales, como ictus, infarto de miocardio o tromboembolismo pulmonar(183)(184)(185). Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se ha documentado una relación causa-efecto entre la administración de CCP y el incremento de fenómenos tromboembólicos clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro utilizado a dosis correctas(183)(186).

- **Fibrinógeno**

El fibrinógeno (FBN) facilita la agregación plaquetaria y, cuando se activa mediante la trombina, forma polímeros de fibrina, que son la base de formación del coágulo(187). La presencia de niveles adecuados de FBN es crítica para lograr una hemostasia eficaz. La concentración plasmática de FBN es de 1,5-4,5 g/l. La hemorragia grave implica pérdida de factores de coagulación, incluyendo FBN.

Hay tres formas de aportar FBN: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y concentrado de FBN. En España, el compuesto más comúnmente usado es el concentrado de FBN que, a diferencia del PFC y del crioprecipitado, no requiere pruebas cruzadas, se administra rápidamente y evita la sobrecarga de volumen(188)(189).

El concentrado de FBN está indicado en el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado(159). Fuera de ficha técnica, las guías europeas sobre hemorragia recomiendan administrar FBN en todos los casos de sangrado grave, siempre que el tromboelastograma muestre déficit de FBN y/o los niveles plasmáticos de FBN sean inferiores a 2 g/L(190).

El FBN, en general, es un fármaco seguro(191). Aunque, administrado a dosis altas (hasta 12 g), se ha asociado a mayor riesgo de isquemia coronaria y de fenómenos tromboembólicos, tanto arteriales, como venosos(192).

- **Antifibrinolíticos**

- **Ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico**

El ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico son análogos sintéticos de la lisina, que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina de la superficie de fibrina, lo que evita la conversión de plasminógeno en plasmina. De esta forma, se impide la acción proteolítica sobre la fibrina y se mantiene el coágulo durante más tiempo(176).

Estos fármacos están indicados en la prevención de hemorragias postquirúrgicas, postraumáticas, así como en el tratamiento de otras hemorragias, congénitas o adquiridas, de distinto origen. Entre sus reacciones adversas destacan: náuseas, diarrea, hipotensión ortostática, insuficiencia renal aguda y miopatía(177).

- **Aprotinina**

La aprotinina es un polipéptido natural que actúa por inhibición de distintas serina-proteasas, como tripsina, plasmina y calicreína. Su unión a la plasmina es reversible. Está indicada en: trasplante hepático, circulación extracorpórea, prevención de la recaída tras hemorragia cerebral y shock hemorrágico. Su administración puede producir reacciones de hipersensibilidad(178).

- **Desmopresina**

La desmopresina es un análogo estructural de la hormona neurohipofisaria natural arginina-vasopresina. Cambios en la molécula, como desaminación de la 1-cisteína y sustitución de la 8-L-arginina por 8-D-arginina, producen, a dosis terapéuticas, un incremento del efecto antidiurético y una ausencia del efecto vasopresor. A dosis elevadas, la desmopresina, administrada vía intravenosa o subcutánea, permite un aumento en el plasma entre 2 y 4 veces de la actividad coagulante del factor VIII, a la vez que aumenta el contenido de FVW. Al mismo tiempo, produce liberación de t-PA.

La desmopresina está indicada en el control terapéutico y profiláctico de hemorragias relacionadas con intervenciones quirúrgicas menores en pacientes con hemofilia A leve o con enfermedad de von Willebrand tipo I-II, que responden positivamente a ella. Los pacientes tratados con desmopresina pueden experimentar como reacciones adversas cefalea, náuseas, astenia y, raramente, hiponatremia y edema cerebral(166).

- **Factor VII activado recombinante**

El factor VII activado (FVIIa) es una proteasa de serina que participa en la coagulación sanguínea mediante la activación del factor IX y/o del factor X en presencia de factor tisular (FT) y calcio(160). El factor VIIa se une al FT expuesto y el complejo resultante activa los factores IX y X, que inician la conversión de protrombina en trombina. La trombina activa las plaquetas y los factores V y VIII convirtiendo el fibrinógeno en fibrina para formar el trombo hemostático. El FVIIa recombinante (rFVIIa) comercializado activa el factor X de la superficie plaquetar, independientemente del factor tisular(161).

El rFVIIa es un preparado con propiedades procoagulantes, que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores contra los factores VIII y IX. Después, se ampliaron sus indicaciones a pacientes con hemofilia adquirida, con déficit selectivo de factor VII y trombastenia de Glanzmann. Aunque se ha usado en sangrado agudo(193), no hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso indiscriminado de rFVIIa en el sangrado agudo, para tratar la hemorragia, ni para reducir los requerimientos transfusionales. Excepcionalmente, puede plantearse en pacientes con riesgo vital extremo, que persiste tras las medidas convencionales para el control de la hemorragia(176).

Entre sus reacciones adversas destacan las complicaciones tromboembólicas(194)(195).

- **Factor XIII**

El factor XIII estabiliza el reticulado de las moléculas de fibrina, al conectar su grupo amino de la lisina con la glutamina gracias a su actividad transaminasa. El reticulado y la estabilización de la fibrina favorecen la penetración de fibroblastos y ayudan a la cicatrización de las heridas(164).

La terapia sustitutiva con factor XIII está indicada en pacientes con déficit congénito de factor XIII como tratamiento profiláctico y como tratamiento perioperatorio de la hemorragia quirúrgica(164).

2. Fármacos que incrementan la eritropoyesis

La eritropoyesis es el proceso que conduce a la formación de nuevos glóbulos rojos, tiene lugar en la médula ósea y está regulado por la hormona eritropoyetina. Este

proceso precisa de una médula sana y de un aporte adecuado de diferentes hormonas y nutrientes (hierro y vitaminas C, B1, B6, B12 y fólico).

▪ **Eritropoyetina**

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) mimetiza los efectos de la eritropoyetina endógena al estimular la eritropoyesis, inhibir la apoptosis de precursores eritroides y promover la maduración y proliferación a eritrocitos. Fue inicialmente autorizada para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica. En la actualidad, sus indicaciones se han ampliado para corregir la anemia y evitar la TSA en pacientes con quimioterapia por neoplasias no mieloides, en programas de donación preoperatoria de sangre autóloga y en cirugía ortopédica programada(176).

Durante el tratamiento con rHuEPO, la reacción adversa más frecuente es el aumento dosis-dependiente de la presión arterial o un agravamiento de una hipertensión existente(196).

En relación al uso de rHuEPO, diversas agencias gubernamentales, incluida la AEMPS han emitido alertas sobre su asociación con el incremento de fenómenos tromboembólicos y de la mortalidad. En su nota informativa, la AEMPS destaca a los profesionales sanitarios la necesidad de que la administración de epoetinas se restrinja únicamente a las indicaciones autorizadas, donde el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable(197).

▪ **Hierro**

En diversos tipos de pacientes, son frecuentes el déficit de hierro y la ferropenia. La administración de suplementos de hierro contribuye a la corrección de la anemia ferropénica y a la reducción de la tasa transfusional(176).

Existen distintas especialidades para la suplementación de hierro, tanto orales como parenterales. Mientras que con las presentaciones orales las reacciones adversas más frecuentes son a nivel gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, estreñimiento o diarrea), con las parenterales destacan la hipofosfatemia, la hipertensión, la taquicardia, la elevación de transaminasas o la disgeusia¹². Las reacciones adversas más graves,

¹² Alteración del sentido del gusto.

aunque muy poco frecuentes, asociadas a hierro son las reacciones de hipersensibilidad(198)(199).

1.4 CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

Los CCP son derivados plasmáticos, que contienen cantidades variables de factores de coagulación dependientes de vitamina K. Existen dos tipos de medicamentos: los CCP de tres factores, que contienen los factores II, IX y X, y los CCP de cuatro factores, que contienen los factores II, VII, IX y X. El CCP de tres factores ha estado disponible para el tratamiento de la hemofilia tipo B y para la reversión de AVK, aunque es menos eficaz que el de cuatro factores en corregir el INR y la coagulopatía(200).

Por otra parte, existen CCP de los mismos factores, pero con factor VII activado. Estos no se utilizan para la reversión de los AVK, y se usan solo en pacientes con hemofilia e inhibidores del factor VIII(201).

En España, se dispone de tres medicamentos comercializados que contienen CCP de cuatro factores. Son de eficacia similar, aunque presentan diferencias moderadas en su composición. En la **Tabla 15** se especifican las características y la composición de cada uno de ellos. Estos fármacos son de elección en el tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias cuando existe un déficit tanto adquirido como congénito de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K(182).

Tabla 15. Concentrados de complejos protrombínicos disponibles en España y sus características

Laboratorio	Takeda	Octapharma	CSL Behring
Año de autorización	1980	2004	2008
Nombre	Prothromplex-T [®] (202)	Octaplex [®] (182)	Beriplex [®] (203)
Presentación	Prothromplex-T [®] 600 UI, polvo y disolvente para solución	Octaplex [®] , 500 UI y 1.000 UI, polvo y disolvente para solución	Beriplex [®] , 500 UI y 1.000 UI, polvo y disolvente para solución
Composición			
- Factor II	30 UI/mL	11-38 UI/mL	20-48 UI/mL
- Factor VII	25 UI/mL	9-24 UI/mL	10-25 UI/mL
- Factor IX	30 UI/mL	25 UI/mL	20-31 UI/mL
- Factor X	30 UI/mL	18-30 UI/mL	22-60 UI/mL
- Proteína C	Mínimo, 20 UI/mL	7-31 UI/mL	15-45 UI/mL
- Proteína S	-	7-32 UI/mL	13-26 UI/mL
- Proteínas totales	15-37 mg/mL	13-41 mg/mL	6-14 mg/mL
- Actividad del factor IX	-	0,6 UI/mg	2,5 UI/mg
- Excipientes	Heparina Antitrombina III Otros	Heparina Otros	Heparina Antitrombina III Albúmina Otros

1.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los factores de coagulación II, VII, IX y X se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K (Figura 25).

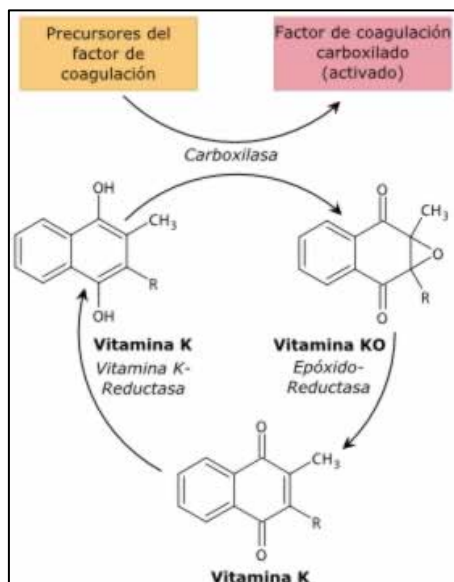


Figura 25. Vitamina K como coenzima en la activación de factores de la coagulación. Tomado de(204)

El factor VII es el zimógeno del factor VIIa, que es una proteasa de serina activa mediante la cual se inicia la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. El complejo factor tisular-factor VIIa activa los factores de coagulación IX y X, por medio de los cuales se forman los factores IXa y Xa. Con la activación de la cascada de coagulación se activa la protrombina (factor II), que se transforma en trombina. La trombina generada convierte el fibrinógeno en fibrina, que da lugar a la formación del coagulo (Figura 26).

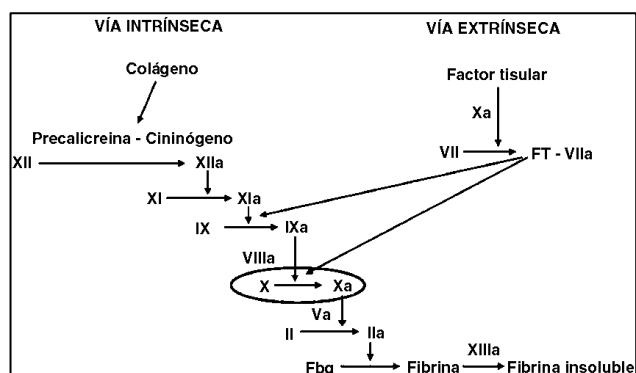


Figura 26. Cascada de la coagulación. Fbg: Fibrinógeno; FT: Factor tisular. Tomado de(205)

El déficit grave aislado del factor VII conduce a una reducción de la formación de trombina y a una tendencia al sangrado debido al deterioro en la formación de fibrina. El déficit aislado del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B o

enfermedad de *Christmas*). El déficit aislado del factor II o del factor X es muy poco frecuente, pero en la forma grave puede causar una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

El déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K suele producirse por el tratamiento con AVK. Si el déficit es grave, se produce una tendencia al sangrado caracterizada por hemorragias cerebrales o retroperitoneales. La insuficiencia hepática grave también puede dar lugar a niveles muy reducidos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y favorecer la tendencia al sangrado.

La administración del complejo de protrombina humana refuerza la formación de trombina en pacientes con sangrado; proporciona un aumento en los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de esos factores. Con la administración de CCP se favorece tanto la vía extrínseca (factor VII), como las vías intrínseca (factor IX) y común de la coagulación (factores X y II)(182).

1.4.2 INDICACIONES

El CCP está indicado en:

- a) El tratamiento o la profilaxis perioperatoria de las hemorragias en el déficit adquirido de los factores de coagulación del complejo de protrombina. Entre ellos, podemos destacar el déficit causado por el tratamiento crónico, o por la sobredosis, con antagonistas de la vitamina K.
- b) El tratamiento o la profilaxis perioperatoria de las hemorragias en el déficit congénito de cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K, siempre y cuando no se disponga del concentrado del factor de la coagulación específico(182).

1.4.3 POSOLOGÍA, FORMA DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

La dosis y la frecuencia de administración se deberán calcular individualmente en cada paciente, debido a que los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación del complejo de protrombina. Luego, la dosis requerida puede calcularse basándose en:

- La determinación regular de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de vitamina K
- El análisis global de los niveles del complejo de protrombina (tiempo de protrombina, INR, tiempo de cefalina)
- La monitorización continua de la clínica del paciente

A los pacientes tratados con CCP, si van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, se les deberá hacer una monitorización específica con el objetivo de comprobar la normalización de los parámetros de la hemostasia(182).

1.4.3.a Posología en pacientes anticoagulados con AVK

La dosis dependerá del INR previo al tratamiento y del INR diana. En la **Tabla 16** se proporcionan las dosis aproximadas necesarias para conseguir normalizar el INR (~ 1,2 en 1 hora) partiendo de distintos niveles iniciales de INR.

Tabla 16. Dosis de CCP para normalización del INR(182)

INR inicial	Dosis (UI FIX/ kg de peso corporal)
2-2,5	22,5-32,5
2,5-3	32,5-40
3-3,5	40-47,5
>3,5	>47,5

FIX: Factor IX; INR: *International normalized ratio*; UI: Unidades internacionales

Cuando se administra CCP, debe considerarse la administración concomitante de vitamina K. La corrección del INR, por acción del CCP, se alcanza en los primeros 10 minutos y persiste durante 6-8 horas, mientras que los efectos de la vitamina K, administrada al mismo tiempo, se consiguen dentro de las primeras 4-6 horas y persisten en el tiempo. Si se ha administrado vitamina K, no será necesario repetir el tratamiento con CCP(182).

1.4.3.b Posología en pacientes con déficit congénito de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K

La dosis de un factor específico administrado se expresa en unidades internacionales (UI). La actividad plasmática de un factor de coagulación específico se expresa en porcentaje (relativo al plasma normal). La actividad de una UI de un factor de coagulación equivale a la cantidad de ese factor, expresada en mg de proteína, en un mL de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis requerida para el tratamiento se basa en el dato empírico que aproximadamente 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI/mL, respectivamente.

Así, el cálculo de la dosis necesaria de factor X se basa en el dato empírico que 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor X en 0,017 UI/mL.

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso (kg)} \times \text{aumento deseado del factor X (UI/mL)} \times 59^* \text{ (mL/kg)}$$

*59 (mL/kg) es el inverso de la recuperación estimada.

Dosis necesaria para factor II:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso (kg)} \times \text{aumento deseado del factor II (UI/mL)} \times 50^* \text{ (mL/kg)}$$

*Si se conoce la recuperación individual se deberá emplear este valor en el cálculo(182).

1.4.3.c Forma de administración

El CCP se administra vía intravenosa. Se debe disolver de forma previa a su administración. La perfusión debe comenzar a una velocidad de 1 mL por minuto, seguida de 2-3 mL por minuto, utilizando una técnica aséptica(182).

1.4.4 FARMACOCINÉTICA

Los intervalos de semivida plasmática de los distintos factores de coagulación del CCP se muestran en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Intervalos de semivida plasmática(182)

Factor de coagulación	Semivida
Factor II	48-60 horas
Factor VII	1,5-6 horas
Factor IX	20-24 horas
Factor X	24-48 horas

1.4.5 PRECAUCIONES DE EMPLEO Y EFECTOS ADVERSOS

1.4.5.a Precauciones de empleo

En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, solo debe utilizarse CCP si es necesaria una corrección rápida de los niveles, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, por lo general, es suficiente con la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado de hipercoagulación subyacente, y la perfusión de CCP puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquier factor dependiente de la vitamina K, se deberá utilizar un producto de factor de coagulación específico cuando se dispone de él.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deben seguirse las pautas medicas estándares para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Las medidas de eliminación/inactivación viral con solvente/detergente se consideran eficaces para los virus envueltos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC. Sin embargo, pueden tener un valor limitado para virus no envueltos, como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes, como en la anemia hemolítica. Se recomienda que cada vez que se administre CCP a un paciente se deje constancia del lote administrado. Además, se aconseja la vacunación (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban CCP derivado de plasma humano.

El tratamiento con productos derivados del plasma que contienen factores de coagulación II, VII, IX, y X se ha asociado a trombosis. Por tanto, en pacientes que son tratados con CCP existe un riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada (CID), sobre todo cuando se administran dosis repetidas. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, es recomendable llevar a cabo una estrecha monitorización cuando se administre CCP en pacientes con historia de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad hepática, pacientes peri o postoperatorios, neonatos, así como pacientes con riesgo de evento tromboembólico o de CID. En cada una de esas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de complicaciones.

No se dispone de ningún dato acerca del uso de CCP en caso de hemorragia perinatal por déficit de vitamina K en el neonato. No se ha establecido la seguridad del empleo de CCP ni en mujeres embarazadas ni durante el periodo de lactancia. En estos escenarios, el CCP solo debe usarse si está claramente indicado(182).

1.4.5.b Efectos adversos

En los estudios realizados hasta la comercialización(206)(207)(208), los efectos adversos más frecuentes y graves fueron la CID y el riesgo de transmisión de agentes virales, en especial de parvovirus B19 y hepatitis(182). Otras reacciones adversas, enumeradas en orden decreciente de gravedad, fueron:

- **Patologías del sistema inmune:** la terapia de sustitución puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del CCP. Esta condición se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente. Por otra parte, en los estudios clínicos no se observaron reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, pero no puede descartarse su aparición.

- **Trastornos vasculares:** episodios tromboembólicos después de la administración de CCP.
- **Trastornos del sistema nervioso:** cefaleas.
- **Alteraciones analíticas:** aumento transitorio de las transaminasas hepáticas.

1.4.6 ENSAYOS CLÍNICOS

Los CCP han demostrado ser seguros y eficaces en la corrección rápida del INR en pacientes anticoagulados (Tabla 18).

Tabla 18. Ensayos clínicos

Estudio	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<i>Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage</i> (Boulis NM, et al. (1999))(209)	Comparar el uso de PFC frente al uso de concentrado de complejo de factor IX en la corrección rápida de la anticoagulación por warfarina.	De un total de 13 pacientes, 8 recibieron PFC y 5 PFC junto con concentrado de complejo de factor IX. El nivel de corrección de INR y el tiempo hasta corrección fueron superiores en el grupo tratado con concentrado de complejo de factor IX.	El uso de concentrado de complejo de factor IX acelera la corrección de la anticoagulación por warfarina en un escenario de hemorragia intracraneal.
<i>Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation</i> (Lubetsky A, et al. (2004))(206)	Determinar la eficacia y seguridad del CCP en la reversión de la anticoagulación.	Diez pacientes con hemorragia severa y 10 pacientes quirúrgicos recibieron una dosis de CCP de 26,1 UI/kg. El INR se corrigió en los 10 minutos posteriores a la administración de CCP, disminuyendo de 6,1 a 1,5. La respuesta clínica fue buena en la mayoría de los pacientes (85%) y moderada en el resto.	El CCP es efectivo cuando se requiere una reversión rápida de la anticoagulación.

Estudio	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<i>Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation (Riess HB, et al. (2007))(207)</i>	Demostrar que el CCP, dosificado de forma individualizada, corrige el INR de forma eficaz en pacientes anticoagulados con complicaciones hemorrágicas o que van a ser sometidos a procedimientos invasivos.	Se incluyeron 60 pacientes que recibieron una dosis de 41,1 UI/kg. Del total de pacientes, 56 fueron aptos para el análisis de resultados, de los que 52 (93%) alcanzaron INR inferior a 1,4 en la primera hora tras la administración. Tres pacientes presentaron reacciones adversas leves, aunque no se observaron efectos adversos de carácter trombótico.	El CCP es eficaz y seguro en la corrección del INR en pacientes con déficit adquirido de factores de la coagulación dependientes de vitamina K.
<i>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 (Sarode R, et al. (2013))(210)</i>	Comparar el CCP frente al PFC en la reversión urgente de la anticoagulación por AVK en pacientes con hemorragia masiva.	Se incluyeron 202 pacientes no quirúrgicos con INR inicial 3,9 (1,8-20,0) en el grupo de CCP y 3,6 (1,9-38,9) en el grupo de PFC. El CCP fue no inferior al PFC en lograr efectividad hemostática (72,4% vs 65,4%), y superior a PFC en corrección rápida del INR a $\leq 1,3$ (62,2% vs 9,6%).	El CCP fue una alternativa a PFC efectiva para la reversión urgente de AVK en pacientes con sangrado mayor. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos.

Estudio	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<i>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, randomize trial</i> (Goldstein JN, et al. (2015))(211)	Comparar la eficacia y seguridad del CCP frente al PFC en la reversión de AVK en pacientes candidatos a cirugía urgente.	Se incluyeron 181 pacientes a los que se administró vitamina K junto con una dosis única de CCP o de PFC. El CCP fue superior al PFC tanto en alcanzar efectividad hemostática (90% vs 75%) como en corrección rápida de INR a $\leq 1,3$ (55% vs 10%).	El CCP demostró no inferioridad y superioridad frente a PFC tanto en alcanzar efectividad hemostática como en la corrección rápida del INR. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos.
<i>An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total®, in anticoagulant reversal</i> (Altorjay A, et al. (2015))(212)	Evaluar la eficacia y seguridad del CCP.	Se incluyeron 61 pacientes, con hemorragia o candidatos a cirugía urgente, de los que se analizaron 59. El 100% alcanzaron INR $\leq 1,3$. Tres pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.	El CCP normaliza el INR de forma rápida en pacientes con AVK.
<i>Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomized trial</i> (Steiner T, et al. (2016))(213)	Evaluar la eficacia y seguridad del PFC frente al CCP en pacientes con hemorragia intracraneal por AVK.	Se incluyeron 54 pacientes. El 9% de los pacientes del grupo de PFC alcanzaron INR $\leq 1,2$, frente al 67% de los del grupo de CCP. Seis pacientes presentaron un evento adverso en el grupo de PFC, frente a dos del grupo de CCP.	El CCP parece superior a PFC en tiempo hasta normalización de INR en pacientes con hemorragia intracraneal por AVK.

Estudio	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<i>Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate for rapid vitamin K antagonist reversal in Japanese patients presenting with major bleeding or requiring urgent surgical or invasive procedures: a prospective, open-label, single-arm phase 3b study</i> (Kushimoto S, et al. (2017))(214)	Evaluar la eficacia y seguridad del CCP.	Se incluyeron 11 pacientes con hemorragia o candidatos a cirugía urgente. Del total, el 81,8% alcanzaron INR \leq 1,3. Dos pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.	El CCP es una alternativa eficaz y segura para la reversión de AVK en pacientes con hemorragia mayor o necesidad de intervención quirúrgica urgente.

AVK: Antagonistas de la vitamina K; CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; INR: *International normalized ratio*; PFC: Plasma fresco congelado.

Junto con los ensayos clínicos publicados, varios estudios confirman la mayor eficacia de los CCP frente a la vitamina K o el PFC(215)(216)(217)(218)(219). La vitamina K y el PFC, aunque demuestran ser efectivos en revertir la anticoagulación, emplean un tiempo mucho mayor, que puede ser determinante en este tipo de pacientes. Además, el uso de PFC en cantidades terapéuticas aporta a los pacientes una sobrecarga de volumen que puede ser nociva, sobre todo en aquellos con cardiopatías.

No son muchos los estudios publicados sobre CCP con control activo, aleatorizados y con alto número de pacientes incluidos, por lo que es difícil establecer la eficacia comparativa. En consecuencia, el uso de CCP en práctica clínica habitual se basa, fundamentalmente, en opiniones de expertos y en estudios no aleatorizados. En una revisión sistemática publicada en 2015, los autores concluían que, dadas las limitaciones de los estudios que apoyan la administración de CCP, es necesario continuar investigando en este campo(220).

1.4.7 USO FUERA DE INDICACIÓN DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

El uso de CCP para la reversión urgente de la TAO con AVK está recogido en múltiples guías clínicas. Sin embargo, existe una experiencia cada vez mayor en el uso fuera de indicación de CCP. Entre los usos fuera de indicación que se han estudiado destacan el tratamiento de pacientes con sangrado activo, y sin TAO, y la corrección de episodios hemorrágicos agudos en pacientes en tratamiento con ACOD (221)(222).

1.4.8 ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN

El uso de CCP, debido a su eficacia y rapidez en corregir la hemostasis, se ha consolidado como opción preferente de tratamiento en pacientes con hemorragia severa. No obstante, aún existe controversia en cuando a la estrategia óptima de dosificación y administración en pacientes en tratamiento con AVK.

El algoritmo de dosificación de CCP recogido en su ficha técnica, para el tratamiento y la profilaxis perioperatoria de la hemorragia en pacientes que reciben AVK, se basa en el INR previo a la administración y en el INR diana. Dicho algoritmo proporciona las dosis aproximadas necesarias para conseguir normalizar el INR (inferior a 1,2 en una hora) a partir de distintos niveles iniciales de INR (tabla 15). Así, para un INR inicial 2-2,5, propone 22,5-32,5 UI/ kg, dosis que aumenta hasta más de 47,5 UI/kg en pacientes con INR inicial superior a 3,5.

Sin embargo, en lo últimos años ha habido un aumento en el número de publicaciones que analizan el uso de regímenes de dosis fijas, con dosis inferiores a las recomendadas en la ficha técnica. De hecho, desde 2017, el *American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants* incluye un algoritmo con dosis bajas de CCP para la reversión urgente de la anticoagulación por AVK (**Figura 27**)(223).

Entre los beneficios del uso de una estrategia de dosis fija en la administración de CCP, destacan:

- La protocolización; *per se* ya lleva implícita resultados beneficiosos.
- La minimización del riesgo tromboembólico; aunque el CCP ha demostrado ser un fármaco seguro.
- La reducción del tiempo hasta administración de CCP; al tratarse de un fármaco indicado en pacientes críticos.
- La disminución del gasto farmacéutico; el uso de una estrategia que mejore la relación coste-efectividad representa una oportunidad de contención del gasto dentro de los sistemas sanitarios.

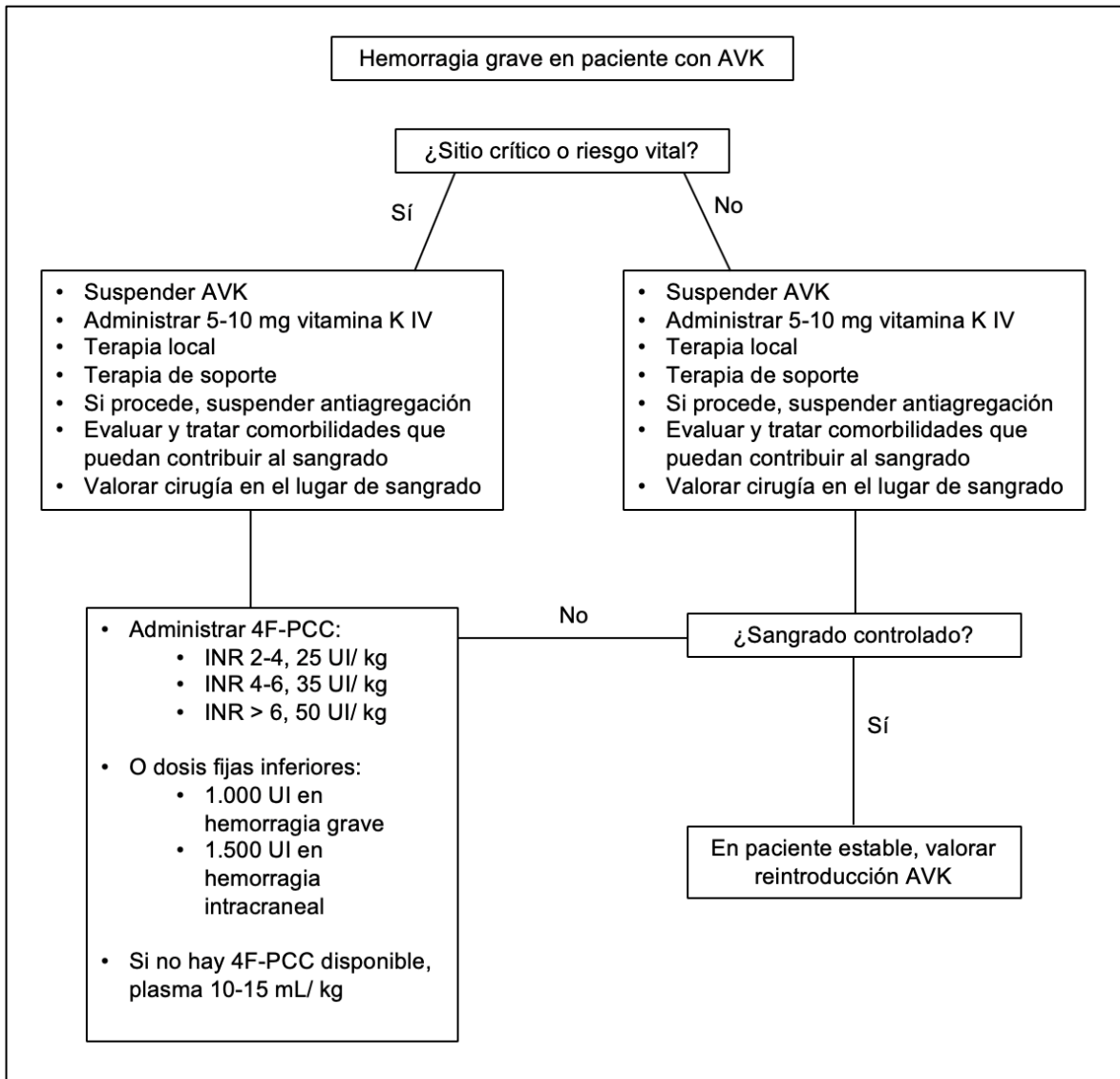


Figura 27. Algoritmo de reversión de la hemorragia grave en pacientes tratados con AVK. 4F-PCC: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; AVK: Fármacos antagonistas de vitamina K; INR: *International normalized ratio*. Adaptado de(223)

1.5 ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE LOS EPISODIOS DE SANGRADO

1.5.1 GENERALIDADES

El gasto global en medicamentos en el ámbito hospitalario ha experimentado un crecimiento sostenido en los últimos años. Esto se ha debido, especialmente, a las terapias dirigidas contra dianas moleculares en hematología y oncología, a las terapias biológicas en enfermedades autoinmunes, y a los nuevos tratamientos para enfermedades infecciosas (VIH y hepatitis C)(224). Por ello, es necesario implantar estrategias consensuadas dirigidas a obtener los resultados en salud deseados a un coste que garantice la calidad, sostenibilidad, equidad y cobertura de la atención sanitaria pública(225)(226).

Entre los factores que han contribuido al aumento del gasto en medicamentos, destaca el coste elevado de los nuevos fármacos que acceden al mercado, especialmente los hematológicos y los oncológicos(227)(228). La evaluación farmacoeconómica de estos fármacos, en términos de resultados en salud (eficacia y seguridad) y de coste, constituye una herramienta fundamental para seleccionar las alternativas más eficientes, ayudar a la toma de decisiones, e implantar estrategias, tanto clínicas como económicas(229).

La farmacoeconomía se define como la descripción y el análisis de los costes de la terapia farmacológica aplicados a los sistemas de salud y a la sociedad(230). El término farmacoeconomía se utiliza como sinónimo de evaluación económica de medicamentos y se engloba dentro de una disciplina más amplia: la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. Esta disciplina busca seleccionar aquellas opciones con un impacto sanitario más positivo en términos de eficacia, seguridad y coste(231).

El objetivo de una evaluación farmacoeconómica es maximizar los beneficios del uso de los recursos comunes. Para ello, es necesario seleccionar adecuadamente los medicamentos, por lo que hay que considerar todas las consecuencias de cada elección, lo que incluye, fundamentalmente, eficacia, seguridad, conveniencia y coste. El aspecto económico en sanidad es vital porque el gasto en medicamentos cada vez es mayor y hay que hacer un uso más eficiente de los recursos.

Es importante conocer la metodología de las evaluaciones económicas para poder incorporarlas correctamente a las decisiones clínicas. Las evaluaciones económicas

pueden ser parciales o completas. Se consideran parciales cuando analizan solo una alternativa o cuando valoran solo los efectos sobre los recursos o los efectos sobre la salud. Mientras que una evaluación completa tiene que cumplir, además, dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos como los efectos sobre la salud(232). La **Tabla 19** recoge los cuatro tipos de evaluaciones económicas completas.

Tabla 19. Tipos de evaluaciones económicas completas (estudios farmacoeconómicos).
Adaptado de(232)

Estudio farmacoeconómico	Valoración efectos sobre la salud	Valoración efectos sobre los recursos
Minimización de costes	Alternativas con igual efecto sobre la salud	Unidades monetarias
Coste-efectividad	Unidades de efectividad	Unidades monetarias
Coste-utilidad	Unidades de efectividad ajustadas por calidad de vida	Unidades monetarias
Coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias

1.5.2 TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Las evaluaciones económicas completas pueden ser de cuatro tipos: análisis de minimización de costes, análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad, o análisis de coste-beneficio.

a) Análisis de minimización de costes

En esta evaluación económica se comparan dos o más opciones con mismo efecto sobre la salud; misma eficacia, efectividad, riesgos y efectos secundarios. El objetivo es comparar los costes y elegir la alternativa más económica.

Se considera una evaluación económica completa porque los efectos sobre la salud se han valorado, se ha visto que son iguales y, por ello, la decisión se centra en la comparación de los costes.

b) Análisis de coste-efectividad

Esta evaluación económica compara los efectos sobre la salud y sobre los recursos de dos o más opciones. Los efectos sobre los recursos se evalúan en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades naturales de efectividad, que dependen de los parámetros evaluados. En las diferentes alternativas, los efectos de los tratamientos

deben medirse en la misma unidad de efectividad (p.e. supervivencia, porcentaje de respuesta).

c) Análisis de coste-utilidad

Este tipo de análisis difiere del anterior en que la efectividad se ajusta por la calidad de vida. Por lo tanto, se comparan varias alternativas, los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias, y los efectos sobre la salud se ajustan por la calidad de vida. La unidad utilizada con más frecuencia para valorar los efectos sobre la salud son los años de vida ajustados por calidad de vida.

d) Análisis de coste-beneficio

En este tipo de evaluación económica completa, se valoran en unidades monetarias tanto los efectos sobre la salud, como los efectos sobre los recursos. El método más frecuente para valorar en unidades monetarias los efectos sobre la salud es la “disponibilidad a pagar”¹³.

1.5.3 EVALUACIÓN DE COSTE EN LA REVERSIÓN DE LOS SANGRADOS

▪ Evaluación de coste

Entre las patologías que cursan con sangrado, la más conocida es la hemofilia A. Esta patología supone una importante carga económica para el sistema sanitario. De cara al establecimiento de políticas sanitarias, resulta importante disponer de información sobre el coste anual que conlleva el manejo de estos pacientes. Por ello, Romero Garrido JA, et al. (2013), realizaron, por primera vez en España, un estudio de los costes del desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A, obteniendo como resultado un coste medio anual por paciente de 426.989 €(233).

En esta línea, Jiménez Yuste V, et al. (2018), plantearon un estudio donde estimaron el coste medio anual de un paciente con hemofilia A e inhibidores. Mediante un modelo económico realizado, donde incluyeron rFVIIa y aPCC, estimaron el coste medio anual de estos pacientes en 430.227 €(234).

¹³ Disponibilidad a pagar: valora la vida y la salud en base a la cantidad de dinero que los individuos están dispuestos a pagar por una mejora cierta o probable de la salud, o alternativamente, por la cantidad de dinero que los individuos exigirían para aceptar un estado de salud peor.

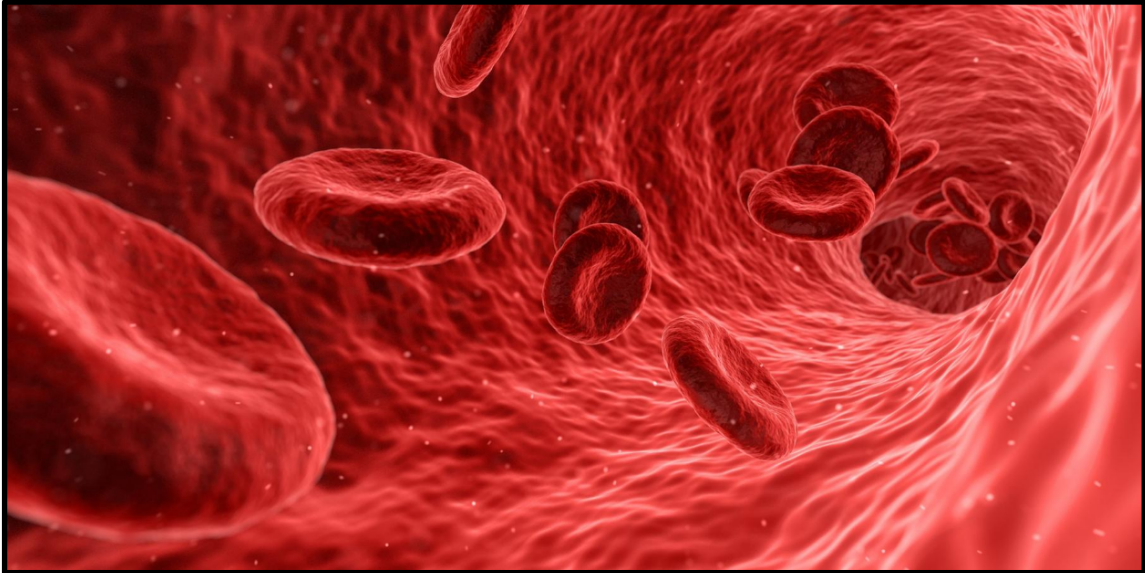
Por otra parte, en un análisis farmacoeconómico reciente de Najafzadeh P et al. (2019), en pacientes con hemofilia A adquirida, los autores obtuvieron un coste de 1.778 \$ por 6 días de tratamiento con aPCC, y de 13.925 \$ por 6 días de tratamiento con rFVIIa(235).

Este alto impacto económico que suponen muchas patologías que cursan con sangrado, hace necesario el desarrollo de estrategias que mejoren la eficiencia del uso de los medicamentos indicados en su manejo.

- **Estrategias para mejorar la eficiencia**

Las estrategias para mejorar la eficiencia en el uso de medicamentos buscan optimizar los resultados clínicos, o reducir los costes. Es decir, modificar los parámetros que afectan a la relación coste-efectividad incremental. Las estrategias que tienen mayor impacto sobre la eficiencia, frente a las dirigidas al control de costes, son las enfocadas en mejorar los resultados terapéuticos clínicos(236). Según un informe de la OMS, la optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes puede mejorar la atención sanitaria más que la incorporación de nuevas alternativas de alto coste, por su impacto tanto en mejorar los resultados en salud, como en reducir áreas de ineficiencia (mala adherencia, dosis no individualizadas o usos fuera de indicación con escasa evidencia científica)(237). Otra oportunidad para alcanzar los resultados en salud a un menor coste son los equivalentes terapéuticos. Se consideran equivalentes terapéuticos aquellos fármacos disponibles evaluados para un problema concreto de salud, que no presentan diferencias significativas ni en eficacia, ni en seguridad(236).

Las guías clínicas recomiendan el uso de CCP para una reversión rápida del sangrado en pacientes en tratamiento con AVK. Si bien la eficacia y seguridad del CCP pudieran estar bien establecidas, aún no está claramente definida la estrategia óptima de dosificación. Mientras que en la ficha técnica se recomiendan dosis individualizadas, otros autores apoyan el empleo de estrategias de dosis fijas. La dosificación de CCP basada en protocolos de dosis fijas, a eficacia y seguridad comparables, puede representar una oportunidad de alcanzar resultados en salud de forma más eficiente.



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La hemostasia comprende un conjunto de mecanismos que mantienen la integridad de los vasos sanguíneos para evitar la pérdida de sangre, generando un tapón hemostático tras una lesión vascular(238). La sangre es un tejido líquido formado por plasma sanguíneo y células, cuya fluidez óptima es esencial para el correcto funcionamiento del sistema circulatorio(3).

Para que la circulación de la sangre, dentro del sistema vascular, pueda mantener las funciones del sistema circulatorio, es necesario, además de la integridad de la pared vascular, el mantenimiento de un equilibrio dinámico entre factores anticoagulantes y factores coagulantes. El desajuste de los factores que regulan este equilibrio, da lugar a alteraciones en la fluidez del tejido sanguíneo, que pueden ocasionar efectos hemorrágicos, en el caso de predominio de factores anticoagulantes, o efectos trombóticos, en el caso de predominio de factores que favorezcan la coagulación. El resultado de ambas situaciones puede ocasionar efectos clínicos que comprometen la vida de los pacientes.

El predominio de los factores anticoagulantes, así como la rotura traumática de alguno de los vasos que conducen el flujo sanguíneo, ocasionan la pérdida de sangre dando lugar a situaciones de emergencia, en la que los pacientes tienen que acudir a las Unidades de Urgencias de los Hospitales. Por otra parte, el predominio de factores que favorecen la coagulación sanguínea, puede ocasionar episodios trombóticos, cuyo tratamiento farmacológico, a través de la administración de anticoagulantes orales, también puede ocasionar episodios hemorrágicos debidos a desajustes de la terapia anticoagulante oral de estos pacientes.

Como consecuencia de las situaciones descritas en el párrafo anterior, es frecuente la llegada, a las Unidades y Servicios de Urgencias de los Hospitales, de pacientes con episodios hemorrágicos graves que requieren una actuación rápida. La emergencia que requieren los pacientes que acuden en esta situación a los centros hospitalarios, requiere un control rápido sobre la coagulación para evitar la pérdida masiva de sangre, que pueda poner en peligro la salud e incluso la vida de estas personas.

Uno de los medicamentos más empleados en el control de estas situaciones críticas, ha sido el concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP), cuya administración aporta factores dependientes de vitamina K, que constituyen el complejo protrombínico. Este medicamento actúa reforzando los mecanismos de la coagulación, cuyo efecto final es impedir la salida de sangre del sistema circulatorio, estabilizando hemodinámicamente al paciente.

La utilización de este fármaco, en estas situaciones, ha mostrado eficacia clínica. Sin embargo, su empleo en los Servicios de Urgencias de los Hospitales, a veces justificado por la urgencia de la situación a la hora de atender al paciente, ha sido mayoritariamente de forma empírica, fuera de ficha técnica, y a dosis inciertas.

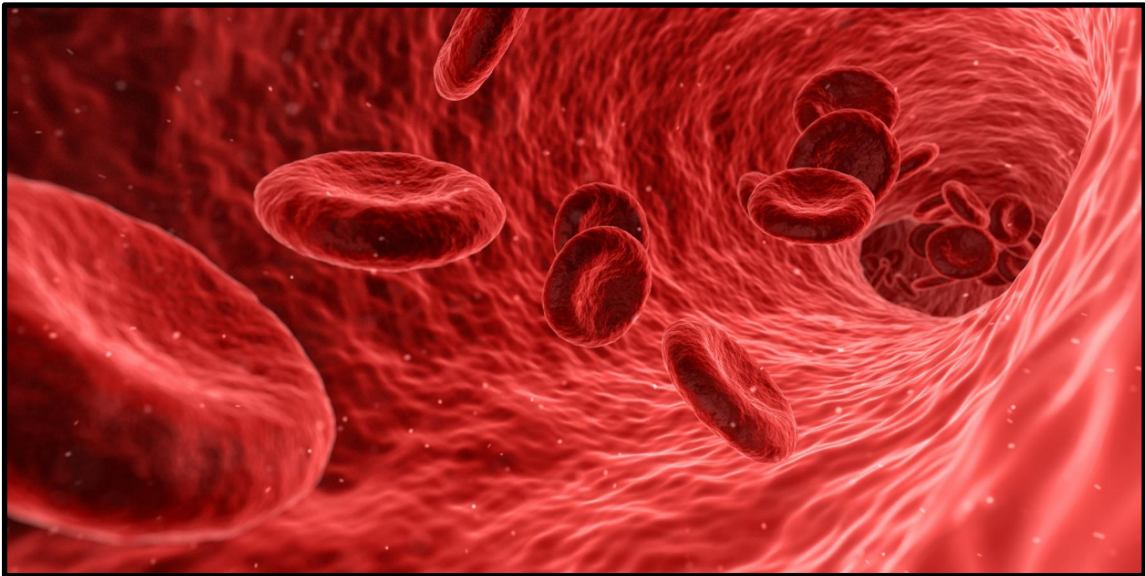
La publicación de estudios sobre la utilización del CCP ha sido escasa, existiendo divergencia entre los trabajos existentes debido al escaso número de pacientes incluidos, así como a la falta de homogeneidad en los pacientes tratados. Por otra parte, existen pocos estudios en la práctica clínica habitual, que permitan evaluar la administración de este medicamento en situaciones de emergencia en las Unidades de Urgencias de los Hospitales, y que realicen una evaluación *a posteriori* de la modificación de los parámetros analíticos utilizados desde el punto de vista del control de la hemostasia.

Por otra parte, el coste de los medicamentos que contienen CCP es muy elevado, principalmente por ser un medicamento hemoderivado, obtenido de plasma humano, que requiere procesos industriales que garanticen su seguridad. En este sentido, el coste que puede suponer para un hospital de tercer nivel, como el Hospital Universitario La Paz, la utilización de este medicamento para tratar un elevado número de pacientes, es considerablemente alto. A pesar del elevado coste que supone la utilización de estos medicamentos, existen pocos estudios que evalúen el coste de estos tratamientos en las Unidades de Urgencias.

Por todo lo expuesto, parece lógico pensar, que la realización de estudios que permitan identificar las características de los pacientes a los cuales se les administra CCP en las Unidades de Urgencias, así como el análisis de los efectos de la administración de este medicamento en la corrección de los parámetros hematológicos, en función de las dosis y pautas utilizadas, además de las características de los pacientes, pueda contribuir a racionalizar la utilización del CCP en pacientes de los Servicios de Urgencias, en aras a conseguir un efecto más optimizado en la utilización de este medicamento. Por otra parte, la determinación del coste económico de estos tratamientos en situaciones de urgencia, puede contribuir a mejorar la eficiencia de estos tratamientos en la práctica clínica habitual.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar y evaluar la administración de Concentrado de Complejo Protrombínico en una Unidad de Urgencias de un hospital de tercer nivel asistencial. Para abordar este objetivo global, nos hemos planteado los siguientes objetivos secundarios:

1. Estudiar las características de los pacientes, a los cuales se les administra concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP).
2. Identificar y analizar los factores que hayan influido en la administración de CCP en pacientes con episodios hemorrágicos, o necesidad de procedimiento invasivo urgente.
3. Evaluar la efectividad de la administración del CCP mediante el análisis de la variación de los parámetros hematológicos analíticos que se ven influidos por los episodios de hemorragia, o estados de anticoagulación.
4. Evaluar la seguridad de la administración del CCP en pacientes con episodio de sangrado, o necesidad de procedimiento invasivo urgente.
5. Analizar el coste económico de los tratamientos con CCP en pacientes tratados en los Servicios de Urgencias hospitalarias.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El presente trabajo constituye un estudio postautorización observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario La Paz.

Este estudio fue autorizado y clasificado como estudio observacional postautorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según lo establecido en la Orden SAS/3470/ 2009 del 16 de diciembre(239) (**Anexo I**). Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz (**Anexo II**) y contó con la conformidad de la Dirección del Centro (**Anexo III**).

Durante su desarrollo, se garantizó la confidencialidad de los datos y el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En el estudio se incluyeron pacientes adultos anticoagulados o con inestabilidad hemodinámica a los que se les había administrado al menos una dosis de concentrado de complejo protrombínico (CCP) en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz (HULP) durante el periodo de estudio.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del HULP.
- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes a los que se les administró al menos una dosis de CCP bien por sangrado activo, o bien por necesidad de un procedimiento que precisara reversión de la anticoagulación.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que se excluyeron fueron aquellos con alguno de los siguientes criterios:

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con coagulopatías congénitas.

3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados del total de pacientes a los cuales se les había administrado CCP en el Hospital Universitario La Paz durante el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y marzo de 2017. Al tratarse de una cohorte abierta, los individuos fueron reclutados a lo largo de dicho periodo.

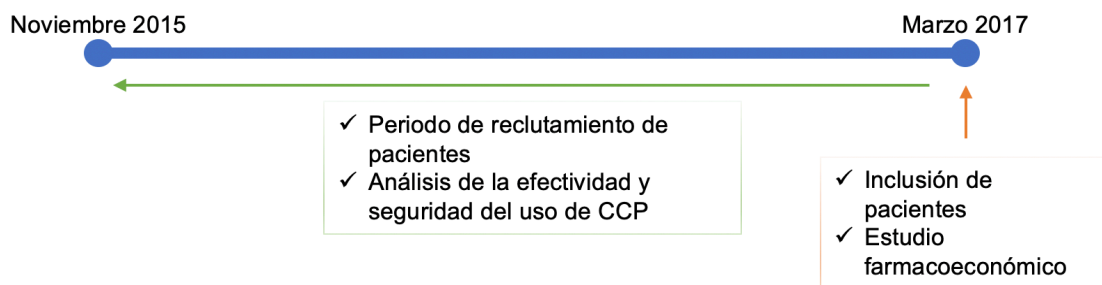


Figura 28. Cronograma del estudio. CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado.

La **Figura 28** muestra el periodo de reclutamiento de pacientes para la evaluación del uso de CCP, que se incluyeron en el estudio y se analizaron de forma retrospectiva.

Durante el periodo de estudio, el único CCP disponible en el hospital era Octaplex®. Este medicamento está formado por los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), presentando una concentración de factor IX de 25 UI/mL. La concentración de los otros constituyentes, según la ficha técnica(182), es la siguiente: factor II: 11-38 UI/mL; factor VII: 9-24 UI/mL; factor X: 18-30 UI/mL; proteína C: 7-31 UI/mL; proteína S: 7-32 UI/mL.

Los pacientes se seleccionaron a partir del registro de dispensaciones individualizadas de CCP del módulo de hemofilia de la aplicación informática de Gestión clínico-económica (Farmatools®) del Servicio de Farmacia Hospitalaria. El mantenimiento de este registro es resultado de una colaboración estrecha entre los facultativos del Servicio de Urgencias y los facultativos del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

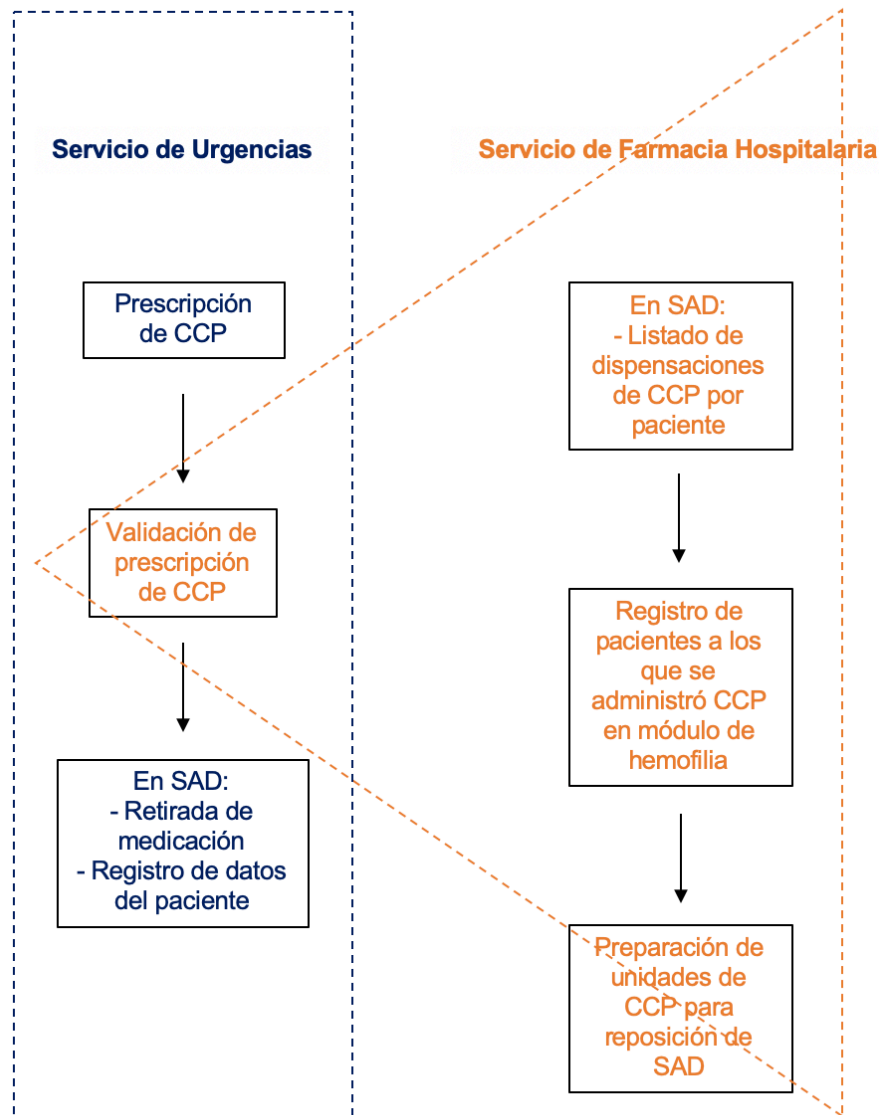


Figura 29. Flujo de datos de uso de CCP en Servicios de Urgencias y de Farmacia Hospitalaria. CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; SAD: Sistema automatizado de dispensación.

La **Figura 29** muestra la coordinación entre los Servicios de Urgencias y de Farmacia Hospitalaria, con el fin de garantizar una correcta utilización de CCP y el registro de los datos de su uso. Una vez confirmada la necesidad de CCP por el médico y farmacéutico responsables, los viales son retirados del sistema automatizado de dispensación (SAD) donde, de forma previa a la retirada de la medicación, es requisito identificar al paciente. En un segundo paso, la información recogida en el SAD es registrada en el módulo de hemofilia de la aplicación informática de Gestión clínico-económica (Farmatools®) del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

A cada paciente incluido en el estudio se le habían realizado un mínimo de dos controles analíticos, que incluían hemograma y coagulación, uno antes de la administración de

CCP, y un segundo en las primeras 24 horas. Asimismo, se realizó un seguimiento de tres meses a cada paciente para identificar posibles eventos tromboembólicos relacionados con la administración de CCP. El cronograma de recogida de datos analíticos y de seguimiento clínico por paciente se muestra en la **Figura 30**.

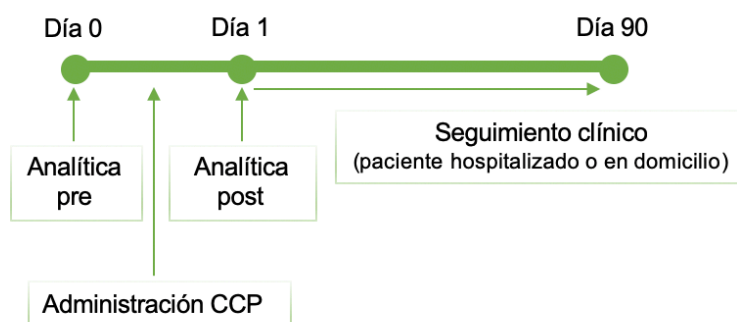


Figura 30. Cronograma por paciente. CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado.

3.4. CRITERIOS DE REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

El aumento de escenarios en los que hay una indicación de anticoagulación y el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes hace necesario la existencia de protocolos que permitan homogeneizar la actuación en las situaciones en que se precise revertir el efecto de los fármacos anticoagulantes.

- **PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ(240)¹⁴**

El protocolo utilizado en el Servicio de Urgencias del hospital comprende los siguientes apartados:

a) DEFINICIONES

- **Antagonistas de vitamina K (AVK):** fármacos anticoagulantes tradicionales que antagonizan la acción de la vitamina K en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.
- **Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD):** fármacos cuyo efecto anticoagulante se ejerce mediante la inhibición de algún factor de la coagulación:
 - Inhiben el factor Xa: apixabán, rivaroxabán y edoxabán.
 - Inhibe la trombina (factor IIa): dabigatrán.
- **Concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP):** preparados purificados a partir del plasma, que contienen los factores de la coagulación

¹⁴ Protocolo vigente durante el periodo de estudio.

dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), además de las proteínas C y S. Su efecto se alcanza a los 10 minutos de la administración, de forma más rápida que el plasma fresco congelado o la vitamina K. Sin embargo, el efecto es transitorio (6-8 horas), por lo que es necesario administrar concomitantemente vitamina K, cuyo efecto se consigue a las 4-6 horas.

- **Sangrado menor:** sangrado clase I, que no produce inestabilidad hemodinámica, ni precisa transfusión de hemoderivados (Tabla 20).
- **Sangrado mayor:** sangrado clase II-IV, que ocasiona inestabilidad hemodinámica y/o requiere transfusión de hemoderivados (Tabla 20).

Tabla 20. Clasificación de las hemorragias según su gravedad(241)

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Volumen perdido	<15%	15-30%	30-40%	>40%
Frecuencia cardiaca (lpm)	<100	100-120	120-140	>140
Relleno capilar	Normal	Retardado	Retardado	Retardado
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-35	>35
Pulso	Normal o aumentado	Disminuido	Disminuido	Débil
Nivel de conciencia	Ansioso	Ansioso	Confuso	Confuso

b) CAUSAS DE REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

- **Rango supratrapéutico:** el paciente no tiene ningún evento hemorrágico, pero el valor de INR se encuentra por encima del rango deseado.
- **Sangrado activo:** el paciente acude por un evento hemorrágico, ya sea menor o mayor.
- **Necesidad de reversión sin sangrado activo:** el paciente acude por otro motivo, pero se requiere reversión del efecto anticoagulante (procedimiento invasivo o cirugía urgente).

c) REVERSIÓN DE AVK POR RANGO SUPRATERAPÉUTICO

- **INR <4,5:** omitir una dosis y continuar con la pauta previa.
- **INR 4,5-9,0:** omitir 2 dosis y derivar a “Consultas de Anticoagulación” para monitorización. Si existe alto riesgo de sangrado (sangrado previo, ictus, IRC¹⁵, anemia, HTA¹⁶), administrar 1-2,5 mg de vitamina K vía oral.
- **INR >9,0:** suspender AVK y administrar 1-2,5 mg de vitamina K vía oral. Repetir INR y actuar según valor. Reiniciar posteriormente AVK.

¹⁵ IRC: Insuficiencia renal crónica

¹⁶ HTA: Hipertensión arterial

d) REVERSIÓN DE AVK Y ACOD POR SANGRADO ACTIVO O PROCEDIMIENTO QUE PRECISE REVERSIÓN

El algoritmo de reversión de AVK y ACOD por sangrado activo o procedimiento que precise reversión se recoge en la Figura 31.

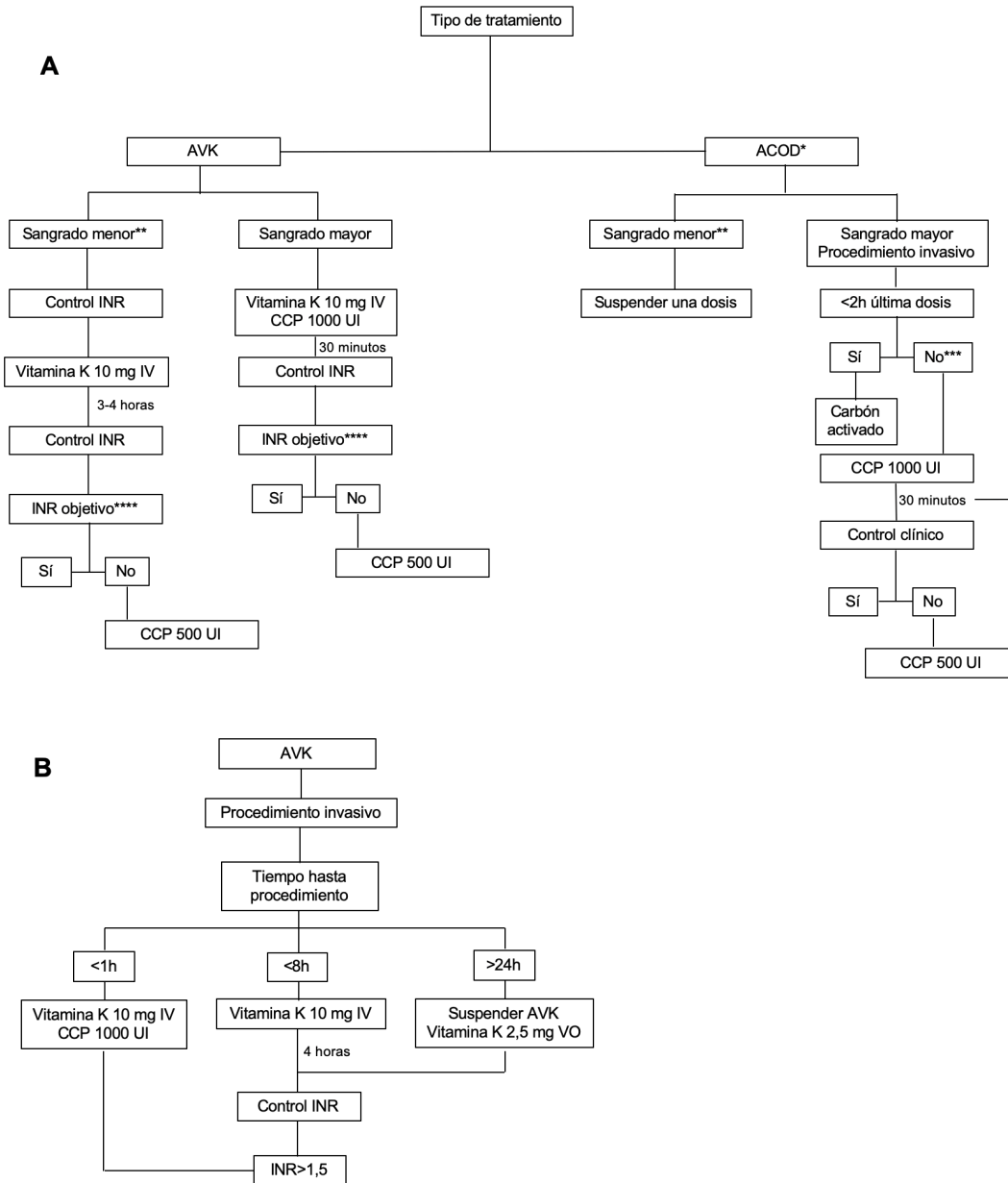


Figura 31. A: Algoritmo de reversión de AVK y ACOD por sangrado activo y algoritmo de reversión de ACOD por procedimiento invasivo; B: Algoritmo de reversión de AVK por procedimiento invasivo. *Si paciente en tratamiento con dabigatrán y necesidad de reversión, valorar idarucizumab; **Evaluar beneficio/riesgo de la reversión de la coagulación frente al control del sangrado con otras medidas (p.e. compresión); ***Si dabigatrán, valorar hemodiálisis; ****Objetivo INR: en sangrado intracraneal <1; en sangrado digestivo <1,2; en intervención urgente <1,4. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de vitamina K; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; INR: *International normalized ratio*.

En el tratamiento de pacientes con sangrado activo, y sin anticoagulación farmacológica, donde la dosificación de CCP no está incluida en el algoritmo, se utilizó la misma estrategia de dosis fijas que para los pacientes en tratamiento con AVK o ACOD. Las dosis adicionales en estos pacientes fueron valoradas en función del control clínico.

3.5. EVALUACIÓN DEL USO DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

Para evaluar la efectividad y seguridad del uso de CCP se recogieron diferentes parámetros, tanto de carácter general y clínico, como los relacionados con el uso de CCP.

3.5.1. PARÁMETROS GENERALES

Las variables de tipo general recogidas en el estudio fueron fundamentalmente variables sociodemográficas, antropométricas y clínicas. Estas variables se utilizaron para la caracterización de nuestra población de estudio, y, además, sirvieron para evaluar su influencia en el éxito o fracaso del tratamiento con CCP.

- Variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes:

- Edad
- Sexo
- Peso

- Variables clínicas:

- Tratamiento anticoagulante previo a la administración de CCP:
 - Antagonistas de vitamina K: acenocumarol, warfarina.
 - Anticoagulantes orales de acción directa: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán.
 - Ningún tratamiento anticoagulante.
- Motivo de administración de CCP:
 - Hemorragia: intracraneal, digestiva u otro tipo de hemorragia.
 - Intervención quirúrgica o procedimiento invasivo.

3.5.2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

Para la caracterización de nuestra población y para poder evaluar la efectividad del tratamiento con CCP, se recogieron variables asociadas al tratamiento y variables analíticas.

- **Variables asociadas al tratamiento:**

- Dosis de CCP administrada (UI).
- Dosis de CCP administrada (UI/kg).
- Administración de vitamina K durante el episodio estudiado.
- Transfusión de sangre, o alguno de sus componentes, durante el episodio estudiado.

- **Variables analíticas:**

▪ **International normalized ratio (INR)**

Estandariza los cambios obtenidos en el tiempo de protrombina, que mide el tiempo que tarda el plasma en coagular tras la adición de factor tisular. Es sensible a los factores de la coagulación II, V, VII y X, y al fibrinógeno, evaluando las vías extrínseca y común de la coagulación(242).

$$\text{INR} = (\text{tiempo de protrombina paciente} / \text{tiempo de protrombina control})^{1.5}$$

▪ **Ratio del tiempo de cefalina (aPTT)**

El tiempo de cefalina mide el tiempo que tarda en coagular el plasma tras la adición de un fosfolípido, un activador y calcio. Es sensible a los factores de las vías intrínseca (VIII, IX, XI y XII) y común (X y II) de la coagulación(242).

$$\text{Ratio de aPTT} = \text{tiempo de cefalina paciente} / \text{tiempo de cefalina control}$$

▪ **Actividad de protrombina (%)**

Tiempo de protrombina expresado en relación a un valor de referencia. Al igual que el INR, es sensible a los factores de la coagulación II, V, VII y X, y al fibrinógeno, evaluando las vías extrínseca y común de la coagulación(242).

▪ **Hemoglobina (g/dL)**

Hemoproteína de la sangre responsable del transporte de oxígeno a los tejidos. En una hemorragia masiva, las prioridades son restaurar el volumen sanguíneo circulante y la concentración de hemoglobina(243).

▪ **Hematocrito (%)**

Medida de la proporción de la sangre formada por glóbulos rojos. En una hemorragia masiva se recomienda la administración precoz de glóbulos rojos o sangre total. Una unidad de sangre de 500 mL contiene un 40% de hematocrito, mientras que una unidad de glóbulos rojos de 300 mL contiene un 70%, siendo ambas opciones válidas para mejorar el transporte de oxígeno(243).

Todas estas variables analíticas se midieron de forma previa a la administración de CCP y en las primeras 24 horas tras su uso.

3.5.3. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

La efectividad del uso de CCP se midió por cuantificación del porcentaje de pacientes que lograron respuesta terapéutica tras la administración del mismo. Se consideró respuesta terapéutica la corrección de INR a valores inferiores o iguales a 1,5¹⁷.

- **VARIABLES DE EFECTIVIDAD:**

- Porcentaje de pacientes que tras la administración de CCP alcanzaron corrección de INR. La corrección de INR se definió como $INR \leq 1,5$ en el primer valor de INR obtenido tras la administración de CCP.
- Porcentaje de pacientes que tras la administración de CCP alcanzaron corrección de la ratio de aPTT. La corrección de la ratio de aPTT se definió como ratio de aPTT $\leq 1,2$ ¹⁸ en el primer valor de la ratio de aPTT obtenido tras la administración de CCP.
- Porcentaje de pacientes que tras la administración de CCP alcanzaron corrección de la actividad de protrombina. La corrección de la actividad de protrombina se definió como actividad de protrombina $\geq 70\%$ ¹⁹ en el primer valor de actividad de protrombina obtenido tras la administración de CCP.
- Efectividad hemostática, expresada como porcentaje de pacientes cuyos niveles de hemoglobina y hematocrito descendieron menos de un 20% en las primeras 24 horas tras la administración de CCP.

3.5.4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

La seguridad del uso de CCP se midió por cuantificación del porcentaje de pacientes que presentaron algún evento tromboembólico tras la administración del medicamento.

- **VARIABLES DE SEGURIDAD:**

- Porcentaje de pacientes que tras la administración de CCP presentaron algún evento tromboembólico durante los 3 meses de seguimiento.
- Número de *exitus* durante el episodio estudiado relacionados con la administración de CCP.

¹⁷ Distintas guías clínicas recogen un $INR \leq 1,5$ como variable subrogada de reversión de la anticoagulación(244)(245).

¹⁸ Valores de referencia de la ratio de aPTT: 0,8-1,2.

¹⁹ Valores de referencia de la actividad de protrombina: 70-120%.

3.6. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

El estudio farmacoeconómico se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Fueron analizados únicamente los costes directos derivados del tratamiento farmacológico en función de la estrategia de dosificación.

3.6.1. EVALUACIÓN DE LOS RECURSOS SANITARIOS UTILIZADOS

Para poder cuantificar los costes de las opciones comparadas (dosificación según ficha técnica y dosificación por dosis fijas) se consideraron únicamente los costes directos derivados del tratamiento farmacológico.

- **Variables del análisis de costes:**

- Dosis, en UI, teóricas administradas según ficha técnica.
- Dosis, en UI, reales administradas según estrategia de dosificación por dosis fijas estudiada.
- Coste de adquisición del CCP. Se utilizó el PVL²⁰+IVA del medicamento, expresado en euros, a fecha 31 de julio del 2020.

3.6.2. ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES

El análisis de minimización de costes se plantea tras haber evaluado con éxito, en términos de seguridad y efectividad, la estrategia de dosificación por dosis fijas. El objetivo de este análisis es elegir la alternativa más económica entre dos estrategias seguras y efectivas de dosificación de CCP.

El cálculo de las UI administradas, siguiendo una estrategia de dosificación según ficha técnica, se obtuvo de forma teórica a partir de los datos de peso (kg) y de INR inicial de los pacientes incluidos en el estudio, y de las recomendaciones recogidas en la ficha técnica de Octaplex[®](182)(Tabla 21).

Tabla 21. Dosificación de CCP según ficha técnica. Adaptado de(182)

INR inicial	<2	2-2,5	2,5-3	3-3,5	>3,5
Dosis aproximada (UI CCP/kg peso corporal)	<22,5	22,5-32,5	32,5-40	40-47,5	>47,5
Dosis utilizada para análisis farmacoeconómico (UI CCP/kg peso corporal)	22,5	27,5	36,25	43,75	47,5

CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; INR: *International normalized ratio*.

²⁰ PVL: Precio de venta del laboratorio

El cálculo de las UI administradas, siguiendo una estrategia de dosificación por dosis fijas, se obtuvo a partir de los resultados del estudio mediante sumatorio del total de UI de CCP administradas a los pacientes incluidos.

3.7. OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE VARIABLES

Los datos del estudio se recogieron de diferentes aplicaciones y bases de datos, en función de su perfil clínico o económico.

Los datos sociodemográficos y antropométricos, variables clínicas y analíticas, variables de seguridad, y datos del tratamiento se recogieron a partir del módulo de hemofilia de la aplicación informática de Gestión clínico-económica (Farmatools®) del Servicio de Farmacia Hospitalaria y de los sistemas de historial médico electrónico del hospital y de la Comunidad de Madrid.

Los datos del coste de Octaplex® se obtuvieron del Catálogo de Medicamentos BOT Plus del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos aplicando las deducciones correspondientes al Real Decreto Ley 8/2010.

La recogida de variables se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado al efecto (**Figura 32**). El CRD fue individual por paciente e incluyó: datos sociodemográficos y antropométricos (edad, sexo y peso), variables clínicas (tratamiento crónico con anticoagulante oral y motivo de administración de CCP), variables analíticas (INR, ratio de aPTT, actividad de protrombina, hemoglobina y hematocrito) y datos del tratamiento (dosis administrada de CCP, tratamiento concomitante con vitamina K y necesidad de transfusión). La información recogida en los CRD se completó con las variables de seguridad (eventos tromboembólicos y evolución clínica).

**PRESCRIPCIÓN DISPENSACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE
CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO**

Edad		Sexo		Peso	
------	--	------	--	------	--

Fármaco anticoagulante:		<input type="checkbox"/> Acenocumarol/Warfarina
	<input type="checkbox"/> Dabigatran	Dosis/Pauta: _____
	<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	<input type="checkbox"/> Otro: _____
¿Quién inició el tratamiento anticoagulante?		
	<input type="checkbox"/> Neurología	
	<input type="checkbox"/> Otro: _____	
Fecha de inicio de tratamiento anticoagulante: _____		
Motivo para la reversión de la anticoagulación:		<input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva alta
	<input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva baja	
	<input type="checkbox"/> Hemorragia intracraneal	
	<input type="checkbox"/> Otro: _____	
Administración de CCP (Nombre comercial): _____		
Dosis administrada: _____	Administrada en _____ minutos	
Lote: _____	Caducidad: _____	
¿Ha presentado alguna reacción al fármaco? SI / NO		
Parámetros analíticos		
INR pre: _____	INR post: _____	
Ratio de cefalina pre: _____	Ratio de cefalina post: _____	
Hemoglobina pre: _____	Hemoglobina post: _____	
Actividad protrombina pre: _____	Actividad protrombina post: _____	
Otros		
¿Se administra vitamina K? SI/NO		Dosis: _____
¿Se transfunde? SI/NO		Componente/Cantidad: _____ / _____

Figura 32. Cuaderno de recogida de datos. CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado. INR: *International normalized ratio*.

Todos los valores se incluyeron en la base de datos del estudio elaborada en Excel® 2016, para su posterior procesamiento. El análisis de datos se encargó al Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico incluyó:

- **Análisis descriptivo de las variables**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas, analíticas y asociadas con el tratamiento.

Las variables categóricas se describieron a partir de frecuencias absolutas y porcentajes. La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante la media con su desviación estándar, mediana y valores máximo y mínimo.

- **Análisis comparativo de las variables**

Se estudió la relación entre las siguientes variables:

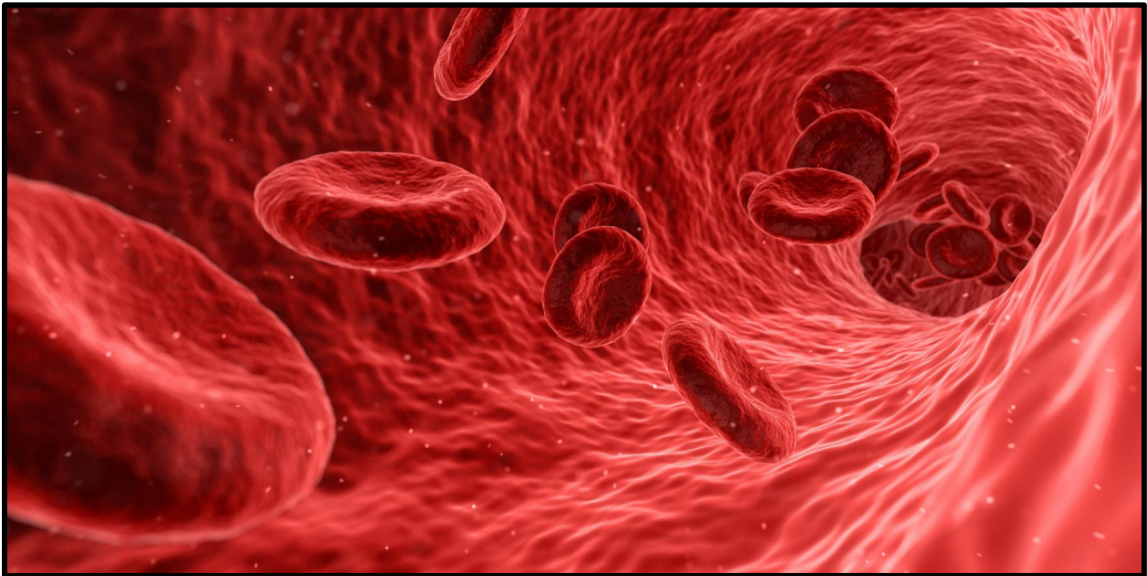
- Relación entre las variables sociodemográficas y antropométricas y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre el sexo y el peso.
- Relación entre la terapia anticoagulante oral y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre las variables asociadas al tratamiento y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre las variables analíticas y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre la respuesta terapéutica y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre el INR inicial y el INR control.
- Relación entre la respuesta terapéutica y el sexo.
- Relación entre la respuesta terapéutica y la edad.
- Relación entre la respuesta terapéutica y la dosis del fármaco en estudio.
- Relación entre la respuesta terapéutica y el INR inicial.
- Relación entre la respuesta terapéutica y el motivo de administración del fármaco en estudio.
- Relación entre la respuesta terapéutica y la terapia anticoagulante oral.
- Relación entre la respuesta terapéutica y la administración de vitamina K.
- Relación entre la respuesta terapéutica y la transfusión de sangre, o alguno de sus componentes.
- Relación entre la corrección de la ratio de aPTT y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre la ratio de aPTT inicial y la ratio de aPTT control.
- Relación entre la corrección de la ratio de aPTT y la terapia anticoagulante oral.

- Relación entre la corrección de la ratio de aPTT y la dosis del fármaco en estudio.
- Relación entre la corrección de la actividad de protrombina y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre la actividad de protrombina inicial y la actividad de protrombina control.
- Relación entre la corrección de la actividad de protrombina y la terapia anticoagulante oral.
- Relación entre la hemoglobina inicial y la hemoglobina control.
- Relación entre la disminución de hemoglobina y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre el hematocrito inicial y el hematocrito control.
- Relación entre la disminución de hematocrito y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre la sospecha de eventos adversos y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre los episodios de *exitus* y el tipo de evento (hemorragia o cirugía).
- Relación entre los episodios de *exitus* y la respuesta terapéutica.

Para evaluar estas asociaciones, se aplicó:

- La prueba de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando se trató de variables cualitativas.
- La prueba de t de Student para muestras independientes o el test de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar las medias de dos grupos de casos.
- La prueba de t de Student para muestras pareadas o el test de los rangos con signo de Wilcoxon para estudiar las diferencias en los parámetros medidos antes y después de la administración del fármaco en estudio.

Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos cuando el valor de la p fue menor o igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Durante los 17 meses del periodo de estudio, se administró concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP) a 430 pacientes en el Hospital Universitario La Paz. En nuestro estudio, se incluyeron 165 pacientes, 38,37% del total de pacientes tratados en el hospital, que recibieron CCP bien por sangrado activo, o bien por necesidad de un procedimiento que precisara reversión de la anticoagulación, como una intervención quirúrgica urgente (Tabla 22).

Tabla 22. Distribución de los pacientes a los que se administró CCP según el tipo de evento

Tipo de evento	Pacientes a los que se administró CCP	Porcentaje (%)
Hemorragia	118	71,52
Cirugía	47	28,48

CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado

El tipo de evento mayoritario fue la hemorragia, que fue motivo de administración de CCP en 118 pacientes (71,52%), frente a 47 (28,48%) que recibieron CCP por necesidad de procedimiento quirúrgico urgente.

4.2. PARÁMETROS GENERALES

4.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

4.2.1.a EDAD

La población en estudio incluyó pacientes con edades comprendidas entre los 21 y los 97 años, siendo la mediana 83 años (Tabla 23).

Tabla 23. Edad media en años

Edad (años)				
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
79,81	12,07	83	21	97

DE: Desviación estándar

La edad media fue similar para las dos subpoblaciones de pacientes evaluadas, 79,64 ($\pm 12,67$) años en los pacientes con hemorragia y 80,23 ($\pm 10,51$) años en los quirúrgicos, no mostrando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 24).

Tabla 24. Edad media en años según el tipo de evento

Edad (años)						
				IC 95%		
Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
Hemorragia (n=118)	79,64	12,67	$p > 0,05$	-0,59	-4,71	3,53
Cirugía (n=47)	80,23	10,51				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

4.2.1.b SEXO

La cohorte estudiada tuvo una representación ligeramente mayor de hombres (54,55%), respecto a mujeres (45,45%) (Tabla 25).

Tabla 25. Distribución de pacientes por sexo

Sexo	N	Porcentaje (%)
Hombre	90	54,55
Mujer	75	45,45

Un 66,67% de los hombres recibieron CCP por episodio hemorrágico y un 33,33% por procedimiento quirúrgico, de forma similar a las mujeres, donde los porcentajes fueron del 77,33% y del 22,67%, respectivamente. Al analizar el tipo de evento según el sexo no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26).

Tabla 26. Tipo de evento como variable dependiente del sexo

Sexo	Tipo de evento		Total	
	Hemorragia	Cirugía		
Hombre	60 66,67%	30 33,33%	90 100%	$p > 0,05$
Mujer	58 77,33%	17 22,67%	75 100%	

4.2.1.c PESO

La población en estudio incluyó pacientes con pesos comprendidos entre los 42 y los 107 kg, siendo el peso medio 71,35 ($\pm 13,58$) kg (Tabla 27).

Tabla 27. Peso medio en kg

Peso (kg)				
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
71,35	13,58	73	42	107

DE: Desviación estándar

El peso medio de los pacientes con hemorragia fue de 70,36 ($\pm 13,7$) kg, mientras que el de los pacientes quirúrgicos fue de 73,83 ($\pm 13,1$) kg, no resultando la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 28).

Tabla 28. Peso medio en kg según el tipo de evento

Peso (kg)						
Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	IC 95%	
					LC inferior	LC superior
Hemorragia (n=118)	70,36	13,7	$p > 0,05$	-3,47	-8,08	1,14
Cirugía (n=47)	73,83	13,1				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

El peso medio del grupo hombres fue 76,84 ($\pm 10,79$) kg, mientras que el del grupo mujeres fue 64,75 ($\pm 13,71$) kg. Al analizar las diferencias en el peso según el sexo, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 29).

Tabla 29. Peso medio en kg según el sexo

Peso (kg)						
Sexo	Media	DE	Diferencia de medias	IC 95%		
				LC inferior	LC superior	
Hombre (n=90)	76,84	10,79	$p \leq 0,05$	12,1	8,33	15,86
Mujer (n=75)	64,75	13,71				

DE: Desviación estándar
 IC: Intervalo de confianza
 LC: Límite de confianza

4.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

4.2.2.a TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

Mayoritariamente, los pacientes incluidos en el estudio estaban en tratamiento con un fármaco antagonista de la vitamina K. Del total de pacientes tratados con CCP, 143 (86,67%) estaban con acenocumarol y 2 (1,21%) con warfarina, 16 pacientes (9,7%) no tenían activo ningún tratamiento anticoagulante, y 4 estaban siendo tratados con un ACOD (3 con rivaroxabán y 1 con apixabán) (Figura 33).

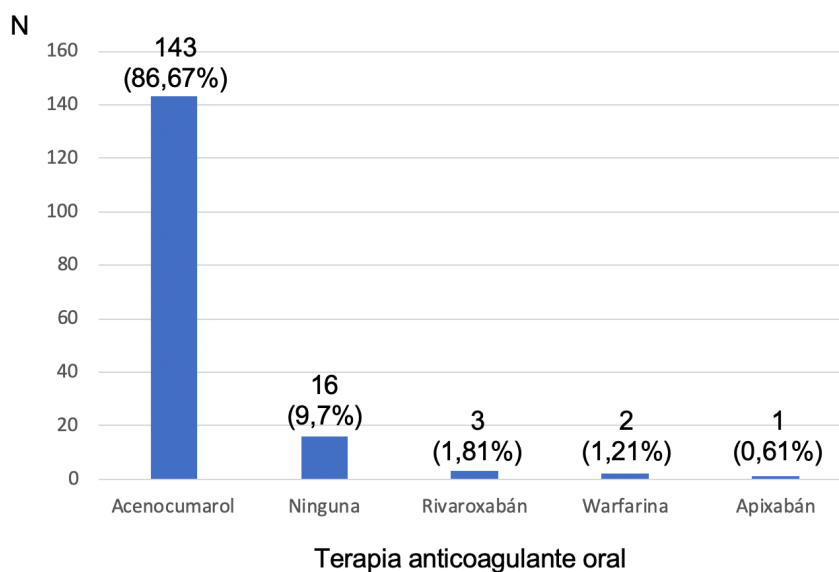


Figura 33. Distribución de pacientes según la terapia anticoagulante oral

De los pacientes en tratamiento con acenocumarol, 105 (73,43%) recibieron CCP por hemorragia y 38 (26,57%) por cirugía, mientras que en el grupo de pacientes sin terapia anticoagulante oral (TAO) fueron 10 (62,5%) y 6 pacientes (37,5%), respectivamente. Al analizar el tipo de evento en función de la TAO no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 30).

Tabla 30. Tipo de evento como variable dependiente de la TAO

TAO	Tipo de evento		Total	
	Hemorragia	Cirugía		
Acenocumarol	105 73,43%	38 26,57%	143 100%	p >0,05
Warfarina	1 50%	1 50%	2 100%	
Rivaroxabán	2 75%	1 25%	3 100%	
Apixabán	0 0%	1 100%	1 100%	
Ninguna	10 62,5%	6 37,5%	16 100%	

TAO: Terapia anticoagulante oral

4.2.2.b MOTIVO DE ADMINISTRACIÓN DE CCP

El tipo de evento mayoritario fue la hemorragia, que fue motivo de administración de CCP en 118 pacientes (71,52%), frente a 47 (28,48%) que recibieron CCP por necesidad de intervención quirúrgica urgente

Tras clasificar los pacientes con hemorragia en función del tipo de sangrado, la distribución de pacientes según el motivo de administración de CCP fue similar, siendo el evento mayoritario la hemorragia digestiva. Cincuenta y seis pacientes (33,94%) recibieron CCP por hemorragia digestiva, 47 (28,48%) por intervención quirúrgica, 43 (26,06%) por hemorragia intracraneal y 19 (11,52%) por otro tipo de hemorragia (**Figura 34**).

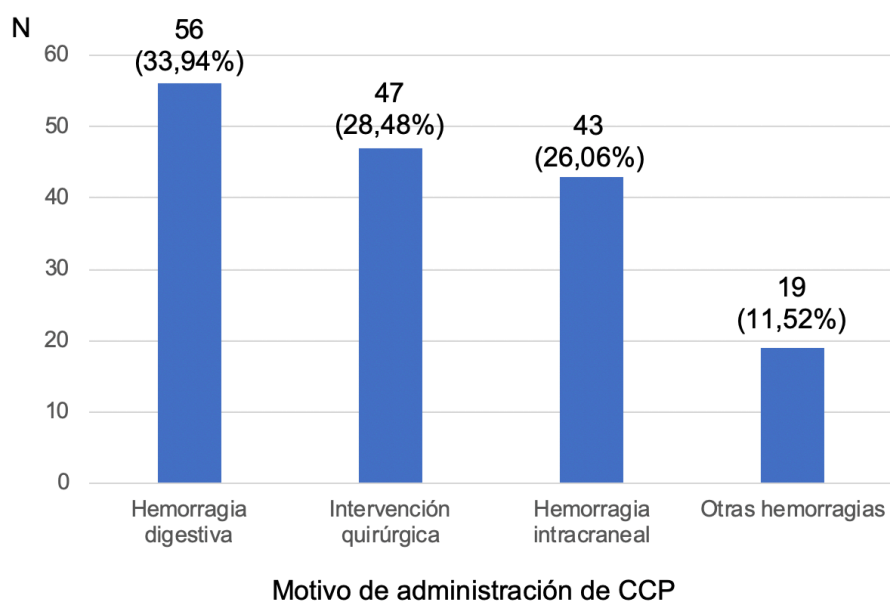


Figura 34. Distribución de pacientes según el motivo de administración de CCP.
CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado.

4.3. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

4.3.1. VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

4.3.1.a DOSIS (UI)

La dosificación, siguiendo el protocolo de reversión de la anticoagulación del hospital, se basó en la administración de dosis fijas de CCP(240). En el estudio, las dosis de CCP administradas a los pacientes estuvieron comprendidas entre las 500 y las 4.000 UI, siendo la mediana 1.000 UI (Tabla 31).

Tabla 31. Dosis media en UI

Dosis (UI)				
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
1.196,97	457,65	1.000	500	4.000

DE: Desviación estándar

La dosis media administrada en los pacientes con hemorragia fue superior a la dosis media de los pacientes quirúrgicos, 1.228,81 (\pm 483,24) UI frente a 1.117,02 (\pm 378,97) UI, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 32).

Tabla 32. Dosis media en UI según tipo de evento

Dosis (UI)					IC 95%	
Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
Hemorragia (n=118)	1.228,81	483,24	$p > 0,05$	111,79	-43,6	267,18
Cirugía (n=47)	1.117,02	378,97				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

De forma mayoritaria, los pacientes recibieron dosis de CCP de 1.000 y 1.500 UI, 82 pacientes (49,7%) y 54 (32,73%), respectivamente. A 18 pacientes (10,91%) se les administraron 500 UI, y a 11 pacientes (6,67%) 2.000 o más unidades de CCP (Figura 35).

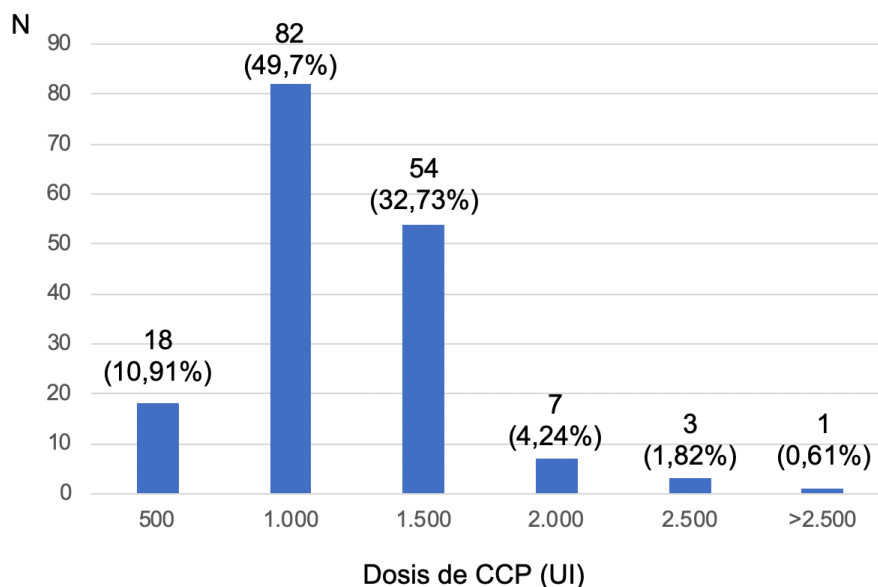


Figura 35. Distribución de pacientes según la dosis de CCP (UI). CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado.

En el subgrupo de pacientes con hemorragia, 58 (49,15%) recibieron 1.000 UI de CCP, de forma similar al subgrupo de pacientes quirúrgicos, donde a 24 pacientes (51,06%) se les administraron 1.000 UI. Al analizar la dosis, en UI, utilizada en función del tipo de evento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 33).

Tabla 33. Dosis (UI) como variable dependiente del tipo de evento

Dosis (UI)	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
500	11 9,32%	7 14,9%	<i>p</i> >0,05
1.000	58 49,15%	24 51,06%	
1.500	40 33,9%	14 29,79%	
2.000	5 4,24%	2 4,26%	
2.500	3 2,54%	0 0%	
>2.500	1 0,85%	0 0%	
Total	118 100%	47 100%	

4.3.1.b DOSIS (UI/kg)

La dosificación, siguiendo las recomendaciones recogidas en la ficha técnica del fármaco estudiado, se basa en dosis individualizadas por paciente en función del peso y del INR basal(182). En los pacientes analizados, las dosis de CCP administradas, normalizadas por kilogramo de peso, oscilaron entre las 5 y las 64,5 UI/kg, resultando una media de 17,23 ($\pm 7,36$) UI/kg (Tabla 34).

Tabla 34. Dosis media en UI/kg

Dosis (UI/kg)				
Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
17,23	7,36	16,3	5	64,5

DE: Desviación estándar

Los pacientes tratados con CCP debido a una hemorragia recibieron una dosis media por kilogramo de peso de 17,91 ($\pm 7,64$) UI/kg, mientras que esta dosis fue de 15,25 ($\pm 6,69$) UI/kg en los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico. La diferencia entre las medias de ambos subgrupos fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 35).

Tabla 35. Dosis media en UI/kg según el tipo de evento

Dosis (UI/kg)						
					IC 95%	
Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
Hemorragia (n=118)	17,91	7,64	$p \leq 0,05$	2,66	0,15	5,17
Cirugía (n=47)	15,25	6,69				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

Al analizar la distribución de pacientes según el intervalo de dosis de CCP, en UI/kg, se observó que 72 pacientes del total (43,64%) recibieron menos de 15 UI/kg y 67 pacientes (40,61%) 15-22,5 UI/kg (Figura 36).

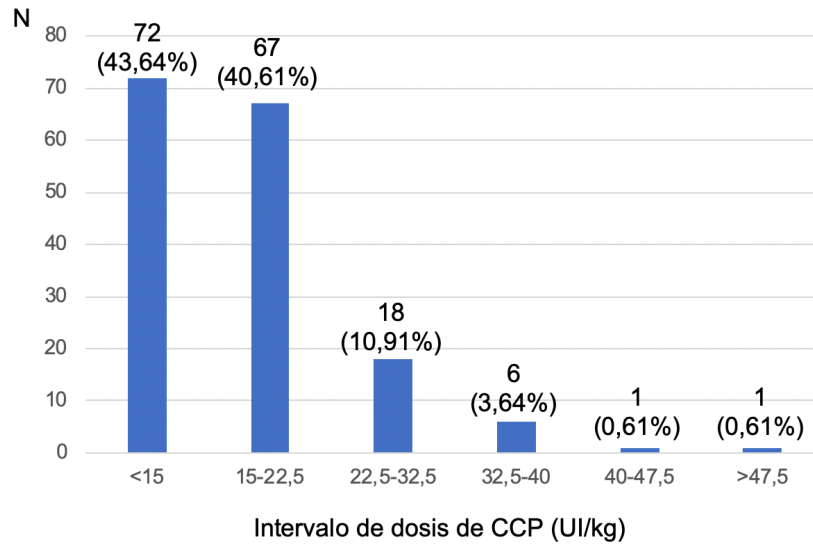


Figura 36. Distribución de pacientes por rango de dosis en UI/kg. CCP: concentrado de complejo protrombínico inactivado.

Tanto en pacientes con hemorragia, como en pacientes quirúrgicos, la mayoría de las dosis administradas fueron inferiores a 22,5 UI/kg. Al estudiar la dosis, en UI/kg, según el tipo de evento no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 36).

Tabla 36. Dosis (UI/kg) como variable dependiente del tipo de evento

Dosis (UI/kg)	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
<15	47 39,83%	25 53,19%	<i>p</i> >0,05
15-22,5	49 41,53%	18 38,3%	
22,5-32,5	15 12,71%	3 6,38%	
32,5-40	6 5,08%	0 0%	
40-47,5	0 0%	1 2,13%	
>47,5	1 0,85%	0 0%	
Total	118 100%	47 100%	

4.3.1.c ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K

Del total de pacientes a los que se administró CCP, 145 pacientes que estaban en tratamiento con acenocumarol o warfarina se seleccionaron para estudiar la administración de vitamina K. De estos pacientes, a la mayoría (88%) se administró vitamina K (Tabla 37).

Tabla 37. Distribución de pacientes por administración de vitamina K

Administración vitamina K	N	Porcentaje (%)
Sí	128	88
No	17	12

De los 145 pacientes, recibieron vitamina K: 95 (89,62%) del subgrupo de pacientes con hemorragia, y 33 (84,62%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos. Al estudiar la administración de vitamina K según el tipo de evento no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 38).

Tabla 38. Administración de vitamina K como variable dependiente del tipo de evento

Administración vitamina K	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
Sí	95 89,62%	33 84,62%	$p > 0,05$
No	11 10,38%	6 15,38%	
Total	106 100%	39 100%	

4.3.1.d TRANSFUSIÓN

Del total de pacientes incluidos en el estudio, a 93 (56,36%) se les transfundió sangre, o alguno de sus componentes (Tabla 39).

Tabla 39. Distribución de pacientes por transfusión

Transfusión	N	Porcentaje (%)
Sí	93	56,36
No	72	43,64

En el subgrupo de pacientes con hemorragias, a 78 pacientes (66,1%) se transfundió sangre, o alguno de sus componentes, mientras que en los pacientes quirúrgicos fue a 15 (31,25%). En el análisis de los pacientes transfundidos en función del tipo de evento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 40).

Tabla 40. Transfusión como variable dependiente del tipo de evento

Transfusión	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
Sí	78 66,1%	15 31,25%	$p \leq 0,05$
No	40 33,9%	32 68,75%	
Total	118 100%	47 100%	

4.3.2. VARIABLES ANALÍTICAS

4.3.2.a INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)

Los pacientes incluidos en el estudio partieron de un INR inicial entre 1 y 11,5, siendo el INR inicial medio 3,15 ($\pm 1,93$). Tras la administración de CCP, el INR control medio fue 1,47 ($\pm 0,33$). El INR alcanzó una disminución media de 1,68 unidades ($\pm 1,9$) (Tabla 41).

Tabla 41. INR inicial y de control medio, y variación media de INR

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
INR_i	3,15	1,93	2,7	1	11,5
INR_c	1,47	0,33	1,4	1	2,5
INR_c-INR_i	-1,68	1,9	-1,1	-9,9	0,8

DE: Desviación estándar

INR_c: *International normalized ratio control*

INR_i: *International normalized ratio inicial*

Al analizar el INR inicial según el subgrupo, se observó que los pacientes que recibieron CCP debido a una hemorragia partieron de un INR inicial medio de 3,35 ($\pm 2,04$), mientras que los pacientes quirúrgicos partieron de 2,66 ($\pm 1,53$). La diferencia de medias encontrada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Tras la administración de CCP, los valores medios de INR control en pacientes con hemorragia y quirúrgicos fueron similares, resultando 1,44 ($\pm 0,29$) y 1,55 ($\pm 0,39$), respectivamente, no obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 42).

El grado de corrección del INR fue mayor en el subgrupo de pacientes con hemorragia, disminuyendo 1,91 unidades ($\pm 2,02$), mientras que en el subgrupo de pacientes quirúrgicos disminuyó 1,11 ($\pm 1,42$). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 42).

Tabla 42. INR inicial y de control medio, y variación media de INR, según el tipo de evento

					IC 95%		
	Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
INRi	Hemorragia (n=118)	3,35	2,04	$p \leq 0,05$	0,69	0,04	1,35
	Cirugía (n=47)	2,66	1,53				
INRc	Hemorragia (n=118)	1,44	0,29	$p > 0,05$	-0,1	-0,23	0,02
	Cirugía (n=47)	1,55	0,39				
INRc-INRi	Hemorragia (n=118)	-1,91	2,02	$p \leq 0,05$	-0,8	-1,44	-0,16
	Cirugía (n=47)	-1,11	1,42				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio* control

INRi: *International normalized ratio* inicial

LC: Límite de confianza

4.3.2.b RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA (aPTT)

La ratio de aPTT inicial de los pacientes reclutados alcanzó 5,7 de valor máximo, y 0,8 de valor mínimo, siendo el valor medio 1,56 ($\pm 0,7$). Tras la administración de CCP, el valor medio fue 1,14 ($\pm 0,32$) (Tabla 43).

Tabla 43. Ratio de aPTT inicial y de control media, y variación media de ratio de aPTT

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
ratio aPTTi	1,56	0,7	1,4	0,8	5,7
ratio aPTTc	1,14	0,32	1,1	0,8	4,2
ratio aPTTc-ratio aPTTi	-0,42	0,7	-0,3	-4,4	2,6

aPTTc: Tiempo de cefalina control

aPTTi: Tiempo de cefalina inicial

DE: Desviación estándar

La ratio de aPTT inicial media fue mayor en los pacientes con hemorragia que en los quirúrgicos, 1,6 ($\pm 0,78$) vs 1,48 ($\pm 0,41$), no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 44).

La reducción alcanzada para este parámetro fue mayor en el subgrupo de pacientes con hemorragia ($0,49 \pm 0,79$), que en el de pacientes quirúrgicos ($0,26 \pm 0,34$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). La ratio de aPTT control media por subgrupos a los que se administró CPP fue 1,11 ($\pm 0,34$) en pacientes con hemorragia y 1,22 ($\pm 0,24$) en pacientes quirúrgicos, resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 44).

Tabla 44. Ratio de aPTT inicial y de control media, y variación media de la ratio de aPTT, según el tipo de evento

						IC 95%	
	Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
ratio aPTTi	Hemorragia (n=118)	1,6	0,78	$p > 0,05$	0,11	-0,12	0,35
	Cirugía (n=47)	1,48	0,41				
ratio aPTTc	Hemorragia (n=118)	1,11	0,34	$p \leq 0,05$	-0,12	-0,22	-0,01
	Cirugía (n=47)	1,22	0,24				
ratio aPTTc-ratio aPTTi	Hemorragia (n=118)	-0,49	0,79	$p \leq 0,05$	-0,23	-0,4	-0,05
	Cirugía (n=47)	-0,26	0,34				

aPTTc: Tiempo de cefalina control

aPTTi: Tiempo de cefalina inicial

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

4.3.2.c ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Los pacientes incluidos en el estudio partieron de una actividad de protrombina inicial de entre 5 y 95%, siendo la actividad de protrombina inicial media 29,44 ($\pm 14,27$) %. Tras la administración de CCP, la actividad de protrombina control media fue 57,2 ($\pm 15,45$) %. De media, se alcanzó una corrección de la actividad de protrombina de 27,76 ($\pm 18,06$) unidades (Tabla 45).

Tabla 45. Actividad de protrombina inicial y de control media, y variación media de actividad de protrombina

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
APi (%)	29,44	14,27	29	5	95
APc (%)	57,2	15,45	57	27	97
APc-APi (%)	27,76	18,06	26	-38	68

APc: Actividad de protrombina control

APi: Actividad de protrombina inicial

DE: Desviación estándar

Al analizar la actividad de protrombina inicial según el subgrupo de pacientes estudiados, se observó que los pacientes con hemorragia partían de una actividad de protrombina inicial media de 27,47 ($\pm 13,23$) %, mientras que los pacientes quirúrgicos de 34,38 ($\pm 15,69$) %. La diferencia de medias encontrada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Tras la administración de CCP, los valores medios de actividad de protrombina control en pacientes con hemorragia y quirúrgicos fueron similares, resultando valores de 58,22 ($\pm 14,77$) % y 54,64 ($\pm 16,93$) %, respectivamente, no obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos (Tabla 46).

El grado de corrección de la actividad de protrombina en el subgrupo de pacientes con hemorragia fue de 30,75 ($\pm 16,56$) unidades, mientras que en el subgrupo de pacientes quirúrgicos fue de 20,26 ($\pm 19,63$). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 46).

Tabla 46. Actividad de protrombina inicial y de control media, y variación media de actividad de protrombina, según el tipo de evento

					IC 95%		
	Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
APi (%)	Hemorragia (n=118)	27,47	13,23	$p \leq 0,05$	-6,91	-11,67	-2,15
	Cirugía (n=47)	34,38	15,69				
APc (%)	Hemorragia (n=118)	58,22	14,77	$p > 0,05$	3,58	-1,67	8,83
	Cirugía (n=47)	54,64	16,93				
APc-APi (%)	Hemorragia (n=118)	30,75	16,56	$p \leq 0,05$	10,49	4,54	16,44
	Cirugía (n=47)	20,26	19,63				

APc: Actividad de protrombina control

APi: Actividad de protrombina inicial

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

4.3.2.d HEMOGLOBINA

Los pacientes tratados con CCP partieron de un valor de hemoglobina inicial medio de 11,45 ($\pm 3,16$) g/dL, que se redujo hasta 10,83 ($\pm 2,18$) g/dL tras la administración de CCP (Tabla 47).

Tabla 47. Hemoglobina inicial y de control media, y variación media de hemoglobina

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Hbi (g/dL)	11,45	3,16	11,7	3,6	18,5
Hbc (g/dL)	10,83	2,18	10,8	5,6	18
Hbc-Hbi (g/dL)	-0,62	2,16	-0,7	-6,5	5,4

DE: Desviación estándar

Hbc: Hemoglobina control

Hbi: Hemoglobina inicial

El valor de hemoglobina inicial medio en pacientes quirúrgicos fue de 13,4 ($\pm 2,6$) g/dL, superior a los 10,67 ($\pm 3,03$) g/dL de los pacientes con hemorragia. Del mismo modo, el valor de hemoglobina control medio en pacientes quirúrgicos fue de 12,12 ($\pm 2,07$) g/dL, frente a los 10,32 (± 2) g/dL de pacientes con hemorragia. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 48).

Tabla 48. Hemoglobina inicial y de control media, y variación media de hemoglobina, según el tipo de evento

					IC 95%		
	Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
Hbi (g/dL)	Hemorragia (n=118)	10,67	3,03	$p \leq 0,05$	-2,74	-3,73	-1,75
	Cirugía (n=47)	13,4	2,6				
Hbc (g/dL)	Hemorragia (n=118)	10,32	2	$p \leq 0,05$	-1,8	-2,5	-1,12
	Cirugía (n=47)	12,12	2,07				
Hbc-Hci (g/dL)	Hemorragia (n=118)	-0,35	2,25	$p \leq 0,05$	0,93	0,27	1,59
	Cirugía (n=47)	-1,28	1,8				

DE: Desviación estándar
Hbc: Hemoglobina control
Hbi: Hemoglobina inicial
IC: Intervalo de confianza
LC: Límite de confianza

4.3.2.e HEMATOCRITO

Los pacientes tratados con CCP partieron de un valor de hematocrito inicial medio de 34,87 ($\pm 9,57$) %, que se redujo hasta 33,07 ($\pm 6,81$) % tras la administración de este medicamento (Tabla 49).

Tabla 49. Hematocrito inicial y de control medio, y variación media de hematocrito

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
HCTi (%)	34,87	9,57	35,6	11,2	56
HCTc (%)	33,07	6,81	33,1	16,9	55,2
HCTc-HCTi (%)	-1,79	6,58	-1,8	-20,4	16,1

DE: Desviación estándar
HCTc: Hematocrito control
HCTi: Hematocrito inicial

El valor de hematocrito inicial medio en pacientes quirúrgicos fue del 40,82 ($\pm 7,8$) %, superior al 32,49 ($\pm 9,19$) % de los pacientes con hemorragia. Del mismo modo, el valor de hematocrito control medio en pacientes quirúrgicos fue del 37 ($\pm 6,62$) %, frente al 31,51 ($\pm 6,25$) % de pacientes con hemorragia. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 50).

Tabla 50. Hematocrito inicial y de control medio, y variación media de hematocrito, según el tipo de evento

						IC 95%	
	Tipo de evento	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
HCTi (%)	Hemorragia (n=118)	32,49	9,19	$p \leq 0,05$	-8,33	-11,33	-5,33
	Cirugía (n=47)	40,82	7,8				
HCTc (%)	Hemorragia (n=118)	31,51	6,25	$p \leq 0,05$	-5,48	-7,65	-3,32
	Cirugía (n=47)	37	6,62				
HCTc-HCTi (%)	Hemorragia (n=118)	-0,98	6,84	$p \leq 0,05$	2,85	0,84	4,85
	Cirugía (n=47)	-3,83	5,43				

DE: Desviación estándar
HCTc: Hematocrito control
HCTi: Hematocrito inicial
IC: Intervalo de confianza
LC: Límite de confianza

4.4. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

4.4.1. RESPUESTA TERAPÉUTICA

Del total de pacientes que recibieron CCP, 114 (69,09%) alcanzaron valores de INR iguales o inferiores a 1,5 tras la administración del medicamento (Tabla 51).

Tabla 51. Distribución de pacientes por corrección del INR (INRc \leq 1,5)

INRc	N	Porcentaje (%)
\leq 1,5	114	69,09
> 1,5	51	30,91

INRc: *International normalized ratio control*

Al analizar la respuesta terapéutica tras la administración de CCP según el tipo de evento, se observó que 85 (72,03%) pacientes alcanzaron un INR \leq 1,5 en el subgrupo de pacientes con hemorragia, frente a 29 (61,7%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos (Tabla 52).

Tabla 52. Corrección de INR (INRc \leq 1,5) como variable dependiente del tipo de evento

INRc	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
\leq 1,5	85 72,03%	29 61,7%	$p > 0,05$
> 1,5	33 27,97%	18 38,3%	
Total	118 100%	47 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

Del total de pacientes tratados, el INR inicial medio fue 3,15 (\pm 1,93), mientras que el INR control medio fue 1,47 (\pm 0,33). La disminución observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 53).

Tabla 53. Diferencia de medias INR inicial – INR control

	Media	DE	Diferencia de medias	DE'	IC 95%		
					LC inferior	LC superior	
INRi	3,15	1,93	1,68	1,9	1,39	1,97	$p \leq 0,05$
INRc	1,47	0,33					

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio control*

INRi: *International normalized ratio inicial*

LC: Límite de confianza

Al analizar el INR control en función del INR inicial, se observó que en 155 pacientes el INR control fue inferior al INR inicial, en 3 el INR control fue superior al INR inicial y en

7 pacientes INR control e INR inicial fueron iguales. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 54).

Tabla 54. Distribución de pacientes según relación INR inicial – INR control

	INRc < INRi	INRc > INRi	INRc = INRi	
N	155	3	7	$p \leq 0,05$

INRc: *International normalized ratio control*

INRi: *International normalized ratio inicial*

I. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DEL SEXO

Del total de pacientes estudiados, el 54,55% fueron hombres y el 45,45% mujeres. El 64,44% de los hombres y el 74,67% de las mujeres alcanzaron respuesta terapéutica ($INRc \leq 1,5$). Esta diferencia obtenida entre ambos subgrupos no alcanzó significación estadística (Tabla 55).

Tabla 55. Corrección de INR ($INRc \leq 1,5$) como variable dependiente del sexo

Sexo	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
Hombre	58 64,44%	32 35,56%	90 100%	$p > 0,05$
Mujer	56 74,67%	19 25,33%	75 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

II. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

La población en estudio incluyó pacientes con edades comprendidas entre los 21 y los 97 años, siendo la mediana 83 años. La edad media de los pacientes que alcanzaron respuesta terapéutica ($INRc \leq 1,5$) fue de 80,35 ($\pm 11,01$) años, frente a los 78,61 ($\pm 14,2$) años de los pacientes que no corrigieron INR. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 56).

Tabla 56. Edad media en años según la corrección de INR ($INRc \leq 1,5$)

Edad (años)				IC 95%		
	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
INRc $\leq 1,5$ (n=114)	80,35	11,01	$p > 0,05$	1,74	-2,27	5,76
INRc $> 1,5$ (n=51)	78,61	14,2				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio control*

LC: Límite de confianza

III. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE CCP

Los pacientes que corrigieron INR ($\text{INRc} \leq 1,5$) recibieron una dosis media de 1.179,82 ($\pm 470,96$) UI, frente a las 1.235,29 ($\pm 428,2$) UI de los pacientes que no alcanzaron respuesta terapéutica. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa (Tabla 57).

Tabla 57. Dosis media según la corrección de INR ($\text{INRc} \leq 1,5$)

Dosis (UI)				IC 95%		
	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
$\text{INRc} \leq 1,5$ (n=114)	1.179,82	470,96	$p > 0,05$	-55,47	-207,93	96,99
$\text{INRc} > 1,5$ (n=51)	1.235,29	428,2				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio control*

LC: Límite de confianza

Al analizar la respuesta terapéutica ($\text{INRc} \leq 1,5$) según la dosis administrada, se observó que, para cualquier dosis, a excepción de 2.000 UI, los porcentajes de corrección del INR fueron iguales o superiores al 66,67%. Solo el 28,57% de los pacientes que recibieron 2.000 UI corrigieron el INR. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 58).

Tabla 58. Corrección de INR ($\text{INRc} \leq 1,5$) como variable dependiente de la dosis

Dosis (UI)	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
500	14 77,78%	4 22,22%	18 100%	$p > 0,05$
1.000	56 68,29%	26 31,71%	82 100%	
1.500	39 72,22%	15 27,78%	54 100%	
2.000	2 28,57%	5 71,43%	7 100%	
2.500	2 66,67%	1 33,33%	3 100%	
>2.500	1 100%	0 0%	1 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

IV. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE CCP NORMALIZADA POR KILOGRAMO DE PESO

Los pacientes que corrigieron INR ($INR_c \leq 1,5$) recibieron una dosis media normalizada por kilogramo de peso de 17,24 ($\pm 7,47$) UI/kg, frente a las 16,96 ($\pm 7,49$) UI/kg de los pacientes que no alcanzaron respuesta terapéutica. La diferencia obtenida no fue estadísticamente significativa (Tabla 59).

Tabla 59. Dosis media en UI/kg según la corrección de INR ($INR_c \leq 1,5$)

Dosis (UI/kg)				IC 95%		
	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
$INR_c \leq 1,5$ (n=114)	17,24	7,47	$p > 0,05$	0,28	-2,21	2,76
$INR_c > 1,5$ (n=51)	16,96	7,49				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio control*

LC: Límite de confianza

En el estudio se observó como la disminución del INR tras la administración de CCP fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) para todos los intervalos de dosificación (Figura 37).

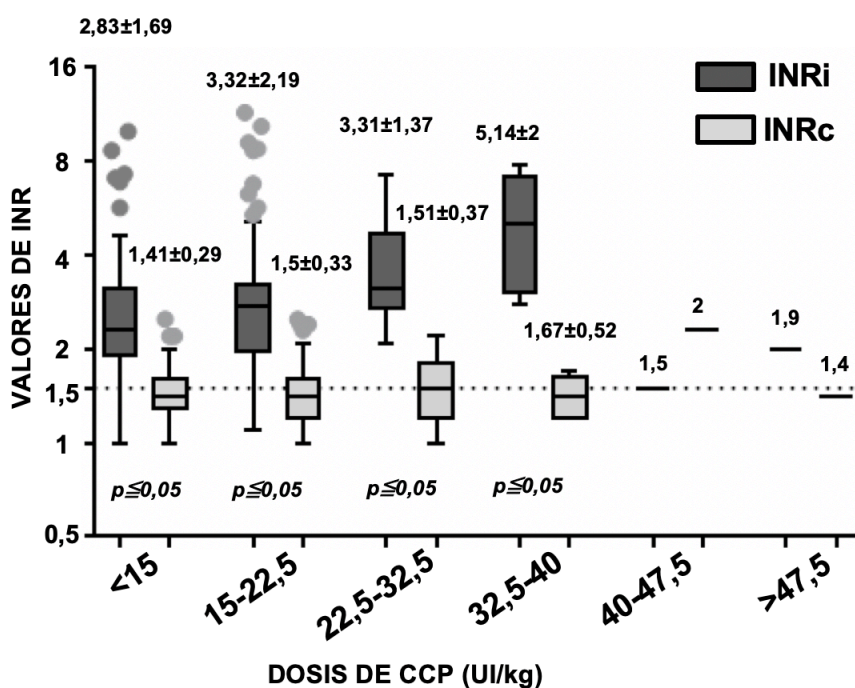


Figura 37. Valores de INR inicial e INR control según el intervalo de dosis (UI/kg). CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; INRc: *International normalized ratio control*; INRi: *International normalized ratio inicial*.

Al analizar la respuesta terapéutica ($INRc \leq 1,5$) en función del rango de dosis administrada, se observó que, a excepción del rango 40-47,5 UI/kg, se alcanzaron porcentajes de respuesta terapéutica iguales o superiores al 66,67%. El único paciente con dosis en el rango 40-47,5 UI/kg no corrigió el INR. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 60).

Tabla 60. Corrección de INR ($INRc \leq 1,5$) como variable dependiente del rango de dosis (UI/kg)

Dosis (UI/kg)	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
< 15	48 66,67%	24 33,33%	72 100%	$p > 0,05$
15 – 22,5	49 76,13%	18 26,87%	67 100%	
22,5 – 32,5	12 66,67%	6 33,33%	18 100%	
32,5 – 40	4 66,67%	2 33,33%	6 100%	
40 – 47,5	0 0%	1 100%	1 100%	
> 47,5	1 100%	0 0%	1 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

V. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DEL INR INICIAL

El valor medio de INR inicial de los pacientes que corrigieron dicho parámetro ($INRc \leq 1,5$) fue de 2,9 ($\pm 1,7$), frente a 3,71 ($\pm 2,29$) de los pacientes con INR control superior a 1,5. La diferencia observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 61).

Tabla 61. INR inicial medio según la corrección de INR ($INRc \leq 1,5$)

INRi				IC 95%		
	Media	DE		Diferencia de medias	LC inferior	LC superior
$INRc \leq 1,5$ (n=114)	2,9	1,7	$p \leq 0,05$	-0,81	-1,44	-0,18
$INRc > 1,5$ (n=51)	3,71	2,29				

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

INRc: *International normalized ratio control*

INRi: *International normalized ratio inicial*

LC: Límite de confianza

VI. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DEL MOTIVO DE ADMINISTRACIÓN DE CCP

Del total de pacientes, 114 (69,09%) alcanzaron valores de INR iguales o inferiores a 1,5 tras la administración de CCP. Al analizar la respuesta terapéutica ($INR_c \leq 1,5$) según el motivo de administración, se observó que cumplieron el objetivo: 37 pacientes (86,05%) de los 43 con hemorragia intracraneal, 36 (64,29%) de los 56 pacientes con hemorragia digestiva, 12 (63,16%) de los 19 con otras hemorragias y 29 (61,7%) de los 47 pacientes quirúrgicos. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 62).

Tabla 62. Corrección de INR ($INR_c \leq 1,5$) como variable dependiente del motivo de administración de CCP

Motivo administración	INR _c		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
Hemorragia intracraneal	37 86,05%	6 13,95%	43 100%	$p \leq 0,05$
Hemorragia digestiva	36 64,29%	20 35,71%	56 100%	
Otras hemorragias	12 63,16%	7 36,84%	19 100%	
Intervención quirúrgica	29 61,7%	18 38,3%	47 100%	

INR_c: *International normalized ratio control*

En el trabajo se observó como la disminución del INR tras la administración de CCP fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) para todos los motivos de administración (Figura 38).

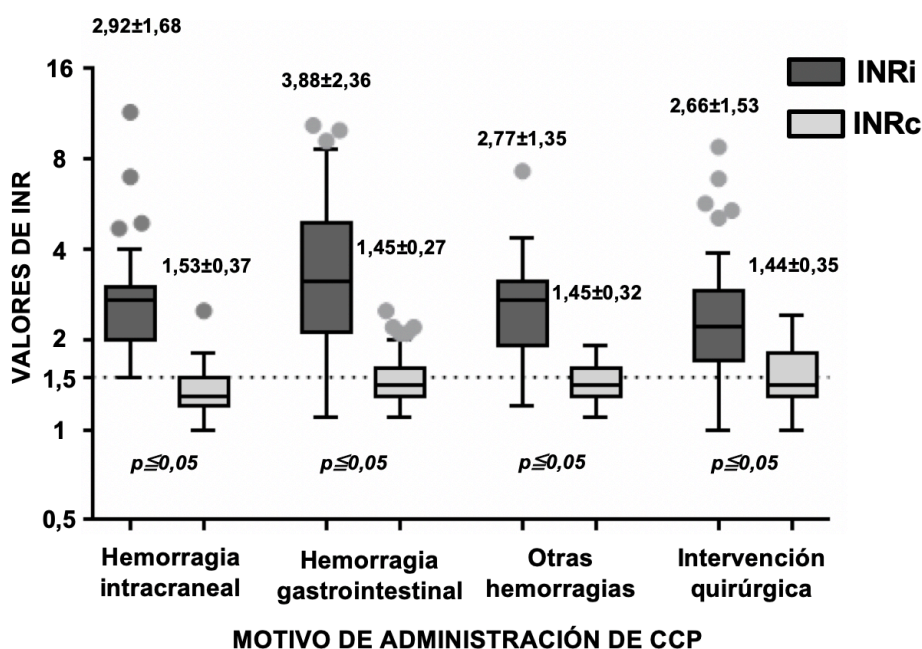


Figura 38. Valores de INR inicial e INR control según el motivo de administración de CCP. CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado; INRc: *International normalized ratio control*; INRi: *International normalized ratio inicial*.

VII. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

Al analizar la respuesta terapéutica ($INRc \leq 1,5$) según la TAO, se observaron porcentajes de corrección del INR superiores al 50% para todos los subgrupos, no siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas (Tabla 63).

Tabla 63. Corrección de INR ($INRc \leq 1,5$) como variable dependiente de la TAO

TAO	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
Acenocumarol	100 69,93%	43 30,07%	143 100%	$p > 0,05$
Warfarina	1 50%	1 50%	2 100%	
Rivaroxabán	2 75%	1 25%	3 100%	
Apixabán	1 100%	0 0%	1 100%	
Ninguno	10 62,5%	6 37,5%	16 100%	

INRc: *International normalized ratio control*
TAO: Terapia anticoagulante oral

VIII. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K

Del total de pacientes a los que se administró CCP, 145 pacientes que estaban en tratamiento con acenocumarol o warfarina se seleccionaron para estudiar la administración de vitamina K. De estos pacientes, a la mayoría (88%) se administró vitamina K.

Ochenta y ocho pacientes (68,75%) que recibieron vitamina K y 13 (76,47%) de aquellos que no la recibieron lograron respuesta terapéutica ($INRc \leq 1,5$). La diferencia observada no fue estadísticamente significativa (Tabla 64).

Tabla 64. Corrección de INR ($INRc \leq 1,5$) como variable dependiente de la administración de vitamina K

Administración vitamina K	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
SÍ	88 68,75%	44 31,25%	128 100%	$p > 0,05$
NO	13 76,47%	4 23,53%	17 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

IX. RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN

Del total de pacientes incluidos en el estudio, a 93 (56,36%) se les transfundió sangre, o alguno de sus componentes. Sesenta y tres pacientes (67,74%) de los que fueron transfundidos y 51 (70,83%) de aquellos que no lo fueron lograron corrección del INR ($INRc \leq 1,5$). La diferencia observada no fue estadísticamente significativa (Tabla 65).

Tabla 65. Corrección de INR ($INRc \leq 1,5$) como variable dependiente de la transfusión

Transfusión	INRc		Total	
	$\leq 1,5$	$> 1,5$		
SÍ	63 67,74%	30 32,26%	93 100%	$p > 0,05$
NO	51 70,83%	21 29,17%	72 100%	

INRc: *International normalized ratio control*

4.4.2. OTRAS VARIABLES DE EFECTIVIDAD

4.4.2.a. RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA

Del total de pacientes que recibieron CCP, 125 (75,76%) alcanzaron, tras la administración del medicamento, valores de la ratio de aPTT control iguales o inferiores a 1,2 (Tabla 66).

Tabla 66. Distribución de pacientes por corrección de la ratio de aPTT (ratio de aPTTc \leq 1,2)

ratio aPTTc	N	Porcentaje (%)
$\leq 1,2$	125	75,76
$> 1,2$	40	24,24

aPTTc: Tiempo de cefalina control

Al analizar la corrección de la ratio de aPTT (ratio de aPTTc \leq 1,2) según el tipo de evento, se observó que 98 (83,05%) pacientes alcanzaron aPTTc \leq 1,2 en el subgrupo de pacientes con hemorragia, frente a 27 (57,45%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos. Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 67).

Tabla 67. Corrección de la ratio del aPTT (ratio de aPTTc \leq 1,2) como variable dependiente del tipo de evento

ratio aPTTc	Tipo de evento		$p \leq 0,05$
	Hemorragia	Cirugía	
$\leq 1,2$	98 83,05%	27 57,45%	
$> 1,2$	20 16,95%	20 42,55%	
Total	118 100%	47 100%	

aPTTc: Tiempo de cefalina control

Del total de pacientes tratados, la ratio de aPTT inicial media fue 1,56 ($\pm 0,7$), mientras que la ratio de aPTT control media fue 1,15 ($\pm 0,32$). La disminución observada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) (Tabla 68).

Tabla 68. Diferencia de medias ratio aPTT inicial – ratio aPTT control

	Media	DE	Diferencia de medias	DE'	IC 95%		$p \leq 0,05$
					LC inferior	LC superior	
ratio aPTTi	1,56	0,7	0,42	0,7	0,31	0,53	
ratio aPTTc	1,15	0,32					

aPTTc: Tiempo de cefalina control

aPTTi: Tiempo de cefalina inicial

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

Al analizar la ratio de aPTT control en función de la ratio de aPTT inicial, se observó que en 133 pacientes la ratio de aPTT control fue inferior a la ratio de aPTT inicial, en 18 la ratio de aPTT control fue superior a la ratio de aPTT inicial y en 14 pacientes ratio de aPTT control y ratio de aPTT inicial fueron iguales. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 69).

Tabla 69. Distribución de pacientes según relación ratio aPTT inicial – ratio aPTT control

	ratio aPTTc < ratio aPTTi	ratio aPTTc > ratio aPTTi	ratio aPTTc = ratio aPTTi	
N	133	18	14	$p \leq 0,05$

aPTTc: Tiempo de cefalina control

aPTTi: Tiempo de cefalina inicial

Al estudiar la corrección de la ratio de aPTT (ratio de aPTTc $\leq 1,2$) en función de la TAO, se observaron porcentajes de corrección superiores al 56,26% para todos los subgrupos, excepto para los pacientes tratados con warfarina, donde ninguno corrigió la ratio de aPTT. Destacaron los pacientes en tratamiento con acenocumarol, de estos, 113 (79,02%) corrigieron la ratio de aPTT. Las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 70).

Tabla 70. Corrección de la ratio de aPTT (ratio de aPTTc $\leq 1,2$) como variable dependiente de la TAO

TAO	ratio aPTTc		Total	
	$\leq 1,2$	> 1,2		
Acenocumarol	113 79,02%	30 20,98%	143 100%	$p \leq 0,05$
Warfarina	0 0%	2 100%	2 100%	
Rivaroxabán	2 66,67%	1 33,33%	3 100%	
Apixabán	1 100%	0 0%	1 100%	
Ninguno	9 56,25%	7 43,75%	16 100%	

aPTTc: Tiempo de cefalina control

TAO: Terapia anticoagulante oral

En el estudio se observó como la disminución de la ratio de aPTT tras la administración de CCP fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) para todos los principales intervalos de dosificación (Figura 39 y Tabla 71).

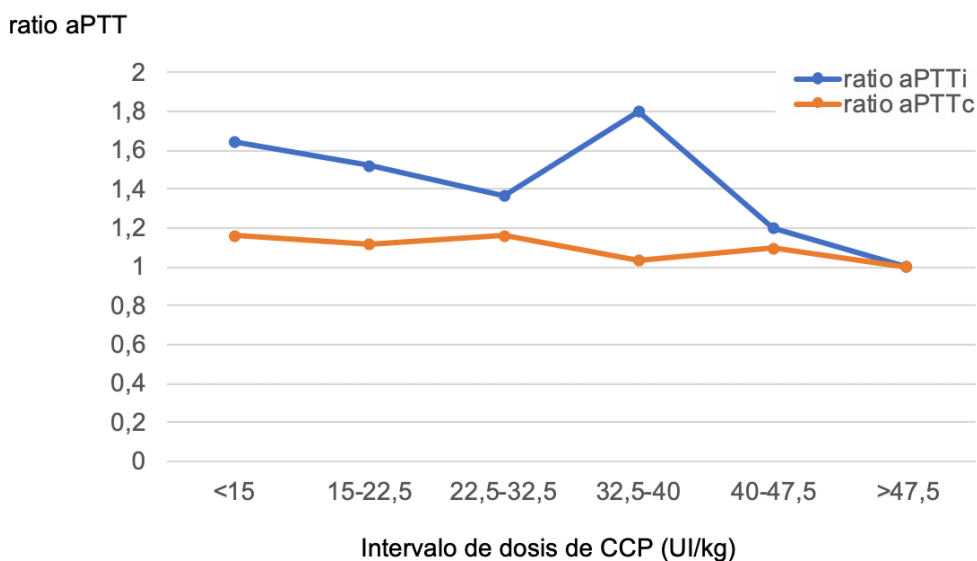


Figura 39. Media de la ratio de aPTTi y de la ratio de aPTTc para cada intervalo de dosificación de CCP (UI/kg). aPTTc: Tiempo de cefalina control; aPTTi: Tiempo de cefalina inicial; CCP: Concentrado de complejo protrombínico inactivado.

Tabla 71. Análisis de la disminución de la ratio de aPTT para cada intervalo de dosificación (UI/kg)

Dosis (UI/kg)	ratio aPTTi media	ratio aPTTc media	
<15	1,64±0,77	1,16±0,43	$p \leq 0,05$
15-22,5	1,52±0,62	1,12±0,19	$p \leq 0,05$
22,5-32,5	1,37±0,27	1,16±0,22	$p \leq 0,05$
32,5-40	1,8±1,33	1,03±0,18	$p > 0,05$
40-47,5	1,2	1,1	$p > 0,05$
>47,5	1	1	$p > 0,05$

aPTTc: Tiempo de cefalina control
aPTTi: Tiempo de cefalina inicial

4.4.2.b. ACTIVIDAD DE PROTROMBINA

Del total de pacientes que recibieron CCP, 36 (21,82%) alcanzaron valores de actividad de protrombina control iguales o superiores al 70% tras la administración del medicamento (Tabla 72).

Tabla 72. Distribución por corrección de la actividad de protrombina (APc \geq 70%)

APc (%)	N	Porcentaje (%)
≥ 70	36	21,82
< 70	129	78,18

APc: Actividad de protrombina control

Al analizar la corrección de la actividad de protrombina (APc \geq 70%) según el tipo de evento, se observó que 26 (22,03%) pacientes alcanzaron actividad de protrombina control superior o igual al 70% en el subgrupo de pacientes con hemorragia, frente a 10 (21,28%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 73).

Tabla 73. Corrección de la actividad de protrombina (APc \geq 70%) como variable dependiente del tipo de evento

APc (%)	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
≥ 70	26 22,03%	10 21,28%	$p > 0,05$
< 70	92 77,97%	37 78,72%	
Total	118 100%	47 100%	

APc: Actividad de protrombina control

Del total de pacientes tratados, la actividad de protrombina inicial media fue del 29,44 ($\pm 14,27$) %, mientras que la actividad de protrombina control media fue del 57,2 ($\pm 15,45$) %. El aumento observado fue estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) (Tabla 74).

Tabla 74. Diferencia de medias AP inicial – AP control

					IC 95%		
	Media	DE	Diferencia de medias	DE'	LC inferior	LC superior	
APi (%)	29,44	14,27	-27,76	18,06	-30,53	-24,98	$p \leq 0,05$
APc (%)	57,2	15,45					

APc: Actividad de protrombina control

APi: Actividad de protrombina inicial

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

Al estudiar la actividad de protrombina control en función de la actividad de protrombina inicial, se observó que en 156 pacientes la actividad de protrombina control fue superior a la actividad de protrombina inicial, en 5 la actividad de protrombina control fue inferior a la actividad de protrombina inicial y en 4 pacientes actividad de protrombina control y actividad de protrombina inicial fueron iguales. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla 75).

Tabla 75. Distribución de pacientes según relación AP inicial – AP control

	APc < APi	APc > APi	APc = APi	
N	5	156	4	p ≤ 0,05

APc: Actividad de protrombina control

APi: Actividad de protrombina inicial

Al analizar la corrección de la actividad de protrombina ($APc \geq 70\%$) según la TAO, se observó que solo 30 pacientes (20,98%) con acenocumarol corrigieron la actividad de protrombina y 3 pacientes (18,75%) que no estaban en tratamiento anticoagulante. Las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 76).

Tabla 76. Corrección de la actividad de protrombina ($APc \geq 70\%$) como variable dependiente de la TAO

TAO	APc (%)		Total	
	< 70	≥ 70		
Acenocumarol	113 79,02%	30 20,98%	143 100%	<i>p</i> > 0,05
Warfarina	2 100%	0 0%	2 100%	
Rivaroxabán	1 33,33%	2 66,67%	3 100%	
Apixabán	0 0%	1 100%	1 100%	
Ninguno	13 81,25%	3 18,75%	16 100%	

APc: Actividad de protrombina control

TAO: Terapia anticoagulante oral

4.4.2.c. EFECTIVIDAD HEMOSTÁTICA

I. HEMOGLOBINA

Antes de la administración de CCP, el valor medio de hemoglobina era de 11,45 ($\pm 3,16$) g/dL, mientras que, tras la administración, se redujo a 10,83 ($\pm 2,18$) g/dL, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). A pesar de esta reducción en el valor de hemoglobina, se logró que en 129 pacientes (78,18%) la disminución fuera inferior al 20% (Tablas 77 y 78).

Tabla 77. Diferencia de medias Hb inicial – Hb control

	Media	DE	Diferencia de medias	DE'	IC 95%		
					LC inferior	LC superior	
Hbi (g/dL)	11,45	3,16	0,62	2,16	0,28	0,95	p ≤ 0,05
Hbc (g/dL)	10,83	2,18					

DE: Desviación estándar

Hbc: Hemoglobina control

Hbi: Hemoglobina inicial

IC: Intervalo de confianza

LC: Límite de confianza

Tabla 78. Distribución por porcentaje de disminución de hemoglobina

Disminución Hb (%)	N	Porcentaje (%)
< 20	129	78,18
≥ 20	36	21,82

Hb: Hemoglobina

Al estudiar el grado de disminución del valor de hemoglobina en función del tipo de evento, se observó que redujeron menos del 20% 91 pacientes (77,12%) del subgrupo de pacientes con hemorragia y 38 (80,85%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 79).

Tabla 79. Porcentaje de disminución de hemoglobina como variable dependiente del tipo de evento

Disminución Hb (%)	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
< 20	91 77,12%	38 80,85%	<i>p</i> > 0,05
≥ 20	27 22,88%	9 19,15%	
Total	118 100%	47 100%	

Hb: Hemoglobina

II. HEMATOCRITO

Antes de la administración de CCP, el valor medio de hematocrito era de 34,87 (±9,57) %, mientras que, tras la administración, se redujo a 33,07 (±6,81) %, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). A pesar de esta reducción en el valor de hematocrito, se logró que en 132 pacientes (80%) la disminución fuera inferior al 20% (Tablas 80 y 81).

Tabla 80. Diferencia de medias HCT inicial – HCT control

	Media	DE	IC 95%				
			Media	DE'	LC inferior	LC superior	
HCTi (%)	34,87	9,57	1,79	6,58	0,78	2,8	<i>p</i> ≤ 0,05
HCTc (%)	33,07	6,81					

DE: Desviación estándar
 HCTc: Hematocrito control
 HCTi: Hematocrito inicial
 IC: Intervalo de confianza
 LC: Límite de confianza

Tabla 81. Distribución por porcentaje de disminución de hematocrito

Disminución HCT (%)	N	Porcentaje (%)
< 20	132	80
≥ 20	33	20

HCT: Hematocrito

Al estudiar el grado de disminución del valor de hematocrito en función del tipo de evento, se observó que redujeron menos del 20% 94 pacientes (79,66%) del subgrupo de pacientes con hemorragia y 38 (80,85%) del subgrupo de pacientes quirúrgicos. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 82).

Tabla 82. Porcentaje de disminución de hematocrito como variable dependiente del tipo de evento

Disminución HCT (%)	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
< 20	94 79,66%	38 80,85%	<i>p</i> >0,05
≥ 20	24 20,34%	9 19,15%	
Total	118 100%	47 100%	

HCT: Hematocrito

4.5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

4.5.1. EVENTOS ADVERSOS

Del total de pacientes incluidos en el estudio, solo en un paciente (0,6%) se identificó un evento tromboembólico probablemente relacionado con la administración de CCP (Tabla 83).

Tabla 83. Distribución de pacientes por sospecha de eventos adversos secundarios a CCP

EA	N	Porcentaje (%)
No	164	99,4
Sí	1	0,6

EA: Evento adverso

El 99,15% de los pacientes del subgrupo de pacientes con hemorragia y el 100% de los pacientes quirúrgicos no presentaron eventos adversos, no observándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 84).

Tabla 84. Sospecha de EA como variable dependiente del tipo de evento

EA	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
No	117 99,15%	47 100%	$p > 0,05$
Sí	1 0,85%	0 0%	
Total	118 100%	47 100%	

EA: Evento adverso

En el paciente que se detectó el evento tromboembólico, este fue tipo tromboembolismo pulmonar (Tabla 85).

Tabla 85. Tipo de evento tromboembólico identificado

Evento tromboembólico	Tipo de evento	
	Hemorragia	Cirugía
Tromboembolismo pulmonar	1 100%	-
Total	1 100%	-

4.5.2. EXITUS

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 11 (6,67%) fallecieron durante el episodio estudiado (Tabla 86).

Tabla 86. *Exitus* confirmados

<i>Exitus</i>	N	Porcentaje (%)
No	154	93,33
Sí	11	6,67

En el subgrupo de pacientes con hemorragia el porcentaje de *exitus* fue del 6,78%, frente al 6,38% del subgrupo de pacientes quirúrgicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 87).

Tabla 87. *Exitus* confirmados como variable dependiente del tipo de evento

<i>Exitus</i>	Tipo de evento		
	Hemorragia	Cirugía	
No	110 93,22%	44 93,62%	$p > 0,05$
Sí	8 6,78%	3 6,38%	
Total	118 100%	47 100%	

En el subgrupo de pacientes que alcanzaron respuesta terapéutica el porcentaje de *exitus* fue del 7,02%, frente al 5,88% del subgrupo que no corrigió INR. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 88).

Tabla 88. *Exitus* confirmados como variable dependiente de la respuesta terapéutica

<i>Exitus</i>	INRc		
	$\leq 1,5$	$> 1,5$	
No	106 92,98%	48 94,12%	$p > 0,05$
Sí	8 7,02%	3 5,88%	
Total	118 100%	47 100%	

De los pacientes con hemorragia, cuatro fallecieron por traumatismo craneoencefálico, dos por sepsis, uno por hemorragia gastrointestinal y uno por insuficiencia renal agua. De los pacientes quirúrgicos, dos fallecieron por sepsis y uno por parada cardiorrespiratoria (Tabla 89).

Tabla 89. Motivos de *exitus* y distribución según el tipo de evento

Motivo <i>exitus</i>	Tipo de evento	
	Hemorragia	Cirugía
Traumatismo craneoencefálico	4 50%	0 0%
Sepsis	2 25%	2 66,67%
Hemorragia gastrointestinal	1 12,5%	0 0%
Insuficiencia renal aguda	1 12,5%	0 0%
Parada cardiorrespiratoria	0 0%	1 33,33%
Total	8 100%	3 100%

4.6. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE MINIMIZACIÓN DE COSTES

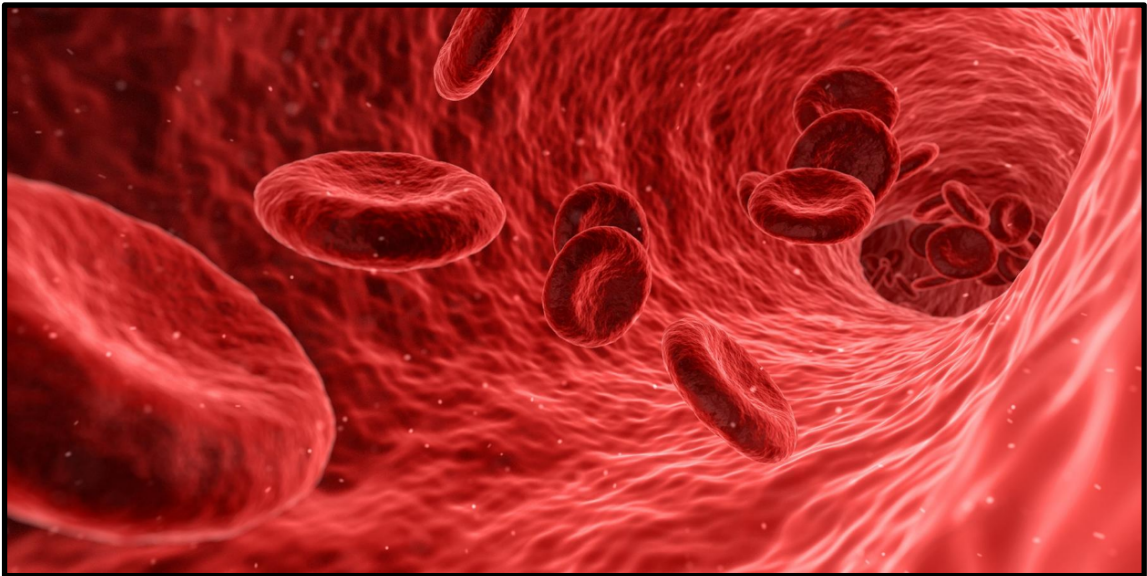
Este escenario pretende mostrar el ahorro que ha supuesto tratar a estos pacientes con un protocolo de dosificación basado en dosis fijas, suponiendo una eficacia equivalente tanto para la dosificación según la ficha técnica, basada en dosis individualizadas por kilogramo de peso, como para la estrategia estudiada.

La estrategia de dosificación basada en dosis fijas ha supuesto un coste medio por paciente de 444 (± 170) €, mientras que la dosificación por kilogramo de peso hubiera supuesto un coste medio por paciente de 915 (± 302) €.

El protocolo estudiado ha conllevado un ahorro medio de 471 (± 314) € por paciente tratado (Tabla 90), lo que ha supuesto un ahorro total de 77.695 € durante el periodo de 17 meses estudiado.

Tabla 90. Resultados del análisis de minimización de costes

Resultados coste-efectividad		
Total de pacientes		
Efectividad incremental	0%	(Premisa)
Coste incremental (€)	471 (± 314)	Ahorro medio por paciente tratado con dosis fijas
Pacientes con evento "hemorragia"		
Efectividad incremental	0%	(Premisa)
Coste incremental (€)	482 (± 321)	Ahorro medio por paciente tratado con dosis fijas
Pacientes con evento "cirugía"		
Efectividad incremental	0%	(Premisa)
Coste incremental (€)	442 (± 297)	Ahorro medio por paciente tratado con dosis fijas



5. DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

Los episodios de sangrado mayor en los Servicios de Urgencias pueden suponer un problema importante, muchas veces relacionado con la terapia anticoagulante oral (TAO). La incidencia anual de hemorragia mayor por TAO se sitúa en 2,1 (0,9-3,4) episodios por cada 100 pacientes, y se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad(246)(247). Por ello, una reversión temprana de la anticoagulación resulta esencial para mejorar los resultados clínicos en los episodios de sangrado mayor. Por otra parte, ante un paciente anticoagulado candidato a una cirugía o procedimiento invasivo de urgencia, también está indicada la reversión rápida de la anticoagulación(248).

Los anticoagulantes orales disponibles incluyen fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Para la reversión urgente de la actividad de los AVK (acenocumarol y warfarina), se recomienda la administración de vitamina K intravenosa junto con concentrado de complejo protrombínico inactivado (CCP) o plasma fresco congelado (PFC), si no se puede usar CCP. Las guías clínicas recomiendan el CCP frente al PFC, porque este se puede administrar vía intravenosa rápida, en pequeños volúmenes, no precisa descongelación previa, y revierte de forma más rápida el *international normalized ratio* (INR)(249)(250).

El CCP está indicado en la reversión de la anticoagulación por AVK, en pacientes con hemorragias agudas o candidatos a cirugía o procedimiento invasivo de urgencia(182). Al margen de la indicación autorizada, su uso se ha investigado en la reversión de la anticoagulación por ACOD y en el tratamiento de pacientes con coagulopatía secundaria a hemorragia o hemorragia perioperatoria(251)(252)(253). En pacientes tratados con inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), hasta que sus antídotos estén disponibles, deben usarse agentes de reversión inespecíficos, como el CCP(222).

No son muchos los estudios publicados sobre CCP con grupo control, aleatorizados y con alto número de pacientes incluidos, por lo que es difícil establecer la eficacia comparativa. En consecuencia, el uso de CCP en la práctica clínica habitual se basa, fundamentalmente, en opiniones de expertos y en estudios no aleatorizados. Dadas las limitaciones de los estudios que apoyan la administración de CCP, y el aumento de su uso fuera de indicación en la práctica clínica habitual, es necesario continuar investigando en esta área de conocimiento.

Para evaluar la efectividad del CCP en la reversión de la anticoagulación, los resultados clínicos pueden ser las medidas más relevantes. Sin embargo, los pacientes que

necesitan una reversión urgente de la anticoagulación tienen distintos perfiles clínicos, lo que dificulta la estandarización de estos resultados. Por ello, el uso de variables subrogadas, como el INR, es común en los trabajos de investigación. El INR es una medida de la vía extrínseca y común de la coagulación(254). Dado que el CCP contiene en su composición factores que actúan en la vía intrínseca, en nuestro estudio, se ha incluido también el tiempo de cefalina (aPTT) como parámetro evaluador de esta vía.

En cuanto al perfil de seguridad del CCP, los estudios publicados apoyan que puede considerarse tolerable, siendo las complicaciones tromboembólicas las reacciones adversas más graves notificadas.

Un punto de discusión abierto en relación al uso de CCP es su dosificación. Las recomendaciones de dosificación para la reversión de AVK recogidas en la ficha técnica varían entre las 25 y las 50 UI/kg, en referencia al factor IX, dependiendo del INR basal(182). Sin embargo, guías clínicas internacionales recomiendan dosis inferiores para la corrección de la anticoagulación. Además, protocolos institucionales, como el del Hospital Universitario La Paz, incluyen en sus pautas de uso de CCP estrategias de dosificación por dosis fijas(255)(240). La estrategia de dosis fijas, manteniendo la seguridad y eficacia del tratamiento, representa una oportunidad para conseguir resultados en salud de forma más eficiente.

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es analizar y evaluar la administración de Concentrado de Complejo Protrombínico en una Unidad de Urgencias de un hospital de tercer nivel asistencial.

5.1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para la consecución de los objetivos se incluyeron en el estudio 165 pacientes, que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Esta muestra representó más de una tercera parte del total de pacientes tratados con CCP durante el periodo de estudio. El resto de pacientes fueron aquellos tratados en unidades distintas al Servicio de Urgencias, como plantas de hospitalización o quirófanos.

La elección del Servicio de Urgencias se realizó porque este es el servicio inicial de atención médica para aquellos pacientes con sangrados activos, o necesidad de intervención quirúrgica urgente, que suponen un riesgo para su vida.

El CCP está indicado en el tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en el déficit de factores de la coagulación causado por AVK, cuando se requiere una rápida corrección del déficit(182). A los pacientes estudiados, se les administró CCP bien por sangrado activo, o bien por necesidad de un procedimiento que precisara reversión de la anticoagulación, siendo el primer caso más frecuente, ya que supuso un porcentaje de pacientes superior al 70%.

La mediana de edad de los pacientes tratados, que estuvo comprendida entre los 21 y los 97 años, fue de 83 años, representando los hombres un porcentaje ligeramente superior que las mujeres (54,55% vs 45,45%). Estos datos están en concordancia con los datos del *Estudio de prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en atención primaria*, realizado en la Comunidad Valenciana en el año 2016. En este trabajo, la mitad de los pacientes anticoagulados eran mujeres y, aunque la edad media estuvo alrededor de los 75 años, esta aumentó con la prevalencia de la prescripción de TAO. La prevalencia fue máxima y, en consecuencia, el riesgo de eventos adversos, en el grupo de mayores de 80 años, en el que una de cada 15 personas estaba en terapia anticoagulante oral(256).

El peso medio de los pacientes incluidos en el estudio estuvo en torno a 70 kg, situándose el de los hombres por encima de este valor, y el de las mujeres por debajo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). El interés de este dato reside en la estrategia de dosificación de CCP utilizada en el Servicio de Urgencias durante el episodio estudiado. Al tratar a los pacientes con dosis fijas de CCP, si normalizamos por peso, obtendremos una mayor dosificación por kilogramo de peso en la población femenina.

Si bien la gran mayoría de los pacientes (88%), que recibieron CCP, estaban en tratamiento con un AVK, en 20 de ellos se administró CCP para usos fuera de indicación,

4 pacientes recibieron CCP por sangrado relacionado con el tratamiento con ACOD, y 16 por coagulopatía secundaria a hemorragia o sangrado perioperatorio, no asociados a TAO.

Para la reversión de la anticoagulación inducida por dabigatrán, antagonista de la trombina, hay disponible un antídoto específico (idarucizumab). Sin embargo, para la reversión de la anticoagulación por antagonistas del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), hay que recurrir a agentes inespecíficos, como el CCP. Los ACOD actúan bloqueando las etapas finales de la coagulación, alterando, en consecuencia, el efecto final de la misma. Por lo que un aporte de los factores II, VII, IX y X, mediante la administración de CCP, junto con la interrupción de la TAO, ayuda a corregir el estado de anticoagulación.

Distintos ensayos clínicos publicados, evalúan el uso de CCP en la reversión de la anticoagulación por antagonistas del factor Xa, en pacientes con episodios de sangrado. Eerenberg ES, et al. (2011) evaluaron con éxito el uso de 50 UI/kg de CCP para la reversión de la anticoagulación por rivaroxabán(257). Del mismo modo, Zahir H, et al. (2015) concluyeron que dosis de 50 UI/kg de CCP serían adecuadas para la reversión de la anticoagulación por edoxabán(258). En la evaluación del CCP para la reversión de la anticoagulación por apixabán, Cheung YW, et al. (2015) utilizaron dosis inferiores (25-37,5 UI/kg), consiguiendo una reversión parcial de la anticoagulación(259).

En relación al uso de CCP para el tratamiento de la coagulopatía secundaria al sangrado, o de la hemorragia perioperatoria, en pacientes sin TAO, este fármaco es de interés ya que aumenta la actividad de los factores de la coagulación en los primeros 10 minutos tras su administración, manteniéndola estable durante 4-6 horas(253).

En la muestra analizada en nuestro estudio, destaca el elevado número de pacientes que necesitaron reversión de la anticoagulación inducida por AVK, en comparación con aquellos tratados con ACOD. Durante mucho tiempo, los AVK han sido la única opción farmacológica disponible de TAO. En pacientes con contraindicación de uso de AVK, la alternativa era el tratamiento con antiagregantes plaquetarios(149). El uso de AVK requiere monitorización del tiempo de protrombina, expresado como INR, y presenta riesgo potencial importante de interacciones farmacológicas y hemorragias.

En los últimos años, se han desarrollado los ACOD, que, además de no necesitar una monitorización tan estrecha, se asocian a una tendencia a presentar menor tasa de eventos adversos graves (ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor grave e, incluso, mortalidad)(260). Esta circunstancia, junto a la poca prevalencia de uso de ACOD

durante el periodo de estudio (noviembre 2015-marzo 2017), puede justificar la distribución de nuestra muestra según la TAO.

Aproximadamente, tres de cada cuatro de los pacientes que recibieron CCP presentaron un sangrado activo. En concreto, el 33,94% presentaron hemorragia digestiva, y el 26,06% hemorragia intracraneal. Nuestros datos están en la línea de otros estudios publicados, donde dos tercios del uso de CCP en los Servicios de Urgencias lo relacionan con episodios de sangrado, principalmente hemorragias gastrointestinales (30-60%) e intracraneales (17-30%) asociadas a TAO(261)(262).

5.2. EFECTIVIDAD DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

5.2.1. DOSIS UTILIZADA

La dosificación, siguiendo el protocolo de reversión de la anticoagulación del hospital, se basó en la administración de dosis fijas de CCP. Inicialmente, se administraron dosis de 1.000 UI por paciente, y posteriormente, dosis adicionales de 500 UI fueron evaluadas en función del control clínico o del INR(240). Siguiendo esta estrategia, las dosis de CCP administradas estuvieron comprendidas entre las 500 y las 4.000 UI por paciente, siendo la mediana de 1.000 UI/paciente. Del total de pacientes, la mitad recibieron 1.000 UI de CCP, y uno de cada tres pacientes 1.500 UI.

Las guías clínicas canadienses del *National Advisory Committee on Blood Products*, recogen la estrategia de dosificación de CCP basada en dosis fijas, recomendando una dosis inicial de CCP de 1.000 UI, junto con vitamina K, para revertir el efecto anticoagulante por AVK(263). Esta estrategia, también ha sido evaluada en ensayos clínicos publicados: Khorsand N, et al. (2012) plantearon un estudio prospectivo con grupo control, donde comparaban dosis fijas de CCP de 1.040 UI con dosis normalizadas por kilogramo de peso, y según INR basal, tal y como recoge la ficha técnica. Estos autores confirmaron con sus resultados la no inferioridad de la estrategia de dosis fijas(264).

Por tanto, la estrategia de dosificación de CCP utilizada, cuenta con evidencia publicada que apoya su efectividad. El uso de dosis fijas, nos permitió, presumiblemente, reducir el riesgo trombotogénico del medicamento evaluado, además de reducir el tiempo de espera desde la pauta médica hasta la administración. Esta circunstancia es determinante en pacientes donde es necesario actuar con rapidez.

La normalización de las dosis utilizadas en el estudio por kilogramo de peso, dio lugar a una dosis media de 17,23 ($\pm 7,36$) UI/kg. Esta dosis es, incluso, menor al rango inferior

de dosificación que recoge la ficha técnica del medicamento, donde, para un INR inicial de 2-2,5, recomienda una dosis de 22,5-32,5 UI/kg(182). Las guías clínicas americanas sobre el manejo del sangrado en pacientes con TAO, también recogen dosis más bajas a las recomendadas en la ficha técnica sobre la dosificación de CCP(255). La variabilidad, y controversia, en relación a la dosificación de CCP queda patente en la revisión de Brekermans MPA, et al. (2017)(265), donde las estrategias de dosificación difieren en los 19 estudios incluidos, administrándose dosis entre las 5 y las 80 UI/kg.

Los pacientes tratados con CCP por un episodio de sangrado recibieron una dosis media superior a los pacientes quirúrgicos (17,91 (\pm 7,64) vs 15,25 (\pm 6,69) UI/kg), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Las dosis utilizadas en nuestro estudio difieren de las usadas en los ensayos clínicos de Sarode R, et al. (2013), en pacientes con sangrado, y de Goldstein JN, et al. (2015), en pacientes quirúrgicos. En ambos estudios se emplearon dosis de CCP de 25 UI/kg en pacientes con INR basal 2-4. Nuestros datos difieren de estos autores, pero sí están en concordancia con la práctica clínica habitual(266)(267)(268)(269).

La dosis media por kilogramo de peso inferior utilizada en pacientes quirúrgicos, puede explicarse por el mejor estado basal de la coagulación en este subgrupo. Estos pacientes, al no presentar hemorragia al inicio del episodio de urgencias, presentaban mayor estabilidad hemodinámica y menor INR inicial, que, posiblemente, facilitaron la reversión satisfactoria de la anticoagulación con una dosis inferior de CCP.

La administración de vitamina K se analizó únicamente en aquellos pacientes en tratamiento con fármacos dicumarínicos. Estos fármacos actúan por antagonismo de la vitamina K, luego esta vitamina constituye el antídoto de elección. El 88% de los 145 pacientes en tratamiento con AVK, y revertidos con CCP, recibieron, de forma concomitante, vitamina K.

La administración de vitamina K es importante para prevenir el fenómeno de rebote del INR(270). Este fenómeno consiste en la recuperación de niveles elevados de INR, una vez que estos ya se habían corregido. Esta situación puede suceder a las 6-8 horas de la administración del CCP, motivada por dos factores: el descenso de la actividad del CCP, debido a la vida media corta del factor VII, y la omisión de la administración de vitamina K. El efecto de la vitamina K se consigue en las primeras 4-6 horas tras su administración, lo que permite mantener la actividad de la coagulación una vez el efecto del CCP se ha atenuado.

Dos tercios de los pacientes con sangrado activo, y un tercio de los pacientes quirúrgicos, recibieron transfusión de sangre, o de alguno de sus componentes, resultando la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Los porcentajes de transfusión del estudio fueron ligeramente superiores a los publicados en dos ensayos clínicos. Sarode R, et al. (2013) registraron un 49% de pacientes transfundidos en pacientes con sangrado, mientras que Goldstein JN, et al. (2015) identificaron un 15% de transfundidos en pacientes quirúrgicos(271)(211). Nuestros datos están en consonancia con estos estudios, ya que la prevalencia de transfusión fue superior en los pacientes con hemorragia. Los pacientes con hemorragia masiva, además de la coagulación, tiene el hemograma alterado, por lo que solo la reversión de la anticoagulación puede no ser suficiente, siendo necesaria la reposición de las pérdidas de sangre, o de sus componentes. Además, el paciente quirúrgico, que libera gran cantidad de factor tisular por la propia intervención, tiene la coagulación hiperestimulada, lo que puede disminuir las necesidades de transfusión.

5.2.2. VARIABLES ANALÍTICAS

▪ *INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO*

El INR estandariza los cambios obtenidos en el tiempo de protrombina. Esta prueba mide el tiempo que tarda el plasma en coagular tras la adición de factor tisular. Es sensible a los factores de la coagulación II, V, VII y X, y al fibrinógeno, evaluando las vías extrínseca y común de la coagulación(242).

El INR inicial medio fue de 3,15 ($\pm 1,93$), siendo de 3,35 ($\pm 2,04$) en pacientes con sangrado activo, y 2,66 ($\pm 1,53$) en pacientes quirúrgicos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Estos datos están en concordancia con el porcentaje de pacientes transfundidos, que resultó ser mayor en los pacientes con hemorragia. El mayor tiempo de protrombina en los pacientes con hemorragia, se justifica por la anticoagulación farmacológica y por la coagulopatía de consumo consecuencia del sangrado activo, que conlleva una depleción de todos los factores de la coagulación.

Si bien los valores medios de INR control fueron similares en pacientes con hemorragia y en pacientes quirúrgicos, el grado de corrección alcanzado fue mayor en los pacientes con sangrado activo (1,91 ($\pm 2,02$) vs 1,11 ($\pm 1,42$) unidades). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). La administración de CCP aportó los factores de la coagulación II, VII y X (vías extrínseca y común), cuyo déficit prolongaba el INR, corrigiendo este valor tanto en pacientes con hemorragia, como en pacientes

quirúrgicos. Los pacientes con hemorragia alcanzaron mayor grado de corrección, al partir de un INR inicial medio más elevado.

▪ **RATIO DEL TIEMPO DE CEFALINA**

El tiempo de cefalina (aPTT) mide el tiempo que tarda en coagular el plasma tras la adición de un fosfolípido, un activador y calcio. Es sensible a los factores de la vía intrínseca (VIII, IX, XI y XII) y común (X y II) de la coagulación(242). La ratio de aPTT es la razón entre el aPTT del paciente y el aPTT control.

En nuestro estudio, la ratio de aPTT inicial media fue de 1,56 ($\pm 0,7$), siendo similar tanto en paciente con hemorragia, como en pacientes quirúrgicos. Ambos subgrupos partían de una ratio de aPTT inicial prolongada, debido, principalmente, a la anticoagulación por AVK, que reducen la actividad del factor IX. El hecho de que no hubiera diferencias entre subgrupos en la ratio de aPTT inicial, puede explicarse por la influencia más retardada de la vía intrínseca sobre el efecto final de la coagulación. La vía intrínseca de la coagulación requiere de más pasos, o reacciones de activación intermedias, hasta la conversión de protrombina en trombina, al contrario de la vía extrínseca. Esta diferencia otorga una mayor influencia a la vía extrínseca sobre la formación de trombina(254). Este hecho, se puede ver reflejado en los tests de coagulación, a través de los parámetros que evalúan estas vías. Al estar la vía extrínseca, inicialmente, más activa en pacientes con hemorragia, hay depleción de los factores de esta vía y los pacientes parten de un INR superior. Esto no sucedería tan marcadamente con la vía intrínseca y sus factores, por lo que no se traduce en una diferencia significativa entre valores de ratio de aPTT inicial.

▪ **ACTIVIDAD DE PROTROMBINA**

La actividad de protrombina expresa el tiempo de protrombina en relación a un valor de referencia. Al igual que el INR, la actividad de protrombina es un parámetro evaluador de la vía extrínseca de la coagulación.

En nuestro estudio, los resultados recogidos para ambos parámetros son comparables. Por tanto, los datos obtenidos de actividad de protrombina dan consistencia a los resultados de INR.

Tradicionalmente, la prueba utilizada para el control de la TAO por AVK ha sido el tiempo de protrombina (TP). Este test se realiza añadiendo tromboplastina a una muestra de plasma citratado recalcificado, y registrando el tiempo de coagulación. La sensibilidad de la tromboplastina a la disminución en los factores de la coagulación mediada por AVK depende de la naturaleza del reactivo, siendo una variable crítica del test. Con el fin de evitar esta variabilidad, actualmente, la expresión del resultado de TP se realiza en

forma de INR, que permite la corrección de la ratio del tiempo de protrombina por un factor, que refleja la sensibilidad de la tromboplastina usada en el test. Este factor es el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI)(272).

El TP también es sensible a la presencia de rivaroxabán o apixabán(272). Cuando este se expresa como INR, el ISI de las tromboplastinas es distinto que el obtenido para AVK(272). La utilización de ISI calibrados para rivaroxabán o apixabán disminuiría las discrepancias entre tromboplastinas, y permitiría utilizar este test para la monitorización de estos fármacos(272). En este trabajo, para dar solidez a los resultados, se ha reforzado la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación con la medición de la actividad de protrombina, además del INR.

En relación al tiempo de cefalina, aunque con menor intensidad que el tiempo de protrombina, tanto los AVK, como rivaroxabán y apixabán, pueden prolongar este tiempo.

Estos parámetros “clásicos” de evaluación de la coagulación, el TP y el aPTT, también aparecen alterados en pacientes no anticoagulados, que presentan una activación de la coagulación sanguínea(273).

Creemos que la incorporación del tiempo de cefalina en la evaluación de la efectividad de la reversión de la anticoagulación mediada por CCP, supone un enfoque muy novedoso. Los estudios publicados se centran en la medición del INR como variable subrogada de la efectividad del CCP. Con la incorporación del aPTT, realizamos una evaluación más completa del efecto de la administración de CCP en la evaluación global de la anticoagulación.

▪ HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO

La hemoglobina es la hemoproteína de la sangre responsable del transporte de oxígeno, que se encuentra en los glóbulos rojos(274). El hematocrito es la proporción de la sangre formada por glóbulos rojos(275).

De forma paralela, los valores de hemoglobina y hematocrito, tanto iniciales como de control, fueron superiores en los pacientes quirúrgicos, respecto a los pacientes con hemorragia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Los pacientes con hemorragia presentaron mayor inestabilidad hemodinámica, que se tradujo en un mayor descenso de los valores de hemoglobina y hematocrito, y en un mayor porcentaje de pacientes transfundidos. Los valores de hemoglobina alcanzados por los pacientes con hemorragia en nuestro estudio se situaron en torno a 10 g/dL, en línea con los pacientes incluidos en el ensayo clínico de Sarode R, et al. (2013), que mostraron valores de hemoglobina basal en torno a 9 g/dL(210).

El diferencial, entre los valores inicial y control de hemoglobina y hematocrito, fue menor en los pacientes con hemorragia que en los pacientes quirúrgicos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Este hecho podría deberse a la estabilización del descenso de hemoglobina y hematocrito que se produjo en pacientes con sangrado activo, a los que se administró CCP para tratar este episodio. Por el contrario, en la mayoría de pacientes quirúrgicos, el sangrado se habría iniciado tras la administración del CCP, consecuencia de la propia intervención quirúrgica. Por tanto, dentro de las primeras 24 horas, cuando se realizó la analítica de control, los pacientes quirúrgicos aún no habrían estabilizado el descenso de hemoglobina.

5.2.3. RESPUESTA TERAPÉUTICA

En la evaluación de la efectividad del uso de CCP, para la reversión de la anticoagulación adquirida de los pacientes con episodios de sangrado, o en los pacientes con criterio de cirugía urgente, se utilizaron las variables analíticas descritas en el anterior apartado como variables subrogadas de respuesta.

La FDA²¹ define una variable subrogada como “una medida de laboratorio, o signo físico, que se usa en ensayos terapéuticos como sustituto de una variable clínicamente significativa, que es una medida directa sobre lo que siente un paciente, sus funciones, o su supervivencia, y que se espera que prediga el efecto de la terapia”(276).

La variabilidad clínica de los pacientes incluidos, junto con la naturaleza retrospectiva del estudio, dificultó la estandarización y recogida de variables clínicas de respuesta. Por este motivo, las variables analíticas fueron las elegidas para la evaluación de la efectividad.

El CCP contiene los factores de la coagulación dependientes de vitamina K II, VII, IX y X, actuando el factor VII en la vía extrínseca, el factor IX en la vía intrínseca, y los factores II y X en la vía común de la coagulación(182). Por tanto, se escogieron variables analíticas que permitieran una evaluación global de la coagulación.

Para la evaluación de la respuesta terapéutica, la variable principal utilizada fue el INR. Esta variable, en la evaluación del estado de la anticoagulación, está perfectamente documentada(277)(278). En relación a la elección del valor de $\text{INR} \leq 1,5$ como indicador de corrección de la anticoagulación, esta se apoya en distintos estudios publicados(244)(245).

²¹ FDA: *Food and Drug Administration*

Si bien el aPTT no cuenta con tanto respaldo bibliográfico como el INR, dado lo novedoso del parámetro en este contexto, su elección como parámetro de eficacia se basa en un sólido marco teórico, ya descrito en el apartado anterior.

Del total de pacientes que recibieron CCP, el 69% alcanzaron valores de INR iguales o inferiores a 1,5 tras la administración del medicamento. Este resultado confirma los datos de eficacia de CCP de estudios publicados, donde el 60-80% de los pacientes corrigieron el INR(279)(280), y de la revisión sistemática de Tornkvist M, et al. (2018), donde el 63,1% de los pacientes analizados alcanzaron un INR final igual o inferior a 1,5(248).

Tanto los pacientes con hemorragia, como los pacientes quirúrgicos, alcanzaron una corrección del INR del 60-70%, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos.

El INR inicial medio, del total de pacientes, fue 3,15 ($\pm 1,93$), mientras que el INR control medio fue 1,47 ($\pm 0,33$). La disminución de 1,68 ($\pm 1,9$) unidades alcanzada fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). También fue estadísticamente significativo el análisis por rangos, que muestra como 155 pacientes del total lograron un INR control inferior al INR inicial.

Si bien, la mayoría de pacientes corrigieron el INR, los restantes, aunque no corrigieron el INR, sí mostraron una reducción estadísticamente significativa de este parámetro. Por tanto, estos datos consolidan los porcentajes de corrección de INR obtenidos en nuestro estudio

La respuesta terapéutica en hombres fue del 64,44%, mientras que en mujeres fue del 74,67%, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas. En nuestra muestra, parece apreciarse un mayor porcentaje de respuesta en mujeres, que puede explicarse por la mayor dosis, normalizada por kilogramo, utilizada en este subgrupo. Sin embargo, no podemos afirmar que este hecho sea extrapolable al resto de la población.

La edad media, tanto en aquellos que respondieron, como en aquellos que no obtuvieron respuesta, fue similar, oscilando entre los 78 y los 80 años.

Al analizar la dosis media administrada, totalizada en UI, en función de la respuesta terapéutica no se observaron diferencias. Por tanto, podríamos afirmar que la corrección del INR no guarda relación con la dosis total utilizada por paciente. Estos datos se confirman con el análisis de la relación entre la respuesta terapéutica y el intervalo de dosis (UI), donde la corrección del INR no muestra diferencias en función del intervalo. En este análisis, se pone de manifiesto que dosis de 1.000 o 1.500 UI son suficientes

para la corrección del INR en la mayoría de los pacientes. En línea con nuestros resultados, estudios recientemente publicados evaluaron satisfactoriamente el uso de dosis fijas de CCP de 1.000-1.500 UI para la corrección del INR a valores inferiores a 1,5(281)(282).

El hecho de que dosis más altas no mejoren la respuesta a CCP, podría explicarse por la cinética de las reacciones enzimáticas encadenadas de la coagulación(283).

Al analizar la disminución del INR tras la administración de CCP para todos los intervalos de dosificación, se obtuvo una reducción estadísticamente significativa para cada uno de ellos ($p \leq 0,05$). En consecuencia, podemos afirmar que el CCP redujo el INR para todos los intervalos de dosis, normalizadas por kilogramo de peso, utilizados en el estudio.

Aunque los intervalos de dosis (UI/kg) aumentaron de forma paralela al INR inicial medio, estos fueron siempre inferiores a los recogidos en la ficha técnica del medicamento(182). Una mayoría de pacientes, que partieron de un INR inicial inferior a 3, recibieron dosis por debajo de las 22,5 UI/kg, en vez de las 22,5-40 UI/kg recomendadas en la ficha técnica(182). Es interesante resaltar que muchos pacientes con INR inicial medio superior a 8, logran corregir el INR con dosis por debajo de las 15 UI/kg, demostrando que dosis bajas pueden ser eficaces, al mismo tiempo que minimizan el riesgo tromboembólico y optimizan los recursos.

El valor medio de INR inicial en los pacientes que lograron respuesta terapéutica fue de 2,9 ($\pm 1,7$), frente a 3,71 ($\pm 2,29$) de los pacientes que no alcanzaron INR inferior o igual a 1,5, resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Sin embargo, a pesar de que los pacientes con mayor INR inicial medio alcanzaron en menor porcentaje valores de INR control iguales o inferiores a 1,5, cabe resaltar que todos los pacientes redujeron el valor de INR, tras la administración de CCP, de forma estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

En el análisis de la respuesta terapéutica en función del motivo de administración se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Un 86% de los pacientes con hemorragia intracraneal corrigieron el INR, frente a un 64% de los pacientes con hemorragia digestiva. Estos datos están en consonancia con los publicados por Marcos-Jubilar M, et al. (2019), que recogieron un porcentaje de corrección del 77,8% en pacientes con hemorragia intracraneal, y del 62,6% en pacientes con hemorragia digestiva(253). Esta diferencia podría explicarse por la isquemia hepática aguda que puede acompañar a un episodio de hemorragia digestiva,

aumentando la dificultad de la reposición de factores de la coagulación dependientes de vitamina K, que reviertan el sangrado(284).

Al analizar la disminución del INR tras la administración de CCP para todos los motivos de administración, se obtuvo una reducción estadísticamente significativa para cada uno de ellos ($p \leq 0,05$). Luego, podemos afirmar que el CCP redujo el INR para todos los motivos de administración recogidos en el estudio.

Si bien, los pacientes con hemorragia intracraneal corrigieron el INR a valores iguales o inferiores a 1,5 en un mayor porcentaje, en aquellos con hemorragia gastrointestinal destacó el alto grado de corrección de INR alcanzado, de valores medios de INR inicial de 3,88 ($\pm 2,36$) a valores de control medios de INR de 1,45 ($\pm 0,27$), confirmando el beneficio de CCP, también, en este subgrupo de pacientes.

Al analizar la respuesta terapéutica en función de la TAO, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En relación a los usos fuera de indicación de CCP, aunque la muestra fue pequeña, se observaron altos porcentajes de corrección de INR. Si bien es cierto, como ya se ha discutido, que este test no está validado para estos subgrupos, sí parece que podría esperarse un beneficio terapéutico del uso de CCP(222)(285).

En los 145 pacientes que estaban en TAO con un agente dicumarínico, no se observaron diferencias en la respuesta terapéutica en función de la administración de vitamina K. Este dato es llamativo, ya que la administración de vitamina K en estos pacientes es de elección para una reversión mantenida en el tiempo de la anticoagulación. Por tanto, en aquellos pacientes a los que no se administró vitamina K de forma concomitante, cabría esperar un efecto rebote del INR cuando la actividad del CCP disminuya.

En la evaluación de la efectividad del CCP sobre la normalización de la vía intrínseca de la coagulación, tres de cada cuatro pacientes corrigieron el tiempo de cefalina (aPTT) a valores iguales o inferiores a 1,2. Además, para el total de pacientes, se alcanzó una diferencia de la ratio de aPTT, tras la administración de CCP, estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

La evaluación de este parámetro constituye uno de los aspectos más novedosos de este trabajo. Si bien, estudios publicados recogen la utilidad de evaluar ambos parámetros (TP y aPTT) en el seguimiento de los pacientes con exceso de anticoagulación(286)(287), no se ha encontrado evidencia publicada en relación a su uso para la monitorización de la eficacia del tratamiento con CCP. La vía extrínseca de la coagulación es la vía más rápida de la hemostasia secundaria, por ello, su evaluación,

a través del TP, es de elección en la monitorización del tratamiento anticoagulante. No obstante, los datos obtenidos pueden reforzar el papel del aPTT como parámetro adicional de evaluación de la terapia con CCP.

El CCP incluye factor IX de la coagulación en su formulación, por lo que su administración, además de potenciar la vía extrínseca, potencia la actividad de la vía intrínseca a través de este factor de la coagulación. Para evaluar la evolución de esta vía, antes y después de la administración de CCP, se incluyó la ratio de aPTT como parámetro.

Al evaluar la corrección de la ratio de aPTT en función del tipo de evento, se observó que en pacientes con hemorragia el porcentaje de corrección fue superior que en pacientes quirúrgicos (83% vs 57%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Los pacientes con hemorragia, al inicio del episodio, ya partían de un estado de hiperactividad en la coagulación, mientras que, en pacientes quirúrgicos, esta se activó durante el episodio. En pacientes quirúrgicos, la primera vía en activarse es la vía extrínseca, no solo porque es más rápida, sino porque, además, en estos pacientes se produce una alta liberación de factor tisular, responsable de la activación de esta vía. Esto se traduce en un mayor efecto de la coagulación observado en la vía extrínseca, a través del INR, que, en la vía intrínseca, a través del aPTT.

Esta diferencia en la activación de una u otra vía, también se observa en el número de pacientes cuya ratio de aPTT control fue inferior a la inicial, 133, frente a los 155 pacientes cuyo INR control fue inferior al INR inicial.

En el análisis de la corrección de la ratio de aPTT según la TAO, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$), evidenciándose una mayor corrección de este parámetro en pacientes anticoagulados, que en no anticoagulados. Mientras en todos los pacientes la vía extrínseca estaba hiperactivada, hecho reflejado analíticamente a través del INR, la hiperactividad de la vía intrínseca fue más marcada en pacientes anticoagulados. En estos pacientes, además de la administración de CCP, se pudo producir una supresión de la anticoagulación debido a la retirada de la TAO, por lo que la actividad de la coagulación se vio doblemente potenciada.

Del total de pacientes, solo un 21,82% alcanzaron niveles de actividad de protrombina iguales o superiores al 70%. A pesar de esto, la actividad de protrombina media aumentó del 29,44 ($\pm 14,27$) al 57,2 ($\pm 15,45$) %, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). En pacientes anticoagulados, la actividad de protrombina debe estar entre el 25 y el 35%, que en nuestro estudio se correspondería al valor inicial

medio del 29, 44%. Si bien no se alcanzaron valores iguales o superiores al 70%, sí se observó una corrección de la anticoagulación.

Cerca del 80% de los pacientes del estudio lograron efectividad hemostática, definida como la estabilización de los niveles de hemoglobina y hematocrito (descenso de hemoglobina y hematocrito < 20%). Este dato es similar a los publicados en los estudios de Sarode R, et al. (2013) y Sin JH, et al. (2016), donde los pacientes alcanzaron porcentajes de efectividad hemostática del 74,5 y 73,6%, respectivamente(271)(288). En la evaluación de la efectividad hemostática, Sarode R, et al. (2013) recogieron los episodios de sangrado a las 4 y 24 horas de la administración de CCP(210). Nuestra definición de efectividad hemostática fue diferente, adaptándose a la naturaleza retrospectiva del estudio.

5.3. SEGURIDAD DEL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO

En nuestro estudio, la incidencia de eventos adversos de carácter tromboembólico tras la administración de CCP fue del 0,6%. Este dato es inferior al publicado en los ensayos clínicos de Sarode R, et al. (2013) y Goldstein JN, et al. (2015), donde la incidencia de eventos adversos fue del 7,8% y del 6,8%, respectivamente(210)(211).

En este trabajo, se realizó un periodo de seguimiento de tres meses, que fue superior al de estudios publicados(289), permitiendo minimizar el riesgo de pérdida de información. Por tanto, el que solo se haya identificado un episodio tromboembólico, que se produjo a los 5 días de la administración de CCP, no puede atribuirse al periodo de seguimiento, ya que este fue lo suficientemente largo como para detectar los eventos tromboembólicos atribuibles al CCP. De hecho, al haber interrumpido los pacientes la TAO tras el evento hemorrágico, el evento tromboembólico pudo estar relacionado con los factores clínicos subyacentes del paciente, más que con la propia administración de CCP.

En la revisión sistemática de Tornkvist M, et al. (2018), que incluyó datos en práctica clínica habitual, la incidencia de tromboembolismo en pacientes tratados con CCP publicada fue del 1,6%. Este porcentaje menos elevado de episodios tromboembólicos, está más en consonancia con nuestros resultados.

El escaso número de eventos tromboembólicos identificados, podría estar relacionado con las bajas dosis utilizadas. Mientras que en los ensayos clínicos de Sarode R, et al. (2013) y Goldstein JN, et al. (2015), donde la incidencia fue mayor, se administraron, para un INR basal de 2-4, dosis de CCP de 25 UI/kg, en nuestro estudio, para el mismo intervalo de INR, las dosis fueron inferiores(271)(211).

Por otra parte, se podría haber infraestimado la relación del CCP con el riesgo tromboembólico, ya que la mayoría de los pacientes, probablemente, reiniciaron la TAO durante el periodo de seguimiento.

Del total de pacientes tratados con CCP, el 7% fallecieron, no siendo el CCP motivo del *exitus* en ningún paciente.

Ocho de los 11 *exitus* confirmados, fueron consecuencia del evento hemorrágico, resultando la hemorragia intracraneal por traumatismo craneoencefálico el principal motivo de *exitus*.

De este análisis también se extrae que, el porcentaje de supervivientes durante el episodio de urgencias en nuestro estudio, fue superior al de otros trabajos publicados(253). La protocolización de la administración de CCP habría facilitado la optimización de su uso y, en consecuencia, permitido mejorar los resultados en salud obtenidos.

5.4. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN

En este análisis farmacoeconómico de minimización de costes hemos comparado dos estrategias de dosificación del mismo fármaco (CCP), para las que hemos asumido equivalencia terapéutica. Ambas han demostrado eficacia y seguridad en distintos trabajos publicados(210)(211)(290).

La primera estrategia de dosificación, es la dosificación individualizada por paciente en función de INR inicial y peso, que recoge la ficha técnica(182).

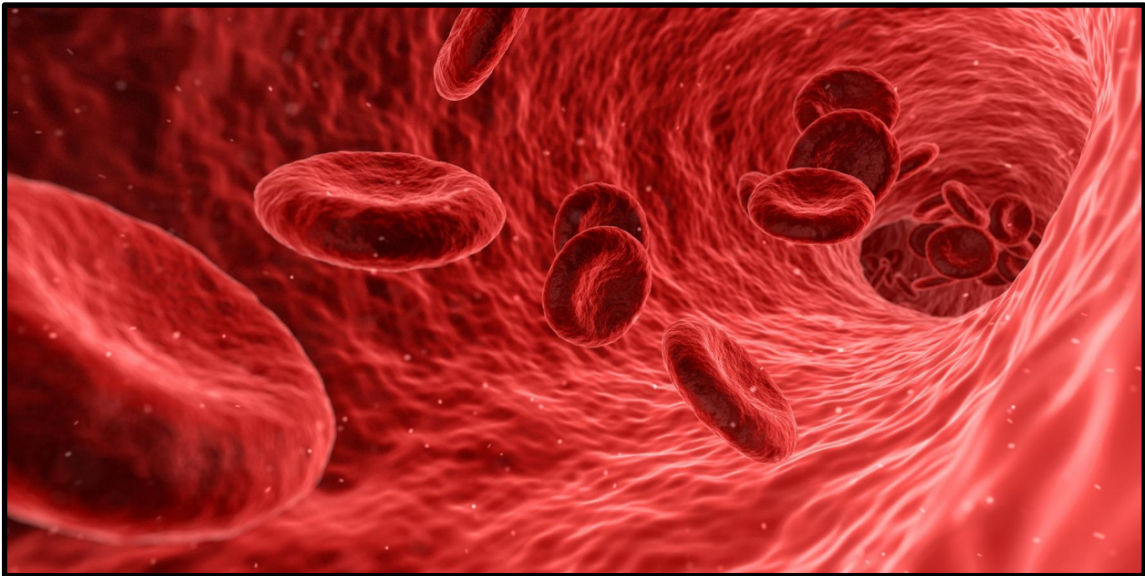
La segunda estrategia, la utilizada en el estudio, es la dosificación basada en dosis fijas. Inicialmente, se administran dosis de 1.000 UI por paciente y, posteriormente, dosis adicionales de 500 UI son evaluadas en función de la respuesta clínica o del INR. Esta estrategia de dosificación está recogida en las guías clínicas del *American College of Cardiology*(255).

La estrategia de dosificación basada en dosis fijas supuso un coste medio por paciente de 444 (± 170) €, mientras que la dosificación por kilogramo de peso hubiera supuesto un coste medio por paciente de 915 (± 302) €.

Como resultado del análisis farmacoeconómico, obtuvimos que, el tratar a los pacientes con CCP, siguiendo una estrategia de dosis fijas, supuso un ahorro medio por paciente tratado de 471 (± 314) €. Por tanto, la dosificación de CCP basada en protocolos de dosis fijas, a eficacia y seguridad comparables, representa una oportunidad de alcanzar resultados en salud de forma más eficiente.

Analizando en conjunto los resultados obtenidos en este trabajo, podemos aportar las siguientes consideraciones:

- El estudio muestra que la mayoría de pacientes que reciben CCP en un Servicio de Urgencias, son pacientes de edad avanzada y, en su mayoría, en terapia anticoagulante oral (TAO), cuyo desajuste puede favorecer la aparición de un sangrado, que es necesario corregir de forma urgente.
- La administración del CCP a los pacientes en el Servicio de Urgencias ha resultado útil, mostrando una mejoría en los parámetros básicos de la hemostasia (INR, aPTT, actividad de protrombina, hemoglobina y hematocrito) con una escasa incidencia de eventos adversos.
- Nuestros resultados se han mostrado especialmente interesantes, al revelar el tiempo de cefalina (aPTT) como parámetro útil en la evaluación del tratamiento con CCP. Dicho parámetro podría incorporarse, junto con el INR, en la evaluación de la efectividad del CCP, en la corrección de la alteración de la hemostasia, en la práctica clínica habitual.
- A la vista de estos novedosos resultados, sería interesante consensuar estrategias de utilización de CCP en los Servicios de Urgencias, que permitan tanto optimizar su uso mediante la aplicación de dosis fijas, como mejorar la evaluación de su actividad correctora de la hemostasia.
- Por último, nuestro grupo de investigación continúa trabajando en el estudio de indicaciones futuras del CCP, como, por ejemplo, en la reversión de sangrados producidos por el desajuste del tratamiento con ACOD. Este reto se presenta con máximo interés, ante el incremento de nuevos pacientes tratados con estos anticoagulantes.



6. CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

Primera. La administración de Concentrado de Complejo Protrombínico inactivado (CCP) para la reversión de la anticoagulación en pacientes con sangrado activo, o con necesidad de intervención quirúrgica, en una Unidad de Urgencias, se mostró eficaz y segura.

Segunda. Los pacientes a los que se administró CCP mostraron unas características similares en cuanto a edad, peso y distribución por sexo; con edades en torno a los 80 años, pesos en torno a los 70 kg y, prácticamente, el mismo porcentaje de hombres que de mujeres.

Tercera. Los factores que influyeron en la administración de CCP fueron los desajustes de la coagulación establecidos (o la prevención de un previsible desajuste por intervención quirúrgica), bien porque los pacientes estaban en tratamiento con anticoagulantes orales, o bien porque presentaban una coagulopatía secundaria a hemorragia. Del total de pacientes, a un 70% se administró CCP por un episodio hemorrágico, principalmente digestivo o intracraneal, y, en relación al tratamiento oral previo, en torno a un 90% estaban anticoagulados.

Cuarta. La administración de CCP a dosis inferiores a las recogidas en la ficha técnica (17,23 UI/kg de media), siguiendo el protocolo de uso del Hospital Universitario La Paz, mostró diferencias entre los subgrupos estudiados, debiendo administrarse una dosis superior en pacientes con hemorragia (17,91 UI/kg de media), respecto a los pacientes quirúrgicos (15,25 UI/kg de media), siendo la dosis mayor utilizada, aún inferior a la recomendada en la ficha técnica.

Quinta. La administración de CCP se mostró efectiva en la normalización de los parámetros de evaluación de la hemostasia. Este hecho se vio corroborado por una corrección del INR, un incremento en la actividad de protrombina y un descenso en el tiempo de cefalina. Asimismo, se observó un descenso de la hemoglobina y del hematocrito, que fue inferior a un 20%, y cuyos valores estuvieron en consonancia con los porcentajes de pacientes transfundidos para los subgrupos estudiados.

Sexta. El análisis de la evaluación de la seguridad de la administración de CCP, puso de manifiesto la seguridad de dicho medicamento. Esta conclusión se basa en la escasa incidencia de aparición de eventos adversos (0,6%). Esta seguridad pudo verse reforzada, además de por las bajas dosis utilizadas, por la protocolización establecida.

Séptima. El uso de CCP para revertir la anticoagulación en los pacientes tratados en el Servicio de Urgencias, mostró un coste medio por paciente de 444 €. Este coste final

obtenido, fue el resultado de la protocolización establecida, que disminuyó en, aproximadamente, un 50% el coste teórico inicial.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Urquijo A. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Medica 13a Edicion booksmedicos. [cited 2019 May 23]; Available from: https://www.academia.edu/35744207/Guyton_y_Hall_Tratado_de_Fisiologia_Medica_13a_Edicion_booksmedicos
2. Atlas-de-Hemofilia.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://www.seth.es/images/auspicios-seth/2013/Atlas-de-Hemofilia.pdf>
3. Ross MH, Pawlina W. Histología. Ed. Médica Panamericana; 2007. 998 p.
4. Koolman J, Röhm K-H. Bioquímica: texto y atlas. Ed. Médica Panamericana; 2005. 492 p.
5. Hematología SA de. Hematología: Volumen 21 - Número Educativo - Fisiología de la Hemostasia Normal. Sociedad Argentina de Hematología; 2017. 107 p.
6. Rodak BF. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Ed. Médica Panamericana; 2005. 862 p.
7. Nurden AT. Platelet membrane glycoproteins: a historical review. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Jul;40(5):577–84.
8. Kunicki TJ. Platelet membrane glycoproteins and their function: an overview. *Blut.* 1989 Jul;59(1):30–4.
9. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009 Jul;23(4):177–89.
10. Fox JE, Reynolds CC, Johnson MM. Identification of glycoprotein Ib beta as one of the major proteins phosphorylated during exposure of intact platelets to agents that activate cyclic AMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem.* 1987 Sep 15;262(26):12627–31.
11. Coller BS. Disorders of platelets. In: OD Ratnoff, CD Forbes (editors). Disorders of hemostasis. Orlando, Grune & Stratton; 1984. p. 73-176. In.
12. Monteiro MC, O'Connor JE, Martínez M. La Citometría de Flujo en el Análisis de las Plaquetas: (I) Aspectos Estructurales y Funcionales de las Plaquetas. *Revista de Diagnóstico Biológico.* 2001 Sep;50(3):111–36.
13. ultra estructura de la plaqueta [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.uaz.edu.mx/histo/gartext/10-10e.htm>
14. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3527–61.
15. Aird WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost.* 2005 Jul;3(7):1392–406.
16. Proceedings of the Third Margaux Conference on Critical Illness: the Endothelium-an Underrecognized Organ in Critical Illness? Sedona, Arizona, USA. November 14-18, 2001. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5 Suppl):S179-348.
17. Patología Clínica Veterinaria. UNAM; 2007. 354 p.
18. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria [Internet]. *Acta Sanitaria.* 2014 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://www.actasanitaria.com/caracteristicas-tecnicas-de-los-concentrados-de-factores-de-la-coagulacion-manual-para-farmacia-hospitalaria/>
19. Fisiología de la hemostasia | Fisiología humana, 4e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134365156>
20. Ferrer AP. MEDICINA TRANSFUSIONAL. Ed. Médica Panamericana; 2010. 194 p.

21. Davie EW, Ratnoff OD. WATERFALL SEQUENCE FOR INTRINSIC BLOOD CLOTTING. *Science*. 1964 Sep 18;145(3638):1310–2.
22. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958–65.
23. Hoffman M, Monroe DM. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. *Dis Mon*. 2003 Jan;49(1):14–21.
24. Esper DRC, Nájera DPS, Ramos DRC, Domínguez DVC, Aguilar DCH. Rompiendo un paradigma: del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. :8.
25. Robles TP. Evaluación de la adherencia al tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia y su relación con los episodios hemorrágicos. :220.
26. Espinosa G, Reverter JC. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Med Integr*. 2001 Sep 1;38(4):156–66.
27. Trastornos de la hemostasia | Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias, 7e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1846§ionid=130563272>
28. Barrowcliffe TW, Cattaneo M, Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*. 2006;12(s3):76–81.
29. Shah U, Ma AD. Tests of platelet function. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):432–7.
30. Izaguirre Ávila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Archivos de cardiología de México*. 2005 Sep;75:118–29.
31. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017 Nov 8;48(4):295–313.
32. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo SV, Gilardoni F, Macagni A, Manotti C, et al. Comparison of two automated coagulometers and the manual tilt-tube method for the determination of prothrombin time. *Am J Clin Pathol*. 1989 Sep;92(3):321–8.
33. Roshal M. Chapter 124 - Prothrombin Time. In: Shaz BH, Hillyer CD, Roshal M, Abrams CS, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Second Edition)* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2013 [cited 2019 Apr 20]. p. 799–803. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971647001245>
34. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983 Jun 28;49(3):238–44.
35. Shikdar S, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
36. Lange N, Méan M, Stalder O, Limacher A, Tritschler T, Rodondi N, et al. Anticoagulation quality and clinical outcomes in multimorbid elderly patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019 Feb 15;177:10–6.
37. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr 1;33(4):330–6.
38. van den Heuvel JK, Kena N, van Hattum T, van Dolder D, van Wijnen M. Evaluation of the analytical and clinical performance of the Micropoint qLabs INR point-of-care system. *Thromb Res*. 2019 Apr;176:104–7.
39. Tripodi A, Mannucci PM. Activated partial thromboplastin time (APTT). New indications for an old test? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Apr;4(4):750–1.
40. White GC. The partial thromboplastin time: defining an era in coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Nov;1(11):2267–70.
41. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol*. 1961 Sep;36:212–9.

42. Wei MY, Ward SM. The Anti-Factor Xa Range For Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. *Hematol Rep.* 2015 Nov 23;7(4):5844.
43. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother.* 2011 Jul;45(7-8):861-8.
44. Raffán Sanabria F, Ramírez P FJ, Cuervo JA, Sánchez Marín LF. Tromboelastografía. *Revista Colombiana de Anestesiología.* 2005 Sep;33(3):181-6.
45. Tratado de Geriatria [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
46. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998 Apr;79(4):706-8.
47. Bertina RM. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 1998 Sep;5(5):339-42.
48. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 21;334(12):759-62.
49. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997 Jul 1;90(1):1-11.
50. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, Stevens EM, Trijbels FJ, Blom HJ. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 1995 Jan;56(1):142-50.
51. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jan;57(1):47-53.
52. Nuño-Ayala M, Carnicer R, Guzmán MA, Guillén N, Navarro MÁ, Arnal C, et al. Hiperhomocisteinemia. Panorama actual y contribución del ratón a su estudio. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2010 Sep 1;22(5):200-19.
53. Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 1995 Sep;7(5):389-94.
54. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism. *Blood.* 2013;122:1712-23.
55. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013;122;2310-7.
56. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-35.
57. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) Investigators. Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
58. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-54.
59. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Hemoglobinuria paroxística nocturna [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=447

60. Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency: Incidence and Clinical Features. *The American Journal of Medicine*. 1989 Sep 11;87(3, Supplement 2):S34–8.
61. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):610–9.
62. Büller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med*. 1989 Sep 11;87(3B):44S-48S.
63. Protein C deficiency | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/4521/protein-c-deficiency>
64. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families. *N Engl J Med*. 1983 Aug 11;309(6):340–4.
65. Gallus AS. Replacement therapy in antithrombin III deficiency. *Transfus Med Rev*. 1989 Oct;3(4):253–63.
66. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 May 5;369(6475):64–7.
67. Factor V Leiden - Hematology - Medbullets Step 1 [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://step1.medbullets.com/hematology/111020/factor-v-leiden>
68. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995 Oct 28;346(8983):1133–4.
69. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 Mar 15;85(6):1504–8.
70. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4074 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997 Apr 23;277(16):1305–7.
71. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902898>
72. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiplaquetarios | Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1882§ionid=138612188>
73. Tratado de anestesia y reanimación. Arán Ediciones; 2001. 1770 p.
74. [Congenital molecular anomalies of fibrinogen and prothrombin]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669185>
75. Robbins KC. Classification of abnormal plasminogens: dysplasminogenemias. *Semin Thromb Hemost*. 1990 Jul;16(3):217–20.
76. Estrógeno: MedlinePlus medicinas [Internet]. [cited 2019 Jul 10]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682922-es.html>
77. Cano S A, Blümel M JE. El estudio HERS conmueve a la terapia de sustitución hormonal. *Revista médica de Chile*. 2000 Jan;128(1):98–104.
78. Cardioatrio A. Estudio HERS II: ausencia de beneficio cardiovascular a largo plazo con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía isquémica [Internet]. CardioAtrio - Cardiología, Recursos científicos sobre enfermedades cardiovasculares. [cited 2019 Jul 10]. Available from: <https://www.cardioatrio.com/index.php/flashs/2187-estudio-hers-ii-ausencia-de-beneficio-cardiovascular-a-largo-plazo-con-la-terapia-hormonal-sustitutiva-en-mujeres-posmenopausicas-con-cardiopatia-isquemica>

79. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang I-K. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Oct 1;60(10):1071–82.
80. Molgó N M, Arriagada E C, Salomone B C, Vera K C, Giesen F L, Solar G A, et al. Necrosis cutánea: un desafío para el médico. *Revista médica de Chile*. 2014 Jan;142(1):118–24.
81. Romero-Pizarro Y. Diátesis hemorrágicas. En Moya Mir MS, editor. *Guías de actuación en Urgencias*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 1999. p. 263-69. In.
82. Gil García S. Diátesis hemorrágicas. En: Moya Mir MS, editor. *Guías de actuación en Urgencias*. Madrid: McGrawHill Interamericana de España, SAU; 2005. p. 365-71. In.
83. Hipercoagulabilidad y anticoagulación. En: Beers MH, Berkow R, editores. *Manual Merk de Geriatria*. 2.^a ed. Madrid: Harcourt; 2001. p. 131-4. In.
84. Moretó Quintana A, Sierra Aisa C, Iruin Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz JC. Enfermedades de la hemostasia primaria. Púrpuras vasculares. Enfermedades de las plaquetas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016 Nov;12(22):1267–74.
85. Púrpura senil - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/hemorragia-debida-a-anomal%C3%ADa-de-los-vasos-sangu%C3%ADneos/p%C3%BArpura-senil>
86. Trejo Gutiérrez O, Ramos Casals M, Ruiz Aragón R, Rius Camarasa J, García-Carrasco M, Yagüe Ribes J. Un paciente con crioglobulinemia. *Med Integr*. 2000 Dec 1;36(10):380–6.
87. Marik PE. *Handbook of evidence-based critical care*. New York: Springer; 1999.
88. Bardón Cancho EJ, Butragueño Laiseca L, Álvarez Blanco O, Alcaraz Romero AJ, Martínez López AB. Síndrome hemolítico urémico típico: comunicación del primer caso producido por *Escherichia coli* O26:H11 en España. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar 1;84(3):171–2.
89. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología*. 2011 May 1;2(1):58–65.
90. Abrams CS. Thrombocytopenia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 172. In.
91. Arnold DM, Zeller MP, Smith JW, Nazy I. Diseases of platelet number: Immune thrombocytopenia, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:chap 131. In.
92. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso. Madrid: Prodrug Multimedia; 2011.
93. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):E40-43.
94. Coagulación intravascular diseminada (CID) - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-coagulaci%C3%B3n/coagulaci%C3%B3n-intravascular-diseminada-cid>
95. Hiperesplenismo - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2019 Jul 24]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-espl%C3%A9nicos/hiperesplenismo>
96. Lewis J, Kaplan MD. Splenomegaly. (E-medicine). Author: FACS, Director, Emergency General Surgery, Associate Professor, Department of Surgery,

- Division of Trauma and Critical Care, Yale University School of Medicine. Last Updated: October 5; 2004. In.
97. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Trombocitopenia amegacariocítica congénita [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=3319
 98. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Enfermedad de Von Willebrand [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=903
 99. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:395–424.
 100. Dong C, Lee J, Kim S, Lai W, Webb EB, Oztekin A, et al. Long-ranged Proteoglycan Interactions Stabilize von Willebrand Factor A2 Domain from Mechanical Unfolding. *Scientific Reports.* 2018 Oct 30;8(1):1–11.
 101. Tratamiento de la EvW - World Federation of Hemophilia [Internet]. [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=963>
 102. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Deficiencia congénita del factor VII [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=es&Expert=327
 103. Álvarez A, Márquez J, Vargas J, Vizcaíno M, Reyes I de los, Guzmán C. Déficit de factor VII Reporte de dos casos en el Servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital Universitario San Ignacio. 1. 2010;51(1):86–93.
 104. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Hemofilia A [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=98878
 105. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Hemofilia B [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=98879
 106. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Deficiencia congénita del factor XI [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=329&Lng=ES
 107. Adam EH, Kreuer S, Zacharowski K, Weber CF, Wildenauer R. [Factor XIII : Pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics]. *Anaesthesist.* 2017 Jan;66(1):52–9.
 108. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Deficiencia congénita del factor XIII [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=331
 109. van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The Role of Vitamin K Status in Cardiovascular Health: Evidence from Observational and Clinical Studies. *Curr Nutr Rep.* 2017;6(3):197–205.
 110. Noda GS, Rojas SA, Hernández AB. Trombocitopenia inducida por fármacos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Aug 5];33(3). Available from: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/517>
 111. ¿Qué es hapteno? [Internet]. [cited 2019 Aug 6]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hapteno>
 112. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Introducción a la microbiología.* Ed. Médica Panamericana; 2007. 996 p.
 113. Sanz Alonso MA, Carreras E. *Manual práctico de Hematología Clínica.* 2.^a ed. Barcelona: Antares; 2005.
 114. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003 Sep 11;349(11):1019–26.
 115. Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el urgenciólogo. *Emergencias.* 2013;25:123-36.

116. Sánchez M, Escolar G, Reverter JC. Hemorragias en pacientes anticoagulados: utilidad real de los antídotos y modo de actuación con los nuevos anticoagulantes orales. *Emergencias*. 2013;25(6):482–90.
117. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *Anales de Medicina Interna*. 2003 Jul;20(7):49–56.
118. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust*. 2004 Nov 1;181(9):492–7.
119. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2012 Dec;35(12):730–7.
120. 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 Sang*. 2010 Oct;99(3):251–60.
121. Wallace EL. Monitoring the nation's blood supply. *Transfusion*. 2003 Mar;43(3):299–301.
122. Kakkar N, Kaur R, Dhanoa J. Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit. *Transfus Med*. 2004 Jun;14(3):231–5.
123. Contreras M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med*. 1992 Mar;2(1):57–63.
124. Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):566–73.
125. Raval Amish N., Cigarroa Joaquin E., Chung Mina K., Diaz-Sandoval Larry J., Diercks Deborah, Piccini Jonathan P., et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e604–33.
126. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th Edition) Free Pdf Download [Internet]. *Medicos Ideas*. 2018 [cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.medicosideas.com/goodman-gilmans-pdf/>
127. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan 2;13:8–15.
128. Tema 6.pdf [Internet]. [cited 2019 Aug 31]. Available from: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf>
129. García Pérez AA, Tahoces Romero ML, Alonso García I, Giménez Samper M, Alvado Pérez U. los fármacos antiagregantes plaquetarios. *Med Integr*. 2000 Apr 15;35(7):320–9.
130. Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. *Farmacia Hospitalaria*. 2010 Jan;34(1):32–43.
131. FICHA TECNICA ADIRO 100 MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES EFG [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62825/FT_62825.html#4-8-reacciones-adversas
132. FICHA TECNICA TRIFLUSAL ABAMED 300 MG CAPSULAS EFG [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65246/FT_65246.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
133. FICHA TECNICA TICLOPIDINA CINFA 250 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EFG [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from:

- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63680/FT_63680.html#4-8-reacciones-adversas
134. FICHA TECNICA CLOPIDOGREL CINFAMED 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71622/FT_71622.html#4-8-reacciones-adversas
 135. FICHA TECNICA PRASUGREL ARISTO 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83454/FT_83454.html
 136. Roldán-Rabadán I, Tello-Montoliu A, Marín F. Optimicemos el uso de los nuevos antiagregantes orales. Propuesta de protocolos comunes en el síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol. 2014 Nov 1;14:38–44.
 137. FICHA TECNICA BRILIQUE 60 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655009/FT_110655009.html
 138. FICHA TECNICA REOPRO 2 mg/ml SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60660/FT_60660.html
 139. FICHA TECNICA AGRASTAT 0,05 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62713/FT_62713.html
 140. FICHA TECNICA INTEGRILIN 0,75 mg/ml, SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99109001/FT_99109001.html
 141. FICHA TECNICA PERSANTIN 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56981/FT_56981.html
 142. FICHA TECNICA REVOLADE 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612002/FT_10612002.html
 143. FT_08497005.pdf [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08497005/FT_08497005.pdf
 144. Guía clínica de Nuevos anticoagulantes orales [Internet]. [cited 2019 Sep 1]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/nuevos-anticoagulantes-orales/>
 145. FICHA TECNICA SINTROM 1 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
 146. FT_11691002.pdf [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11691002/FT_11691002.pdf
 147. FT_08472006.pdf [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472006/FT_08472006.pdf
 148. FICHA TECNICA PRADAXA 110 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html
 149. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719–47.
 150. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/>.

151. Rizo-Topete LM, Juncos LA. [Anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua]. Gaceta medica de Mexico. 2018;154(Supp):NaN-NaN.
152. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2002 - Lepidurina: reacciones adversas de tipo anafiláctico [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-10_lepidurina-refludin.htm
153. FICHA TECNICA BIVALIRUDINA ACCORD 250 MG DE POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81564/FT_81564.html
154. FICHA TECNICA ARGANOVA 100 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74548/FT_74548.html
155. FT_02206014.pdf [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02206014/FT_02206014.pdf
156. FICHA TECNICA CEPROTIN 500 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01190001/FT_01190001.html#5-propiedades-farmacol-gicas
157. FICHA TECNICA ANBINEX POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59259/FT_59259.html#5-propiedades-farmacol-gicas
158. D J. Español: Diagrama de la cascada de coagulación [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_full_ESP.svg#filelinks
159. FICHA TECNICA RIASTAP 1 g POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE O PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72725/FT_72725.html
160. Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, et al. Characterization of a cDNA coding for human factor VII. PNAS. 1986 Apr 1;83(8):2412-6.
161. FICHA TECNICA NovoSeven 1mg polvo y disolvente para solucion inyectable [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/196006008/FT_196006008.html
162. FICHA TECNICA HAEMATE P 1200 UI/500 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE O PERFUSION. [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56867/FT_56867.html
163. FICHA TECNICA BENEFIX 1000 UI, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97047006/FT_97047006.html
164. FICHA TECNICA CLUVOT 250 UI, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE O PERFUSION [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78779/FT_78779.html
165. Mannucci PM. LA DESMOPRESINA (DDAVP) EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN. :12.
166. FICHA TECNICA MINURIN 4 MICROGRAMOS/ML SOLUCIÓN INYECTABLE ¿ [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61413/FT_61413.html#4-8-reacciones-adversas
167. FICHA TECNICA KONAKION 10 mg/ml SOLUCION ORAL/SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from:

- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/27262/FT_27262.html#4-8-reacciones-adversas
168. Rodríguez-Acosta A, Salazar AM, Salazar E, Sanchez EE, Giron ME, Aguilar I, et al. Sistema Fibrinolítico: Métodos de estudio y hallazgos en venenos de serpientes de los generos bothrops, crotalus, micrurus en Venezuela. *Saber*. 2016 Dec;28(4):666–705.
 169. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (1). *N Engl J Med*. 1988 Jun 9;318(23):1512–20.
 170. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (2). *N Engl J Med*. 1988 Jun 16;318(24):1585–95.
 171. 32350.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 27]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2007/12/31/32350.pdf>
 172. Shunt - Diccionario Médico [Internet]. [cited 2019 Nov 3]. Available from: https://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Shunt
 173. FICHA TECNICA UROKINASE VEDIM 100.000 UI. POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55422/FT_55422.html#4-8-reacciones-adversas
 174. FICHA TECNICA ACTILYSE POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59494/FT_59494.html
 175. FICHA TECNICA METALYSE 10.000 UNIDADES. POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00169006/FT_00169006.html
 176. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. [2013: The Seville document on consensus on the alternatives to allogenic blood transfusion. Update to the Seville document. Spanish Societies of Anaesthesiology (SEDAR), Haematology and Haemotherapy (SEHH), Hospital Pharmacy (SEFH), Critical Care Medicine (SEMICYUC), Thrombosis and Haemostasis (SETH) and Blood Transfusion (SETS)]. *Farm Hosp*. 2013 Jun;37(3):209–35.
 177. FICHA TECNICA AMCHAFIBRIN 500 mg SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53939/FT_53939.html
 178. FICHA TECNICA TRASYLOL SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60067/FT_60067.html
 179. LinkClick.pdf [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=UYuKNlv1Tqg%3D&tabid=38>
 180. Navarro Suay R, Povo Castilla J, Prádena y Lobón JM de, Hernández Abadía de Barbará A, Sáenz Casco L, Álvarez Herranz P. Empleo de componentes sanguíneos, fármacos y procedimientos para el tratamiento de la hemorragia en ambiente militar. *Sanidad Militar*. 2013 Jun;69(2):87–94.
 181. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract*. 2008 Oct;62(10):1614–22.
 182. FICHA TECNICA OCTAPLEX 1000 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80417/FT_80417.html#4-8-reacciones-adversas
 183. Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates--evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.

184. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):622–31.
185. 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 Dec;115(6):1179–91.
186. Sobrino Jiménez C, Romero-Garrido JA, García-Martín Á, Quintana-Díaz M, Jiménez-Vicente C, González-Del Valle L, et al. Safety and effectiveness of a four-factor prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal following a fixed-dose strategy. *Eur J Hosp Pharm.* 2020 Jun 26;
187. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):261–74.
188. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010 Aug;105(2):116–21.
189. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2010 May;104(5):555–62.
190. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016 Apr 12;20:100.
191. Ozier Y, Hunt BJ. Against: Fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):6–8.
192. Weiss G, Lison S, Glaser M, Herberger S, Johanning K, Strasser T, et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011 Dec;22(8):727–34.
193. Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, García de Lorenzo y Mateos A. Factor VII activado recombinante. *Med Intensiva.* 2007 Aug 1;31(6):326–30.
194. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1791–800.
195. Dinger MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke.* 2010 Jan;41(1):48–53.
196. FICHA TECNICA BINOCRIT, 1000 UI/0,5 ml, SOLUCION INYECTABLE EN UNA JERINGA PRECARGADA [Internet]. [cited 2020 Feb 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07410002/FT_07410002.html#4-8-reacciones-adversas
197. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2008 - Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las Epoetinas: nuevas recomendaciones de uso [Internet]. [cited 2020 Feb 22]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-10_epoetinas.htm
198. FICHA TECNICA FERPLEX 40 mg SOLUCION ORAL [Internet]. [cited 2020 Feb 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59587/FT_59587.html#4-8-reacciones-adversas
199. FICHA TECNICA VENOFER 20 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020

- Feb 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64000/FT_64000.html#4-8-reacciones-adversas
200. Quintana Díaz M, Borobia AM, Pérez Cachafeiro S, Rodríguez-Borregán JC, García Erce JA. Estudio de coste-efectividad del empleo de concentrado de complejo protrombínico en urgencias para evitar las complicaciones de la sobredosificación de anticoagulantes. *Emergencias*. 2012;24:113-20.
 201. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Feb;29(2):171–81.
 202. FICHA TECNICA PROTHROMPLEX TOTAL 600 UI / 20 ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2019 Jun 1]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78913/FT_78913.html
 203. FICHA TECNICA BERIPLEX 500 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA INYECCION [Internet]. [cited 2019 Jun 1]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69890/FT_69890.html
 204. Vitamina K - COENZIMA .COM [Internet]. [cited 2020 Feb 23]. Available from: https://www.coenzima.com/vitamina_k
 205. Figura 3. Cascada de la coagulación sanguínea. Al producirse la... [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Feb 25]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Cascada-de-la-coagulacion-sanguinea-Al-producirse-la-exposicion-del_fig1_237268451
 206. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2004;113(6):371–8.
 207. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle C-E. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007;121(1):9–16.
 208. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002 Oct 1;108(1):25–30.
 209. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999 Nov;45(5):1113–8; discussion 1118-1119.
 210. Sarode R, Milling TJ, 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 Sep 10;128(11):1234–43.
 211. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, 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 May 23;385(9982):2077–87.
 212. Altorjay Á, Szabó É, Boda Z, Kramer L, Ngo LY, Engl W, et al. An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total®, in anticoagulant reversal. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):485–91.
 213. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):566–73.
 214. Kushimoto S, Fukuoka T, Kimura A, Toyoda K, Brainsky A, Harman A, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate for rapid vitamin K antagonist reversal in Japanese patients presenting with major bleeding or

- requiring urgent surgical or invasive procedures: a prospective, open-label, single-arm phase 3b study. *Int J Hematol*. 2017 Dec;106(6):777–86.
215. Schick KS, Fertmann JM, Jauch K-W, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care*. 2009;13(6):R191.
 216. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):477–80.
 217. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1465–70.
 218. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul;126(1):133–9.
 219. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*. 2000 Oct;14(5):458–61.
 220. Concentrado de complejo de protrombina para la reversión del tratamiento con antagonistas de vitamina K en pacientes con y sin hemorragia [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: /es/CD010555/EMERG_concentrado-de-complejo-de-protrombina-para-la-reversion-del-tratamiento-con-antagonistas-de
 221. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, Páramo JA, Martínez Virto A, Quintana-Díaz M. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med*. 2019 Aug;29(4):268–74.
 222. Dzeshka MS, Pastori D, Lip GYH. Direct oral anticoagulant reversal: how, when and issues faced. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(11):1005–22.
 223. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Dec 19;70(24):3042–67.
 224. mercado_hospital_12.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 26]. Available from: http://www.pharmatalents.es/assets/files/mercado_hospital_12.pdf
 225. Hoverman, J. R.: “Getting from choosing wisely to spending wisely”, *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, May 2014, 10(3), pp. 223-225. In.
 226. Legido-Quigley, H.; Urdaneta, E.; González, A. et ál.: “Erosion of universal health coverage in Spain”, *Lancet*, Dec 14, 2013, 382(9909), pág. 1.977.
 227. IMS Institute for Healthcare Informatics: “Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report”, 2014, http://www.pharmatalents.es/assets/files/mercado_hospital_12.pdf.
 228. Fojo, T.; Mailankody, S.; Lo A.: “Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics-The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture”, *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*, Jul 28, 2014.
 229. Seoane, E.: “La farmacoeconomía en el hospital”. En Sacristán, J. A.; Badía, X. y Rovira, J.: *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*, 1995.
 230. Palma-Aguirre JA. *Farmacoeconomía. Un concepto nuevo de una práctica antigua*. 1998;134(5):4.
 231. FARMACOECONOMIA EVALUACION ECONOMICA DE MEDICAMENTOS | JOSE ANTONIO SACRISTAN DE CASTILLO | Comprar libro 9788487054198

- [Internet]. casadellibro. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-farmacoeconomia-evaluacion-economica-de-medicamentos/9788487054198/493162>
232. Gonzalez Y. A. ORTEGA 1. [cited 2020 Mar 3]; Available from: https://www.academia.edu/12618563/A_ORTEGA_1
 233. Romero Garrido JA, Lucía Cuesta JF, Febrer L, Trabal I, Sabater FJ, Lindner L, et al. Estudio de los costes del desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave en España. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2013 Jul 1;10(2):69–78.
 234. Jiménez-Yuste V, Román MTÁ, Mingot-Castellano ME, Mosteirín NF, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2018 Aug 1;15(1):25–34.
 235. Najafzadeh P, Kim C, Wang D, Simmons S, Pham H. A Cost-Effectiveness Model for Different Treatments of Bleeding in Patients With Acquired Hemophilia. *Am J Clin Pathol.* 2019 Sep 11;152(Supplement_1):S152–S152.
 236. Oliva Moreno J. *Farmacoeconomía aplicada en hematología.* Majadahonda, Madrid: Instituto Max Weber; 2014.
 237. Laing, R.; Hogerzeil, H. y Ross-Degnan, D.: “Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries”, *Health policy and planning*, Mar 2001, 16(1), pp. 13-20.
 238. Antonio Zarzuelo Zurita; *Proceso de la hemostasia y dianas terapéuticas.-Capítulo 1.-Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria.-Editorial Letramédica SCP ISBN: 978-84-697-0969-6; 2014.* In.
 239. BOE.es - Documento BOE-A-2009-20817 [Internet]. [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-20817>
 240. Protocolo de actuación en el Servicio de Urgencias “Reversión de Anticoagulación”. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario La Paz.
 241. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma.* 2008 Jun;64(6):1638–50.
 242. Me M. Laboratory tests for haemostasis evaluation: basics. 2017;13.
 243. Víctor Parra M. Shock hemorrágico. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2011 May 1;22(3):255–64.
 244. Warfarin Reversal Guideline 2012.pdf [Internet]. [cited 2018 Oct 7]. Available from: <http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/Warfarin%20Reversal%20Guideline%202012.pdf>
 245. AnticoagulationRelatedBleedingGuidelineSummary.pdf [Internet]. [cited 2018 Oct 7]. Available from: <https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/AnticoagulationAndThrombosis/AnticoagulationRelatedBleedingGuidelineSummary.pdf>
 246. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace.* 2013 Jun;15(6):787–97.
 247. Tollefsen MH, Vik A, Skandsen T, Sandrød O, Deane SF, Rao V, et al. Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Impact of Preinjury Platelet Inhibitor or Warfarin Treatment. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e209–17.
 248. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res.* 2018;162:22–31.
 249. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva.* 2015 Nov;39(8):483–504.
 250. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial

- haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016 May;15(6):566–73.
251. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitzka D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014 Sep;12(9):1428–36.
 252. Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, Hutten BA, Meijers JCM, Middeldorp S. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):255–61.
 253. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, Páramo JA, Martínez Virto A, Quintana-Díaz M. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med.* 2019 Aug;29(4):268–74.
 254. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>
 255. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017 Dec 11;70(24):3042–67.
 256. Prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en el ámbito de la atención primaria: estudio de la Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656716303146>
 257. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011 Oct 4;124(14):1573–9.
 258. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015 Jan 6;131(1):82–90.
 259. Cheung YW, Barco S, Hutten BA, Meijers JCM, Middeldorp S, Coppens M. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2015 Oct;13(10):1799–805.
 260. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIIA. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Jan 1;73(1):14–20.
 261. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA.* 2003 Nov 26;290(20):2685–92.
 262. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet.* 1996 Aug 17;348(9025):423–8.
 263. recommendations-for-use-of-octaplex.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://www.nacblood.ca/guidelines/downloads/recommendations-for-use-of-octaplex.pdf>
 264. Khorsand N, Veeger NJGM, van Hest RM, Ypma PF, Heidt J, Meijer K. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable

- dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1501–6.
265. Brekelmans MPA, Ginkel K van, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens M. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(1):118–29.
 266. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002 Oct 1;108(1):25–30.
 267. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1812–7.
 268. Efficacy of the prothrombin complex concentrate prothromplex in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: A retrospective, single center study | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Sep 8]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/256983820_Efficacy_of_the_prothrombin_complex_concentrate_prothromplex_in_patients_requiring_urgent_reversal_of_vitamin_K_antagonists_or_presenting_with_uncontrolled_bleeding_A_retrospective_single_center_study
 269. Varga C, Al-Touri S, Papadoukakis S, Caplan S, Kahn S, Blostein M. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfusion*. 2013 Jul;53(7):1451–8; quiz 1450.
 270. 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 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S.
 271. Sarode R, Milling TJ, 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 Sep 10;128(11):1234–43.
 272. GUIA MANEJO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://www.sahh.es/fotos/894qrwueah/GUIA%20MANEJO%20DE%20TRATAMIENTO%20ANTICOAGULANTE.pdf>
 273. Quintana Díaz M, Cabestrero Alonso D, García de Lorenzo y Mateos A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. *Med Intensiva*. 2003 Nov 1;27(9):605–14.
 274. ASALE R-, RAE. hemoglobina | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://dle.rae.es/hemoglobina>
 275. ASALE R-, RAE. hematocrito | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://dle.rae.es/hematocrito>
 276. New Drug, Antibiotic, and Biologic Drug Product Regulations. FDA [Internet]. 2018 Mar 11 [cited 2020 Sep 10]; Available from: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-antibiotic-and-biologic-drug-product-regulations>
 277. Barcellona D, Fenu L, Marongiu F. Point-of-care testing INR: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2017 May 1;55(6):800–5.
 278. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017 Nov 8;48(4):295–313.

279. Khorsand N, Veeger NJGM, Muller M, Overdiek JWPM, Huisman W, van Hest RM, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med.* 2011 Apr;21(2):116–23.
280. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res.* 2012 Feb;129(2):146–51.
281. Astrup G, Sarangarm P, Burnett A. Fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for the emergent reversal of warfarin: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Feb;45(2):300–5.
282. Klein L, Peters J, Miner J, Gorlin J. Evaluation of fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Am J Emerg Med.* 2015 Sep;33(9):1213–8.
283. La cinética de enzimas - Enzyme kinetics - qwe.wiki [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://es.qwe.wiki/wiki/Enzyme_kinetics
284. Senosiain Lalastra C, Arribas Anta J, Moreira Vicente V, Martínez González J, Maroto Castellanos M, García Sánchez MC, et al. Isquemia hepática aguda tras hemorragia digestiva alta por varices esofagogástricas. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov 1;39(9):590–6.
285. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017 12;130(15):1706–12.
286. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol.* 2000 Jun;109(3):537–9.
287. Hauser VM, Rozek SL. Effect of warfarin on the activated partial thromboplastin time. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986 Dec;20(12):964–7.
288. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care.* 2016;36:166–72.
289. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res.* 2012 Feb;129(2):146–51.
290. Hall ST, Molina KC. Fixed-dose 4-factor prothrombin complex concentrate: we don't know where we're going if we don't know how to get there. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Jul;46(1):50–7.

8 SIGLAS

5-HT	<i>5-hidroxitriptamina</i>
AA	<i>Ácido araquidónico</i>
AAS	<i>Ácido acetil salicílico</i>
AC	<i>Adenilato ciclasa</i>
ACOD	<i>Anticoagulantes orales de acción directa</i>
ACr	<i>Aclaramiento de creatinina</i>
ADN	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
ADP	<i>Adenosín difosfato</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AINE	<i>Antiinflamatorio no esteroideo</i>
AMPc	<i>Adenosín monofosfato cíclico</i>
AP	<i>Actividad de protrombina</i>
APc	<i>Actividad de protrombina control</i>
APi	<i>Actividad de protrombina inicial</i>
aPTT	<i>Tiempo de tromboplastina parcial activada</i>
aPTTc	<i>Tiempo de cefalina control</i>
aPTTi	<i>Tiempo de cefalina inicial</i>
ARN	<i>Ácido ribonucleico</i>
AT III	<i>Antitrombina III</i>
ATP	<i>Adenosín trifosfato</i>
AVK	<i>Fármacos antagonistas de la vitamina K</i>
BHMT	<i>Betaína homocisteína metiltransferasa</i>
BID	<i>Dos veces al día</i>
CAMT	<i>Trombocitopatía amegacariocítica congénita</i>
CBS	<i>Cistationina betasintasa</i>
CCP	<i>Concentrado de complejo protrombínico inactivado</i>
CGL	<i>Cistationina gammaliasa</i>

CID	<i>Coagulación intravascular diseminada</i>
COX	<i>Ciclooxigenasa</i>
CRD	<i>Cuaderno de recogida de datos</i>
DAG	<i>Diacilglicerol</i>
DE	<i>Desviación estándar</i>
EA	<i>Eventos adversos</i>
EPO	<i>Eritropoyetina</i>
ETV	<i>Enfermedad tromboembólica venosa</i>
EVW	<i>Enfermedad de von Willebrand</i>
F	<i>Factor</i>
FBN	<i>Fibrinógeno</i>
FBN	<i>Fibrinógeno</i>
Fc	<i>Fracción crisalizable</i>
FDA	<i>Food and Drug administration</i>
FT	<i>Factor tisular</i>
FVW	<i>Factor von Willebrand</i>
GMPc	<i>Monofosfato de guanosina cíclico</i>
GP	<i>Glicoproteína</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
Hbc	<i>Hemoglobina control</i>
Hbi	<i>Hemoglobina inicial</i>
HBPM	<i>Heparina de bajo peso molecular</i>
HCT	<i>Hematocrito</i>
HCTc	<i>Hematocrito control</i>
HCTi	<i>Hematocrito inicial</i>
HNF	<i>Heparina no fraccionada</i>
HPN	<i>Hemoglobinuria paroxística nocturna</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial</i>
HULP	<i>Hospital Universitario La Paz</i>

IAM	<i>Infarto agudo de miocardio</i>
IC	<i>Intervalo de confianza</i>
ICAM	<i>Molécula de adhesión intercelular</i>
IFN	<i>Interferón</i>
Ig	<i>Inmunoglobulina</i>
IL	<i>Interleuquina</i>
INR	<i>International normalized ratio</i>
INRc	<i>INR control</i>
INRi	<i>INR inicial</i>
IP3	<i>1,4,5-trifosfato</i>
IRC	<i>Insuficiencia renal crónica</i>
ISI	<i>Índice internacional de sensibilidad</i>
LC	<i>Límite de confianza</i>
MAT	<i>Metionina adenosil transferasa</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
NO	<i>Óxido nítrico</i>
OD	<i>Una vez al día</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
PAF	<i>Factor activador de plaquetas</i>
PAI	<i>Inhibidor del activador de plasminógeno</i>
PAR	<i>Receptor activado por proteasas</i>
PCA	<i>Proteína C activada</i>
PDE	<i>Fosfodiesterasas</i>
PFC	<i>Plasma fresco congelado</i>
PI3K	<i>Fosfatidil-inositol trifosfato</i>
PIP2	<i>Fosfoinositol 2</i>
PK	<i>Proteín quinasa</i>
PL	<i>Fosfolipasa</i>
PTI	<i>Trombocitopenia inmune primaria</i>

PTT	<i>Púrpura trombótica trombocitopénica</i>
PV	<i>Policitemia vera</i>
PVL	<i>Precio de venta del laboratorio</i>
R	<i>Receptor</i>
rHuEPO	<i>Eritropoyetina humana recombinante</i>
ROTEM	<i>Tromboelastometría rotacional</i>
SAD	<i>Sistema automatizado de dispensación</i>
SAF	<i>Síndrome antifosfolipídico</i>
SAH	<i>S-adenosil homocisteína</i>
SCA	<i>Síndrome coronario agudo</i>
scu-PA	<i>Activador de plasminógeno tipo uroquinasa de cadena única</i>
SHU	<i>Síndrome hemolítico urémico</i>
SMMT	<i>S-metilmetionina metiltransferasa</i>
STHM	<i>Serina transhidroximetilasa</i>
t-PA	<i>Activador tisular del plasminógeno</i>
TAFI	<i>Inhibidor fibrinolítico activado por trombina</i>
TAO	<i>Terapia anticoagulante oral</i>
TEG	<i>Tromboelastografía</i>
TFPI	<i>Inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación</i>
THF	<i>Tetrahidrofolato</i>
THS	<i>Terapia hormonal sustitutiva</i>
TIH	<i>Trombocitopenia inducida por heparina</i>
TNF	<i>Factor de necrosis tumoral</i>
TP	<i>Tiempo de protrombina</i>
TPO	<i>Trombopoyetina</i>
TSA	<i>Transfusión de sangre alogénica</i>
TT	<i>Tiempo de trombina</i>
TX	<i>Tromboxano</i>
u-PA	<i>Activador de plasminógeno tipo uroquinasa</i>

UI	<i>Unidades internacionales</i>
VASP	<i>Fosfoproteína estimulada por vasodilatación</i>
VCAM	<i>Molécula de adhesión vascular celular</i>
VH	<i>Virus de la hepatitis</i>
VIH	<i>Virus de la inmunodeficiencia humana</i>

9 ÍNDICE DE TABLAS

Página	Título
25	Tabla 1. Composición del plasma sanguíneo
26	Tabla 2. Etapas en el proceso de la hemostasia
27	Tabla 3. Principales receptores glicoproteicos en la hemostasia primaria
30	Tabla 4. Sustancias liberadas por las células endoteliales
40	Tabla 5. Causas de prolongación del tiempo de protrombina
43	Tabla 6. Nuevos tests para la monitorización de la coagulación
46	Tabla 7. Modelo predictivo desarrollado para estimar la recurrencia de ETV en pacientes con cáncer
56	Tabla 8. Tratamiento de primera línea de la PTI
64	Tabla 9. Profilaxis y tratamiento de las trombocitopatías
65	Tabla 10. Interacciones con anticoagulantes orales (AVK y ACOD)
68	Tabla 11. Principales fármacos que regulan la hemostasia
76	Tabla 12. Ventajas de las HBPM frente a las HNF
80	Tabla 13. Tabla comparativa ACOD
92	Tabla 14. Alternativas farmacológicas a la TSA
98	Tabla 15. Concentrados de complejos protrombínicos disponibles en España y sus características

101	☞	Tabla 16. Dosis de CCP para normalización del INR
103	☞	Tabla 17. Intervalos de semivida plasmática
105	☞	Tabla 18. Ensayos clínicos
112	☞	Tabla 19. Tipos de evaluaciones económicas completas
127	☞	Tabla 20. Clasificación de las hemorragias según su gravedad
132	☞	Tabla 21. Dosificación de CCP según ficha técnica
139	☞	Tabla 22. Distribución de los pacientes a los que se administró CCP según el tipo de evento
140	☞	Tabla 23. Edad media en años
140	☞	Tabla 24. Edad media en años según el tipo de evento
140	☞	Tabla 25. Distribución de pacientes por sexo
141	☞	Tabla 26. Tipo de evento como variable dependiente del sexo
141	☞	Tabla 27. Peso medio en kg
141	☞	Tabla 28. Peso medio en kg según el tipo de evento
142	☞	Tabla 29. Peso medio en kg según el sexo
143	☞	Tabla 30. Tipo de evento como variable dependiente de la TAO
144	☞	Tabla 31. Dosis media en UI
144	☞	Tabla 32. Dosis media en UI según el tipo de evento

- 145 ☞ Tabla 33. Dosis (UI) como variable dependiente del tipo de evento
- 146 ☞ Tabla 34. Dosis media en UI/kg
- 146 ☞ Tabla 35. Dosis media en UI/kg según el tipo de evento
- 147 ☞ Tabla 36. Dosis (UI/kg) como variable dependiente del tipo de evento
- 148 ☞ Tabla 37. Distribución de pacientes por administración de vitamina K
- 148 ☞ Tabla 38. Administración de vitamina K como variable dependiente del tipo de evento
- 148 ☞ Tabla 39. Distribución de pacientes por transfusión
- 149 ☞ Tabla 40. Transfusión como variable dependiente del tipo de evento
- 149 ☞ Tabla 41. INR inicial y de control medio, y variación media de INR
- 150 ☞ Tabla 42. INR inicial y de control medio, y variación media de INR, según el tipo de evento
- 150 ☞ Tabla 43. Ratio de aPTT inicial y de control media, y variación media de ratio de aPTT
- 151 ☞ Tabla 44. Ratio de aPTT inicial y de control media, y variación media de ratio de aPTT, según el tipo de evento
- 151 ☞ Tabla 45. Actividad de protrombina inicial y de control media, y variación media de actividad de protrombina
- 152 ☞ Tabla 46. Actividad de protrombina inicial y de control media, y variación media de actividad de protrombina, según el tipo de evento
- 152 ☞ Tabla 47. Hemoglobina inicial y de control media, y variación media de hemoglobina
- 153 ☞ Tabla 48. Hemoglobina inicial y de control media, y variación media de hemoglobina, según el tipo de evento
- 153 ☞ Tabla 49. Hematocrito inicial y de control medio, y variación media de hematocrito


















154	☞	Tabla 50. Hematocrito inicial y de control medio, y variación media de hematocrito, según el tipo de evento
155	☞	Tabla 51. Distribución de pacientes por corrección de INR
155	☞	Tabla 52. Corrección de INR como variable dependiente del tipo de evento
155	☞	Tabla 53. Diferencia de medias INR inicial-INR control
156	☞	Tabla 54. Distribución de paciente según relación INR inicial-INR control
156	☞	Tabla 55. Corrección de INR como variable dependiente del sexo
156	☞	Tabla 56. Edad media en años según la corrección de INR
157	☞	Tabla 57. Dosis media según la corrección de INR
157	☞	Tabla 58. Corrección de INR como variable dependiente de la dosis
158	☞	Tabla 59. Dosis media (UI/kg) según la corrección de INR
159	☞	Tabla 60. Corrección de INR como variable dependiente del rango de dosis (UI/kg)
159	☞	Tabla 61. INR inicial medio según la corrección de INR
160	☞	Tabla 62. Corrección de INR como variable dependiente del motivo de administración de CCP
161	☞	Tabla 63. Corrección de INR como variable dependiente de la TAO
162	☞	Tabla 64. Corrección de INR como variable dependiente de la administración de vitamina K
162	☞	Tabla 65. Corrección de INR como variable dependiente de la transfusión
163	☞	Tabla 66. Distribución de pacientes por corrección de la ratio de aPTT








163	☞	Tabla 67. Corrección de la ratio de aPTT como variable dependiente del tipo de evento
163	☞	Tabla 68. Diferencia de medias ratio de aPTT inicial-ratio de aPTT control
164	☞	Tabla 69. Distribución de pacientes según relación ratio de aPTT inicial-ratio de aPTT control
164	☞	Tabla 70. Corrección de la ratio de aPTT como variable dependiente de la TAO
165	☞	Tabla 71. Análisis de la disminución de la ratio de aPTT para cada intervalo de dosificación (UI/kg)
166	☞	Tabla 72. Distribución por corrección de la actividad de protrombina
166	☞	Tabla 73. Corrección de la actividad de protrombina como variable dependiente del tipo de evento
166	☞	Tabla 74. Diferencia de medias AP inicial-AP control
167	☞	Tabla 75. Distribución de pacientes según relación AP inicial-AP control
167	☞	Tabla 76. Corrección de la actividad de protrombina como variable dependiente de la TAO
167	☞	Tabla 77. Diferencia de medias Hb inicial-Hb control
168	☞	Tabla 78. Distribución por porcentaje de disminución de hemoglobina
168	☞	Tabla 79. Porcentaje de disminución de hemoglobina como variable dependiente del tipo de evento
168	☞	Tabla 80. Diferencia de medias HCT inicial-HCT control
168	☞	Tabla 81. Distribución por porcentaje de disminución de hematocrito
169	☞	Tabla 82. Porcentaje de disminución de hematocrito como variable dependiente del tipo de evento
170	☞	Tabla 83. Distribución de pacientes por sospecha de eventos adversos secundarios a CCP

- 170 ☞ Tabla 84. Sospecha de EA como variable dependiente del tipo de evento
- 170 ☞ Tabla 85. Tipo de evento tromboembólico identificado
- 171 ☞ Tabla 86. Exitus confirmados
- 171 ☞ Tabla 87. Exitus confirmados como variable dependiente del tipo de evento
- 171 ☞ Tabla 88. Exitus confirmados como variable dependiente de la respuesta terapéutica
- 172 ☞ Tabla 89. Motivos de exitus y distribución según el tipo de evento
- 173 ☞ Tabla 90. Resultados del análisis de minimización de costes

10 ÍNDICE DE FIGURAS

Página	Título
28	Figura 1. Esquema de la ultraestructura de una plaqueta
31	Figura 2. Fases en la hemostasia primaria
32	Figura 3. Mediadores liberados en la hemostasia primaria
33	Figura 4. Elementos en la lesión de la pared vascular
34	Figura 5. Modelo clásico de hemostasia secundaria o coagulación
35	Figura 6. Fase de inicio de la coagulación sanguínea
35	Figura 7. Fase de amplificación de la coagulación sanguínea
36	Figura 8. Fase de propagación de la coagulación sanguínea
43	Figura 9. Figuras características del tromboelastograma
45	Figura 10. Metabolismo de la homocisteína
49	Figura 11. Cascada de la coagulación
49	Figura 12. Elementos en la fibrinólisis
51	Figura 13. Molécula de estrógeno
52	Figura 14. Molécula de heparina
54	Figura 15. Adhesión y agregación plaquetaria

- 58  Figura 16. Dominios presentes en los monómeros de FVW
- 63  Figura 17. Púrpura trombocitopénica inducida por fármacos
- 69  Figura 18. Dianas de acción de fármacos antiagregantes plaquetarios
- 70  Figura 19. Dianas de acción de inhibidores de las ciclooxigenasas
- 71  Figura 20. Mecanismo de acción de fármacos antagonistas de ADP
- 75  Figura 21. Dianas moleculares de fármacos anticoagulantes
- 82  Figura 22. Otros fármacos antitrombóticos
- 84  Figura 23. Factores de coagulación disponibles en España de forma individual
- 88  Figura 24. Sistema fibrinolítico
- 99  Figura 25. Vitamina K como coenzima en la activación de factores de la coagulación
- 99  Figura 26. Cascada de la coagulación
- 110  Figura 27. Algoritmo de reversión de la hemorragia grave en pacientes tratados con AVK
- 124  Figura 28. Cronograma del estudio
- 125  Figura 29. Flujo de datos de uso de CCP en Servicios de Urgencias y de Farmacia Hospitalaria
- 126  Figura 30. Cronograma por paciente
- 128  Figura 31. Algoritmo de reversión de AVK y ACOD
- 134  Figura 32. Cuaderno de recogida de datos

- 142  Figura 33. Distribución de pacientes según la terapia anticoagulante oral
- 143  Figura 34. Distribución de pacientes según el motivo de administración de CCP
- 145  Figura 35. Distribución de pacientes según la dosis de CCP (UI)
- 147  Figura 36. Distribución de pacientes por rango de dosis en UI/kg
- 158  Figura 37. Valores de INR inicial e INR control según el intervalo de dosis (UI/kg)
- 161  Figura 38. Valores de INR inicial e INR control según el motivo de administración de CCP
- 165  Figura 39. Media de la ratio de aPTTi y de la ratio de aPTTc para cada intervalo de dosificación de CCP (UI/kg)

11 ANEXOS

ANEXO I



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a CARMEN SOBRINO JIMÉNEZ
C/ SANTA MATILDE, 2. 2-A
28039 - MADRID

Fecha: 07/11/2017

REFERENCIA: ESTUDIO COMPLEJO PROTROMBÍNICO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio de utilización de concentrado de complejo protrombínico inactivado en el Servicio de Urgencias generales de un hospital terciario", con código CSJ-CPI-2017-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 15452 / RG 25456
Fecha: 10/11/2017 12:17:50

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 07/11/2017

Localizador: AJATEZYDD6

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a CARMEN SOBRINO JIMÉNEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **6 de noviembre de 2017**, por **D^a CARMEN SOBRINO JIMÉNEZ**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio de utilización de concentrado de complejo protrombínico inactivado en el Servicio de Urgencias generales de un hospital terciario**", con código **CSJ-CPI-2017-01** y cuyo promotor es **D^a CARMEN SOBRINO JIMÉNEZ**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: AJATEZYDD8

Fecha de la firma: 07/11/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 07 de noviembre de 2017
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 07/11/2017

Localizador: AJATEZYDD8

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

ANEXO II



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Carmen Sobrino Jiménez del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **“ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS GENERALES DE UN HOSPITAL TERCIARIO”**, Versión 2 de 22 de enero 2018, código HULP: **PI-3027**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento de confidencialidad y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Carmen Sobrino Jiménez del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 23 de enero de 2018



Firmado:
D^a Almudena Castro Conde

ANEXO III



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don José María Muñoz y Ramón, Director Médico del Hospital Universitario La Paz y vista la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del **Hospital Universitario La Paz**

CERTIFICA

QUE CONOCE la propuesta para que se realice en este Centro el estudio EPA-OD titulado **'ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO INACTIVADO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS GENERALES DE UN HOSPITAL TERCIARIO'**, código de protocolo: **CSJ-CPI-2017-01**
Versión del Protocolo aprobada por el CEIm, código HULP: **PI-3027**

por la investigadora **Carmen Sobrino Jiménez** del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

QUE ACEPTA la realización de dicho estudio en el Hospital Universitario La Paz.

Lo que firmo en Madrid a 22 de enero 2018

Firmado digitalmente por **JOSÉ MARÍA MUÑOZ Y RAMÓN**
Organización: **COMUNIDAD DE MADRID**
Fecha: 2018.01.23 15:02:11 CET
Huella dig.: 675fcd39ce4e269ff5d967bcc67885c141167858

Firmado:
Dr. D. José María Muñoz y Ramón

Safety and effectiveness of a four-factor prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal following a fixed-dose strategy

Carmen Sobrino Jiménez,¹ José Antonio Romero-Garrido,¹ Ángeles García-Martín,¹ Manuel Quintana-Díaz,² Carlos Jiménez-Vicente,¹ Luis González-Del Valle,¹ Alicia Herrero Ambrosio,¹ Juana Benedí-González³

¹Department of Hospital Pharmacy, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

²Intensive Care Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

³Department of Pharmacology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Correspondence to

Dr Carmen Sobrino Jiménez, Pharmacy, Hospital Universitario La Paz, Madrid 28046, Spain; c.sobrino@salud.madrid.org

Received 8 October 2019
Revised 6 March 2020
Accepted 1 June 2020

EAFP Statement 4: Clinical Pharmacy Services.



© European Association of Hospital Pharmacists 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Sobrino Jiménez C, Romero-Garrido JA, García-Martín A, et al. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejpharm-2019-002114

ABSTRACT

Objectives Early reversal of anticoagulation improves outcomes in major bleeding and emergency surgery. To reverse vitamin K antagonists (VKA), vitamin K in addition to prothrombin complex concentrate (PCC) is recommended. Dosing recommendations for VKA reversal provided by the manufacturer are 25–50 IU/kg depending on the baseline international normalised ratio (INR). Nevertheless, we recommend an initial fixed dose of 1000 IU, and additional 500 IU doses evaluated on a case-by-case basis. As there is a paucity of clinical data demonstrating the efficacy and safety of this strategy, we designed this study to assess the effectiveness and safety of a four-factor (4F)-PCC for VKA reversal following a fixed-dose strategy.

Methods This was a retrospective study of adult patients who received 4F-PCC for VKA reversal. The primary outcome was INR correction. INR correction was achieved if the first INR draw after 4F-PCC was ≤ 1.5 . Safety outcome was any confirmed thromboembolic event within 3 months after 4F-PCC. Secondary outcomes included activated partial thromboplastin time (aPTT) correction, as well as haemostatic effectiveness for bleeding patients.

Results A total of 145 patients were included: 106 (73.1%) in the bleeding group and 39 (26.9%) in the emergency surgery group. The INR target was reached in 102 (70.3%) patients ($p < 0.0001$). In one case, a thromboembolic complication was possibly related to 4F-PCC. The aPTT ratio target was reached in 113 (77.9%) patients ($p < 0.0001$), and 79 of the 106 (74.5%) patients reversed for bleeding achieved haemostatic effectiveness.

Conclusions After 4F-PCC, the majority of patients achieved the target INR, meaning 4F-PCC is a useful modality for rapid INR reduction. The safety profile may be considered acceptable. Fixed-dose 4F-PCC was able to restore haemostasis rapidly while minimising the risk of adverse events and optimising available resources.

INTRODUCTION

Major bleeding in emergency medical services can be a significant problem frequently related to oral anticoagulation treatment (OAT). Indeed, major bleeding during OAT is associated with higher morbidity and mortality.¹ Therefore, early reversal of anticoagulation is essential to improve outcomes in major bleeding, while any emergency surgery or

invasive procedure under OAT may also require anticoagulation reversal.²

Oral anticoagulants available include vitamin K antagonists (VKA). To reverse VKA activity, intravenous vitamin K in addition to prothrombin complex concentrate (PCC), or fresh frozen plasma (FFP) if PCC is not available, is recommended.³ International guidelines recommend the use of PCC over FFP because PCC is available for rapid intravenous administration in small volumes and can be promptly dispensed as there is no need for thawing or blood-type matching. Furthermore, clinical studies support PCC as a better option than FFP to provide fast reversal of the international normalised ratio (INR).⁴

PCC is referred to as three-factor (3F)-PCC (containing factors II, IX and X) or four-factor (4F)-PCC (also containing factor VII). Our study focused on the use of 4F-PCC for anticoagulation reversal. To assess the effectiveness of 4F-PCC for anticoagulation reversal, clinical outcomes may be the most relevant measures. However, patients in need of acute reversal therapy have diverse disease profiles, which make clinical outcomes difficult to standardise. Thus, surrogate measures, such as INR, are often used to evaluate treatment results. Regarding the 4F-PCC safety profile, the literature considers it may be tolerable, with thromboembolic complications as the most serious adverse events reported. Some cohort studies have reported an incidence of 0–2%, even though most published case series were too small to estimate the risk for thromboembolism.^{5,6}

4F-PCC is approved in Spain under the proprietary names Prothromplex, Octaplex, and Beriplex. At the time of the study, only Octaplex was dispensed in the hospital. Its main indication is VKA reversal in patients with acute major bleeds and in those requiring urgent surgeries or invasive procedures. 4F-PCC has also been studied for the reversal of the direct-acting oral anticoagulants^{7,8} and to treat patients with coagulopathy bleeding,⁹ both off-label uses.

Dosing recommendations for VKA reversal provided by the manufacturer are 25–50 IU/kg, depending on the baseline INR.¹⁰ Our institutional protocol recommends 4F-PCC for VKA reversal in adult patients with major bleeding or who require emergency surgery. Nevertheless, for the reversal of VKA, we recommend an initial fixed dose of 1000 IU, and additional 500 IU doses evaluated on

a case-by-case basis depending on INR reversal. If administering 4F-PCC for off-label indications, we use doses similar to those of VKA reversal.

In December 2017, the American College of Cardiology (ACC) expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants included a fixed-dose 4F-PCC strategy for urgent reversal of VKA.¹¹ Dosing strategies have previously demonstrated positive outcomes, such as low rates of thromboembolic events,¹² and a fixed-dose strategy adds other benefits. The first benefit is an improved time to drug administration in a patient population where time is critical to outcomes. A recent study noted a decrease in medication administration times, from 51 to 38 min, following a fixed-dose protocol.¹³ The second benefit is the decreased cost of pharmaceutical goods. In 2018, Astrup *et al* reported US\$36.365 as potential savings using a fixed-dose strategy over an 8 month study period with 37 patients included in the analysis.¹³ However, a paucity of clinical data exist demonstrating the efficacy and safety of this strategy. The aim of this study was to assess the effectiveness and safety of 4F-PCC for VKA reversal following a fixed-dose strategy.

METHODS

Study design and population

This retrospective study was carried out at La Paz University Hospital (1300 beds), which is a tertiary-care institution.

Data were collected for 17 months (November 2015 to March 2017). At the time of the study, one 4F-PCC (Octaplex) was dispensed in the hospital, which was available 24 hours a day. This 4F-PCC was a four-factor concentrate (II, VII, IX, and X) with 25 IU/mL factor IX. Other constituents of Octaplex, according to product labelling,¹⁰ were factor II 11–38 IU/mL, factor VII 9–24 IU/mL, factor X 18–30 IU/mL, and anti-thrombotic content such as protein C 7–31 IU/mL and protein S 7–32 IU/mL. An initial fixed-dose of 1000 IU was used, and additional 500 IU doses were administered based on INR reversal (figure 1).

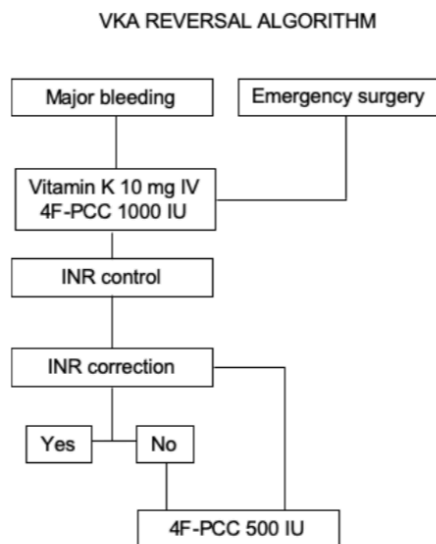


Figure 1 VKA reversal algorithm. 4F-PCC, four-factor prothrombin complex concentrate; INR, international normalised ratio; VKA, vitamin K antagonist.

All adult patients who received 4F-PCC in the emergency department (ED) for emergency reversal of VKA anticoagulation, either due to bleeding, emergency surgery or invasive procedures, were included. No exclusion criteria were applied. All patients included had haematology and coagulation control within 24 hours.

The ethics committee of the medical centre approved the study, and, given its retrospective nature, informed consent was waived.

Data extraction

Data were extracted from each patient's electronic medical record. Data collected included demographic information, medical history, laboratory values, medication administration records and daily physician progress notes. A retrospective analysis of all patients was carried out for 3 months after administration of 4F-PCC.

Endpoints

The primary effectiveness outcome was INR correction. It was described as INR ≤ 1.5 in the first INR draw after 4F-PCC administration.

Secondary outcomes included activated partial thromboplastin time (aPTT) correction and haemostatic effectiveness for bleeding patients:

- ▶ aPTT correction was achieved if the first aPTT ratio after 4F-PCC administration was ≤ 1.2
- ▶ Haemostatic effectiveness was achieved if a decrease in haemoglobin levels $< 20\%$ was found within the first 24 hours.

Safety evaluations were performed for all patients included in the study. The primary safety outcome was any confirmed thromboembolic event during the 3 month follow-up.

Information on gender, patient baseline and dose range were collected to determine potential correlation with the effectiveness of 4F-PCC.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SD or median (IQR) for continuous variables. For categorical data, the frequencies and percentages are presented. The continuous variables were analysed using the Student t-test for parametric data and the Mann-Whitney U test for non-parametric data. Categorical data were analysed using either the χ^2 test or Fisher's exact test. The statistical analysis was carried out using SPSS 22.0 statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A p value of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patients and treatment

One hundred and forty-five patients received 4F-PCC during the 17 month period. The patients' demographics are shown in table 1.

One hundred and six patients (73.1%) were reversed for acute bleeding and 39 (26.9%) for emergency surgery or invasive procedure. The most common types of bleed were gastrointestinal haemorrhage (GIH) (45.3%) and intracranial haemorrhage (ICH) (39.6%).

The majority of the patients (60%) received a single 4F-PCC dose; 74 patients (51%) received 1000 IU and 13 (9%) 500 IU. Forty-eight patients (33%) needed an additional 500 IU dose and only 10 patients (7%) needed two or more 500 IU additional doses.

Table 1 Patients' demographics

	All patients (n=145)	Bleeding (n=106)	Surgery (n=39)
Age, years	84 (76 to 88)	84 (78 to 89)	84 (76 to 88)
Sex, male	74 (51%)	50 (47.2%)	24 (61.5%)
Weight, kg	73 (64 to 80)	71 (60 to 80)	76 (69 to 80)
Dose of 4F-PCC, IU/kg	16.3 (13 to 20)	16.9 (13 to 21)	15.4 (13 to 19)
Dose of 4F-PCC			
500 IU	13 (9%)	10 (9.4%)	3 (7.8%)
1000 IU	74 (51%)	53 (50%)	21 (53.8%)
1500 IU	48 (33%)	35 (33%)	13 (33.3%)
2000 IU	6 (4%)	4 (3.8%)	2 (5.1%)
>2000 IU	4 (3%)	4 (3.8%)	–
Baseline INR	2.8 (2.1 to 3.6)	2.9 (2.2 to 3.9)	2.6 (2 to 3.3)
Baseline aPTT ratio	1.4 (1.2 to 1.6)	1.4 (1.2 to 1.7)	1.4 (1.2 to 1.6)
Bleeding patients			
Intracranial haemorrhage		42 (39.6%)	
Gastrointestinal haemorrhage		48 (45.3%)	
Other haemorrhage		16 (15.1%)	
Vitamin K administration			
Yes	129 (89%)	95 (89.6%)	33 (84.6%)
No	16 (11%)	11 (10.4%)	6 (15.4%)

All numbers expressed as n (%) or median (IQR).
aPTT, activated partial thromboplastin time; 4F-PCC, four factor-prothrombin complex concentrate; INR, international normalised ratio.

The median (IQR) dose of 4F-PCC, adjusted for body weight, was 16.3 IU/kg (13–20); 16.9 IU/kg (13–21) in the bleeding group and 15.4 IU/kg (13–19) in the emergency surgery group. The majority of the patients (89%) received concomitant vitamin K administration.

Effectiveness

VKA reversal

INR correction

All 145 patients had pre- and post-administration INR values. The median (IQR) baseline INR was 2.8 (2.1–3.6). One hundred and two patients (70.3%) achieved an INR ≤ 1.5 ($p < 0.0001$) within 24 hours after 4F-PCC administration (table 2).

Data regarding gender, patient baseline and dose range as independent variables in all 145 patients are presented in table 3.

Gender

Fifty-three of the 71 women (74.6%) achieved an INR ≤ 1.5 in contrast to 49 of the 74 men (66.2%) with a median (IQR) 4F-PCC dose of 15.9 IU/kg (13.3–19.4) and 16.4 IU/kg (12.7–20.3), respectively.

Patient baseline

Seventy-eight of the 106 (73.6%) bleeding patients achieved an INR ≤ 1.5 in contrast to 24 of the 39 (61.5%) surgery patients. This could be due to the higher doses administered in the bleeding group, as more than one administration was allowed

Table 2 Correction of INR and aPTT ratio after 4F-PCC administration

	All patients (n=145)	Bleeding (n=106)	Surgery (n=39)
Achieved INR ≤ 1.5	102 (70.3%)	78 (73.6%)	24 (61.5%)
Achieved aPTT ratio ≤ 1.2	113 (77.9%)	91 (85.8%)	22 (56.4%)

All data collected within 24 hours post 4F-PCC. All numbers expressed as n (%).
aPTT, activated partial thromboplastin time; 4F-PCC, four factor-prothrombin complex concentrate; INR, international normalised ratio.

Table 3 Subgroup analysis

	Achieved INR ≤ 1.5	Did not achieve INR ≤ 1.5
Gender		
Male (n=74)	49 (66.2%)	25 (33.8%)
Female (n=71)	53 (74.6%)	18 (25.4%)
Patient baseline		
Bleeding (n=106)	78 (73.6%)	28 (26.4%)
Intracranial haemorrhage (n=42)	36 (85.7%)	6 (14.3%)
Gastrointestinal haemorrhage (n=48)	32 (66.7%)	16 (33.3%)
Other haemorrhage (n=16)	10 (62.5%)	6 (37.5%)
Surgery (n=39)	24 (61.5%)	15 (38.5%)
Dose of 4F-PCC, IU/kg		
<15 (n=63)	42 (66.7%)	21 (33.3%)
15–22.5 (n=59)	44 (74.6%)	15 (25.4%)
22.5–32.5 (n=15)	10 (66.7%)	5 (33.3%)
>32.5 (n=8)	6 (75%)	2 (25%)

All numbers expressed as n (%).
4F-PCC, four factor-prothrombin complex concentrate; INR, international normalised ratio.

if the INR was not corrected. Figure 2A shows patients who achieved an INR ≤ 1.5 and the degree of INR correction after 4F-PCC depending on the patient baseline.

Dose range

Different dose ranges showed similar rates of INR correction (table 3). Figure 2B shows patients who achieved an INR ≤ 1.5 and the degree of INR correction after 4F-PCC depending on the dose range. Even though rates of INR correction were similar between dose ranges, it should be noted that more dose was used in those patients with higher levels of initial INR. Doses under 22.5 IU/kg were administered in the majority of the cases. These patients had an initial median (IQR) INR of 2.7 (2–3.6). Patients who received >32.5 IU/kg of 4F-PCC had an initial median (IQR) INR of 4.9 (2.4–6.1).

A univariate comparison of independent variables was performed between the 102 patients who achieved INR ≤ 1.5 and the 43 who did not, but this comparison did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

aPTT correction

All 145 patients had pre- and post-administration aPTT ratio values. The median (IQR) baseline aPTT ratio was 1.4 (1.2–1.6). One hundred and thirteen patients (77.9%) achieved an aPTT ratio ≤ 1.2 ($p < 0.0001$) within 24 hours after 4F-PCC administration (table 2).

Haemostatic effectiveness

One hundred and six bleeding patients were evaluated, from whom 79 (74.5%) achieved haemostatic effectiveness. Patients who achieved this outcome were: 23 of the 42 ICH (54.8%), 44 of the 48 GIH (91.7%) and 12 of the 16 other haemorrhages (75%).

Adverse events

Safety evaluations were performed for all patients included in the study within 3 months after the administration of 4F-PCC. In one case, the occurrence of thromboembolic complications was possibly related to 4F-PCC (table 4). The patient had received 4F-PCC 5 days before the thromboembolic event to reverse VKA anticoagulation in the context of ICH. The dose of 4F-PCC administered was 14 IU/kg and a correction of 1.2 units in INR, with control INR 1.3, was achieved. On the fifth day

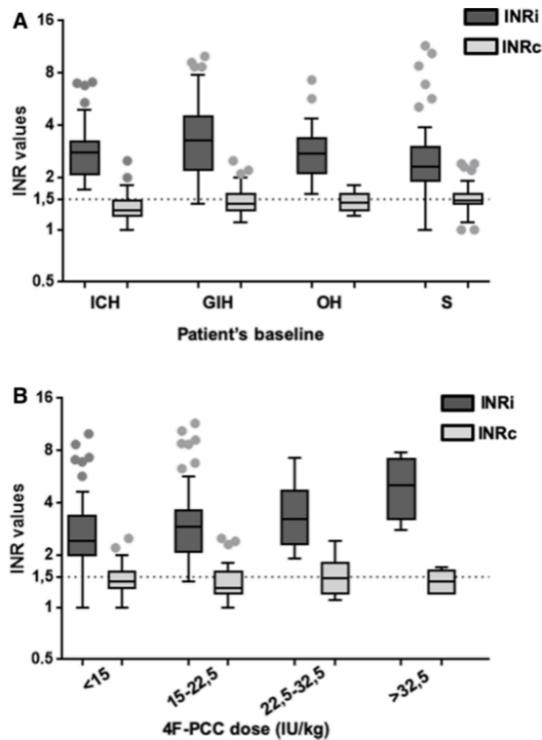


Figure 2 Patient baseline and INR values (A) and 4F-PCC dose and INR values (B). 4F-PCC, four-factor prothrombin complex concentrate; GIH, gastrointestinal haemorrhage; ICH, intracranial haemorrhage; INR, international normalised ratio; INRc, control INR; INR_i, initial INR; OH, other haemorrhages; S, surgery.

after receiving 4F-PCC the patient attended the ED with chest pain, where a pulmonary embolism was diagnosed and heparin anticoagulation was initiated.

Ten patients (6.9%) died during the ED episode after treatment with 4F-PCC, seven (6.6%) in the bleeding group and three (7.7%) in the emergency surgery group. Death occurred due to a direct effect of bleeding in five of the seven patients (table 4) and none was related to 4F-PCC administration.

DISCUSSION

We report results from a large cohort of patients treated with 4F-PCC for major bleeding or emergency surgery following a

fixed-dose strategy. Our main finding is the high effectiveness of 4F-PCC for VKA reversal in this setting and the low risk of thromboembolic events.

In patients with life-threatening bleeding, guidelines recommend the use of 4F-PCC over other alternatives.¹⁴ The literature shows that two-thirds of cases of 4F-PCC use in the ED are related to major haemorrhage, mainly ICH or GIH. Indeed, the most frequent major complications in patients receiving OAT are gastrointestinal (30–60%) or intracranial (17–30%).^{15 16} In our population, 73.1% received 4F-PCC for major bleeding, mainly for GIH (33.1%) and ICH (29%).

Following a fixed-dose regimen, 84% of patients received 1000–1500 IU of 4F-PCC. Doses administered were lower than suggested by the package insert,¹⁰ with a median (IQR) dose, adjusted for body weight, of 16.3 IU/kg (13–20). The fixed-dose regimen used in our study is supported by the Canadian Advisory Committee on Blood and Blood Products, which recommends a dose of 1000 IU of 4F-PCC, with vitamin K administration, for VKA reversal.¹⁷ The majority of our patients received concomitant vitamin K. Indeed, concomitant vitamin K should be given if a sustained INR reduction is desired when administering 4F-PCC for VKA reversal. This recommendation is included in the American College of Chest Physicians guidelines to prevent the incidence of INR rebound.¹⁸

The majority of patients achieved INR correction. A definition of INR ≤ 1.5 at the first administration draw was used because different clinical guidelines support INR ≤ 1.5 as a surrogate measure of anticoagulation reversal.^{19 20} The achievement of the INR target was reached by 70.3% of patients, confirming published results that show that anticoagulation reversal is effective in 60–80% of patients.^{21 22} Indeed, in their review, Tornkvist *et al* confirmed that elevated INR values due to VKA treatment could be reversed (INR ≤ 1.5) in 63.1% of study subjects after treatment with 4F-PCC.²

Different dose ranges, adjusted for body weight, showed similar rates of INR correction. Even though it should be noted that more dose per kg was used in those patients with higher initial INR, these doses were always lower than those recommended by the manufacturer. Indeed, the majority of the patients had an initial INR between 2–3 and received doses under 22.5 IU/kg, instead of the 22.5–40 IU/kg recommended.¹⁰ The literature also differs from manufacturer recommendations²³ and the ACC recommends 25 IU/kg of 4F-PCC for VKA reversal in bleeding patients with baseline INR between 2–4.¹¹ Our data support the use of fixed doses as a strategy to optimise efficacy. Our results are supported by recent retrospective studies that have evaluated doses ranging from 1000 to 1500 IU that appear to successfully reverse patients' INR to < 1.5 .^{13 24}

In regards to the secondary outcomes, the majority (77.9%) achieved aPTT ratio correction. We used a definition of aPTT ≤ 1.2 at the first administration draw, as the literature supports an aPTT ratio ≤ 1.2 as the normal value.²⁵ The aPTT ratio has been assessed in studies evaluating VKA reversal together with INR because both parameters in conjunction help to quantify the severity of over-anticoagulation.^{26 27} However, to our knowledge, there is no published data concerning the aPTT ratio as a surrogate measure of the efficacy of 4F-PCC for VKA reversal.

Vitamin K is essential for the formation of factors II, VII, IX and X in the coagulation cascade. Factor VII participates in the extrinsic pathway, factor IX in the intrinsic pathway, and factors II and X in the common pathway. INR, the most commonly used assay to monitor VKA treatment and reversal of anticoagulation by 4F-PCC, measures the extrinsic pathway and it is very sensitive to factor VII variations, while the aPTT ratio measures

	All patients (n=145)	Bleeding (n=106)	Surgery (n=39)
Thromboembolism within 3 months	1 (0.7%)	1 (0.9%)	
Pulmonary embolism	1 (100%)	1 (100%)	
Emergency department mortality	10 (6.9%)	7 (6.6%)	3 (7.7%)
Traumatic brain injury	4 (40%)	4 (57.1%)	
Sepsis	4 (40%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (10%)	1 (14.3%)	
Cardiorespiratory arrest	1 (10%)		1 (33.3%)

All numbers expressed as n (%).

the intrinsic pathway and is sensitive to factor IX variations. As factor IX is a component of 4F-PCC, we believe aPTT ratio inclusion as a secondary objective strengthens our results.

The rate of haemostatic effectiveness in our bleeding patients was 74.5%, which is supported by the 72.4% rate reported by Sarode *et al* in their prospective trial.²⁸ Our definition of haemostatic effectiveness was different from the one used by Sarode *et al* due to the retrospective nature of our study. Nevertheless, in a previously published retrospective study, Sin *et al* reported 73.6% as the rate of bleeding control, which supports our results.²⁹ Surgery patients were not evaluable for haemostatic effectiveness as a prospective follow-up would have been required.

This study reported a 0.7% incidence of thromboembolism after 4F-PCC administration, which is numerically lower than the reported rates of two large randomised controlled trials (RCTs) with values of 7.8% and 6.8%.^{28–30} We chose a 90 day follow-up period to look for thromboembolism, and the thromboembolic event was detected 5 days after the 4F-PCC administration. Thus, the low incidence of thromboembolism may not be attributed to the follow-up period. Moreover, as OAT was discontinued after the ICH episode, thromboembolism might have occurred because of underlying risks irrespective of the means used to reverse VKA.

Tornkvist *et al*, in their review, reported a 1.6% incidence of thromboembolism in VKA patients treated with 4F-PCC,² which supports our data. The low incidence of thromboembolic events in our population may be attributed to the 4F-PCC dose used. Goldstein *et al* and Sarode *et al* in their RCTs used 25 IU/kg of 4F-PCC with baseline INR between 2–4, in contrast to our study where a median (IQR) dose of 16.3 IU/kg (13–20) was administered.^{28–30} Likely, there may have been non-reported thromboembolic events, since not all patients may have attended the ED at La Paz Hospital when suffering a post-4F-PCC thromboembolic episode. Also, there may have been an underestimation of 4F-PCC association with thromboembolic risk, since the majority of patients probably restarted OAT within the 90 day period.

The high number of patients, the inclusion of patients with active bleeding as well as non-bleeding patients in need of emergency surgery, and the 3 month follow-up, render clinical relevance and strength to this study. However, the retrospective nature of the study results in limitations, most notably the lack of a control group and the use of surrogate measures to evaluate 4F-PCC effectiveness. Other limitations were the patients' variability, as all patients who received 4F-PCC in the ED for VKA

reversal were included, and the unicentric study design, even though a large cohort of patients was assessed.

In conclusion, this study reports results from a large cohort of patients treated with 4F-PCC for VKA reversal for major bleeding or emergency surgery following a fixed-dose strategy. After 4F-PCC, the majority of patients achieved the target INR, meaning 4F-PCC is a useful modality for rapid INR reduction. The safety profile of 4F-PCC may be considered acceptable. Fixed-dose 4F-PCC was able to rapidly restore haemostasis while minimising the risk of adverse events and optimising available resources. Future comparative prospective studies are required to better evaluate this strategy.

Twitter Carmen Sobrino Jiménez @csobrinj

Acknowledgements The authors wish to thank the emergency department physicians for their contribution in data collection. CSJ acknowledges Shelly Gonzalez for help with the English manuscript.

Contributors CSJ and JARG were involved in the design of the study, data acquisition, data analysis and preparation of the first draft of the manuscript. AGM, MQD, and CJV were involved in data acquisition and paper review. LGC, AHA, and JBG were involved in paper review. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request.

REFERENCES

- Tollefsen MH, Vik A, Skandsen T, *et al*. Patients with moderate and severe traumatic brain injury: impact of preinjury platelet inhibitor or warfarin treatment. *World Neurosurg* 2018;114:e209–17.
- Tomkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: a systematic review. *Thromb Res* 2018;162:22–31.
- Llaur JV, Acosta FJ, Escobar G, *et al*. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva* 2015;39:483–504.
- Steiner T, Poli S, Griebel M, *et al*. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15:566–73.
- Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, *et al*. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:429–38.
- Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *J Intensive Care* 2018;6:34.
- Levi M, Moore KT, Castillejos CF, *et al*. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428–36.
- Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, *et al*. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 2016;172:255–61.
- Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, *et al*. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med* 2019;29:268–74.
- Octapharma. Octaplex (prothrombin complex concentrate) prescribing information. Available: https://www.aemps.gob.es/cima/docthtml/ft/80417/FichaTecnica_80417.html [Accessed 7 Jul 2019].
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, *et al*. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042–67.
- Khorsand N, Kooistra HAM, van Hest RM, *et al*. A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. *Thromb Res* 2015;135:9–19.
- Astrup G, Sarangam P, Burnett A. Fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for the emergent reversal of warfarin: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:300–5.
- Carothers C, Giancarelli A, Ibrahim J, *et al*. Activated prothrombin complex concentrate for warfarin reversal in traumatic intracranial hemorrhage. *J Surg Res* 2018;223:183–7.

What this paper adds

What is already known on this subject

- ▶ Early reversal of anticoagulation is essential to improve outcomes in the event of major bleeding or emergency surgery.
- ▶ Dosing strategies have demonstrated positive outcomes.

What this study adds

- ▶ This study reports results from a large cohort of patients treated with four factor-prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for major bleeding or emergency surgery following a fixed-dose strategy.
- ▶ This study supports fixed-dose 4F-PCC as a strategy to rapidly restore haemostasis while minimising the risk of adverse events and optimising available resources.

Original research

- 15 Palareti G, Leali N, Coccheri S, *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet Lond Engl* 1996;348:423–8.
- 16 Go AS, Hylek EM, Chang Y, *et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685–92.
- 17 Canadian Blood Services. *National Advisory Committee on blood and blood products: recommendations for use of Octaplex in Canada*. Ottawa: Canadian Blood Services, 2008.
- 18 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, *et al.* Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e445–88.
- 19 Surgical Critical Care. Warfarin reversal guideline, 2012. Available: <http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/Warfarin%20Reversal%20Guideline%202012.pdf> [Accessed 7 Jul 2019].
- 20 Royal Cornwall Hospitals Trust. Anticoagulation related bleeding guideline summary. Available: <https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/AnticoagulationAndThrombosis/AnticoagulationRelatedBleedingGuidelineSummary.pdf> [Accessed 7 Jul 2019].
- 21 Khorsand N, Veeger NJGM, Muller M, *et al.* Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med* 2011;21:116–23.
- 22 Majeed A, Eelde A, Agren A, *et al.* Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012;129:146–51.
- 23 Brekelmans MPA, Ginkel Kvan, Daams JG, *et al.* Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:118–29.
- 24 Klein L, Peters J, Miner J, *et al.* Evaluation of fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Am J Emerg Med* 2015;33:1213–8.
- 25 Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents. *Stroke* 2017;48:1432–7.
- 26 Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol* 2000;109:537–9.
- 27 Hauser VM, Rozek SL. Effect of warfarin on the activated partial thromboplastin time. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:964–7.
- 28 Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, *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;128:1234–43.
- 29 Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: a retrospective evaluation. *J Crit Care* 2016;36:166–72.
- 30 Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, *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;385:2077–87.