Formación acreditada

REVISIÓN

Conceptos básicos y errores comunes sobre la coagulación y el manejo de la anticoagulación en el paciente con traumatismo

José Antonio GARCÍA-ERCE[1,2], Manuel QUINTANA DÍAZ[3], Roswell ENRIQUE RODILES[4]

[1]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital San Jorge, Huesca, España. [2]AWGE (Anemia Working Group), España. [3]Servicio de Medicina Intensiva, [4]Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia:
José Antonio García-Erce
Avda. Alcalde Ramón Saínz de Varanda, 28, 10º B
50009 Zaragoza, España
E-mail: joseerce@ono.com

Fecha de recepción:
4-7-2011

Fecha de aceptación:
28-7-2011

Conflicto de intereses:
Ninguno

Agradecimientos:
A la Dra. Sarasa por su apoyo en la redacción del manuscrito y a la Dra. Lezaún por sus críticas constructivas.

Los traumatismos constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias. Su asociación con el tratamiento anticoagulante oral agrega mayor complejidad. El tratamiento anticoagulante con fármacos antivitamina K (AVK) está en constante progresión. A pesar de su presencia hace más de cincuenta años, todavía existe una gran variabilidad en el manejo de su reversión y de sus complicaciones. La incorporación de nuevos anticoagulantes orales, que aportan importantes ventajas y comodidades, agrega más complejidad al tema. Una variedad especial son los traumatismos craneoencefálicos. El control de la hemostasia y la reversión de la anticoagulación de forma segura constituyen algunos de los aspectos en revisión. Consideramos necesario un manejo multidisciplinar, protocolizado, basado en la mejor evidencia disponible, avalada por las diferentes sociedades científicas implicadas hasta contar con guías y recomendaciones con adecuado nivel de evidencia. [Emergencias 2012;24:134-142]

Palabras clave: Anticoagulación. Antivitamina K. Trauma craneoencefálico. Plasma congelado. Complejo protrombínico. Factor VII recombinante activado.

Introducción

Los traumatismos de diferente magnitud constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias (SU). Su asociación con tratamiento anticoagulante oral, en diferentes tipos de pacientes, agrega mayor complejidad a su manejo y constituye un tema en revisión constante. Un grupo especial lo constituye el de ancianos anticoagulados afectados de un traumatismo craneoencefálico (TCE)[1]. La necesidad de un manejo adecuado de la hemostasia y la reversión de la anticoagulación de forma rápida pero segura en el TCE grave, los métodos para lograrlo, la indicación de un segundo control tomográfico en los pacientes con TCE leve-moderado durante su observación[2-7] y los algoritmos que orienten y organicen mejor las posibles conductas a seguir constituyen algunos de los aspectos de reciente revisión. Consideramos necesario un manejo multidisciplinar protocolizado, ante la falta de ensayos clínicos, que se base en la mejor evidencia disponible, avalada por las diferentes sociedades científicas implicadas. En esta breve revisión repasaremos algunos conceptos básicos y errores universales arrastrados durante el tiempo, que urge que sean aclarados, y haremos una propuesta de protocolos de manejo.

¿Anticoagulantes orales o antivitamina K?

Ante esta próxima invasión en el mercado de nuevos anticoagulantes orales dirigidos contra la trombina o el factor X activado[8], consideramos que es más correcto empezar a utilizar de forma universal el término de inhibidores de la vitamina K o fármacos antivitamina K (AVK) para los anticoagulantes orales clásicos o dicumarínicos. Además hay que recordar que hay varios AVK en el mercado, con diferente vida media y dosificación, no in-

Tabla 1. Comparación de diversas características de los agentes dicumarínicos y antitrombínicos orales

Propiedades	Dicumarínicos	Inhibidores directos de la trombina	Inhibidores del Factor Xa
Actividad	Inhibe la síntesis de factores vitamina K dependiente.	Directa sobre la trombina.	Inhibición directa del factor X activado.
Inicio de acción	Varios días. A diferentes tiempos según el compuesto: más lento para la warfarina, más rápida acción para el acenocumarol.	Pocas horas.	Pocas horas.
Tipo de acción	Anticoagulante de acción lenta, indirecta por descenso de los factores K dependientes.	Anticoagulante de acción directa.	Anticoagulante de acción directa.
Vía de administración	Oral.	Oral (Dabigatrán).	Oral.
Estabilidad terapéutica	No.	Sí.	Sí.
Dosis anticoagulante	Variables, según el paciente, indicación y el INR deseado	Fijas según la indicación.	
Controles del nivel terapéutico por el laboratorio	Sí.	No.	No.
Interacciones medicamentosas	Significativas y habituales.	Mínimas.	Poca experiencia. Los inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 y P-gp (ej; ketoconazol, itraconazol o inhibidores de proteasa del VIH) aumentan concentración de rivaroxabán. Inductores de CYP3A4 (ej: fenitoína, carbamazepina, rfampicina, fenobarbital) disminuyen los niveles del medicamento.
Interacciones con alimentos	Múltiples.	No.	No.
Antídoto	Según las condiciones del paciente: Vitamina K, PFC, CP, rFVIIa (Novo Seven®).	No hay antídoto al menos hasta el momento.	No hay antídoto al menos hasta el momento.
Posibilidad de neutralización	Posee antídoto (vitamina K).	Ninguno específico. Mediante diferentes compuestos (PFC, CP, rFVIIa).	Ninguno específico. Mediante diferentes compuestos (PFC, CP, rFVIIa).
Efecto de la suspensión	Aumento moderado y progresivo de los factores K dependientes, dependiendo del fármaco utilizado.	La vida media es de alrededor de 4-6 horas.	

PFC: plasma fresco congelado: CP: complejos protrombínicos; rFVIIa: factor VII activado recombinante.

tercambiables entre sí. Al presentar una vida media más larga, su inicio de acción largo obliga, en algunas indicaciones o circunstancias, a la utilización de terapias puente o a simultanearlos con heparinas. Frente al acenocumarol (nuestro popular Sintrom®), de uso mayoritario en nuestro medio, se está expandiendo el uso de la warfarina –mayoritaria en los países anglosajones y tomada por la mayoría de nuestros turistas y jubilados extranjeros residentes en nuestras costas–, de mayor distribución mundial, de vida media más larga y garante de la mayoría de la bibliografía científica internacional.

Igualmente, es necesario recordar que los AVK, no sólo inhiben factores de coagulación, sino también inhibidores naturales como la proteína C y la proteína S, y que la reducción de los niveles no es homogénea. Así mismo, su eficacia y respuesta están influenciadas tanto por la presencia de polimorfismos genéticos o la integridad de la función hepática, como por la posible interferencia con otros fármacos o complementos dietéticos. También hay que indicar que tampoco son iguales las presentaciones de vitamina K disponibles en el mercado, ya que existen al menos dos preparados comerciales diferentes, el konakion® (fitomenadiona) y la kaergona® (menadiona) (que consideramos que debería estar retirada), con diferente dosificación, vía de administración y eficacia, por lo cuál tampoco son intercambiables.

Con la próxima incorporación de nuevos anticoagulantes orales en la clínica diaria[8], los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) o del factor X activado (rivaroxaban o apixaban) debe obligarnos a corregir algunos conceptos que pueden llevar a equívocos y revisar nuestros conocimientos (Tabla 1). Los inhibidores directos de la trombina ejercen su función únicamente sobre la trombina. Éstos nos aportan, con un mayor coste, la comodidad de una dosis única en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica (será el doble en las otras indicaciones pendientes de aprobación en España), la no necesidad de controles analíticos periódicos ni de ajustes de dosis, con un mejor perfil de seguridad frente a heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antiagregantes[9], pero por otro lado carecen de antídotos o métodos de reversión, y quedan restringidos en caso de la presencia de hemorragia a la realización de diálisis y valorar la

Tabla 2. Diferencias entre las medidas de anticoagulación actualmente aprobadas

	Vía	Acción	Inicio	Antídoto	Necesidad de monitorización	Variabilidad de dosis farmacológica	Interacción
AVK (Sintrom®)	Oral	Indirecta	Tardío	Sí	Sí	Sí	Sí
HNF	IV	Indirecta	Inmediata	Sí	Sí	*	(albúmina)
HBPM	SC	Indirecta	Rápida	Sí	Sí**	*	No
Fondaparinux	SC	Directa	Rápida	No	No	No	No
IDT	Oral	Directa	Rápida	No	No	No***	No
Inh. F. Xa	Oral	Directa	Rápida	No	No	No	Si

AVK: anti-vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina bajo peso molecular; IDT: inhibidor directo de la trombina; Inh. F Xa: Inhibidores factor X activado; IV: intravenosa; SC: subcutánea. *Ajustado a peso. **Cifra de plaquetas y nivel de hemoglobina. ***Reducción de dosis en ancianos e insuficiencia renal.

administración de fármacos proactivos como el factor VII activado recombinante (rFVIIa)[10].

Ante la pregunta pertinente ¿cómo debe ser el anticoagulante ideal?, la respuesta obviamente podría ser: efectivo, seguro (reversible y posea un antídoto), de fácil administración y cumplimiento terapéutico, de elevada biodisponibilidad, de acción directa, rápida acción, pero vida media adecuada, sin necesidad de ajuste de dosis, sin necesidad de controles analíticos, y barato o al menos coste-eficiente. La Tabla 2 recoge las características de los principales grupos de anticoagulantes.

¿Los estudios analíticos de coagulación son útiles?

Todavía estamos sufriendo, ya entrados en la segunda década del siglo XXI, las consecuencias del academicista modelo teórico de los años sesenta que nos explicaba la famosa cascada de la coagulación en una vía extrínseca, una vía intrínseca y una común o terminal. En la actualidad se acepta que hay una vía única de la cascada de la coagulación. Este nuevo modelo hemostático está basado en los tres niveles superpuestos de iniciación, amplificación y propagación. Su objetivo final es la activación de la protrombina (factor II), para que su forma activa, la trombina, inicie la formación de fibrina (factor I) a partir del fibrinógeno circulante (Figura 1). La trombina representa un papel clave y de índole central en la formación del trombo. Todos los anticoagulantes ejercen su efecto inhibiendo de manera directa o indirecta la trombina.

El modelo academicista de las dos vías, que todavía se enseña en nuestras facultades, sirve únicamente para explicar dos de las determinaciones analíticas de la coagulación desarrolladas primordialmente para la monitorización de los tratamientos anticoagulantes clásicos: el tiempo de tromboplastina tisular activada (TTPa) para la heparina, y la actividad o tiempo de protrombina (TP) para los AVK. Luego, en aras de homogenizar y reducir la variabilidad de los resultados de la monitorización de los AVK, se estandarizó el INR (en español

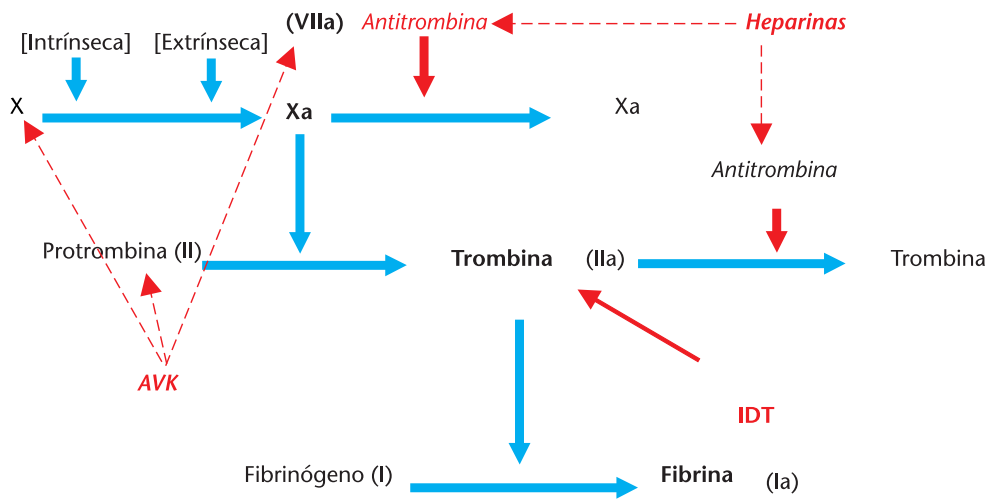

Figura 1. Modelo común de la cascada de la coagulación y lugares de acción de los fármacos anticoagulantes. AVK: antivitamina K; IDT: Inhibidores directo de la trombina.

Tabla 3. Limitaciones de los estudios analíticos habituales de coagulación en la práctica clínica habitual (Dizk 2007, modificado)

1. La relación entre los niveles de factores de coagulación y los valores del TP o TTPa no es lineal.
2. Resultados leve o normalmente anormales en las pruebas de coagulación pueden ocurrir en pacientes con nivel de factores de coagulación biológicamente normal.
3. Pruebas INR y TTPa sobreestiman los déficits en la parte superior de cascada de coagulación y subestiman los déficit en su parte inferior o final.
4. Las pruebas sobre estiman el posible grado de agotamiento o déficit de un factor de coagulación si hay más de un factor reducido.
5. Considerando la INR y TTPa son pruebas útiles para analizar el defecto en pacientes con trastornos de formación de fibrina, pero no son pruebas diseñadas para predecir el riesgo de sangrado.
6. Más importante, estas pruebas son insuficientes para evaluar hemostasia global.
   La técnica más extendida para la determinación del fibrinógeno, es un cálculo indirecto estimado, muy influenciado por el déficit o consumo de los otros factores, del alargamiento de los tiempos de TTPa o TP y artefactado por la inflamación y proteínas.

TP: Tiempo de Protrombina; TTPa: Tiempo de Tromplastina (Parcial) activada.

RIN, rango internacional normalizado). El INR ha sido desarrollado para estandarizar los valores de coagulación obtenidos del TP en cada paciente. Debido a la existencia de distintos lotes de análisis para determinar el TP, los resultados pueden sufrir variaciones. A cada lote, el fabricante, le asigna un valor ISI (índice internacional de seguridad), que indica la relación de un lote particular de factor tisular con una muestra normalizada a nivel internacional, cuyo valor generalmente se encuentra entre 1,0 y 2,0. El INR se obtiene a través de un cálculo matemático que compara el TP real del paciente con uno normal (control) cuyo resultado se eleva a una potencia del valor del ISI del lote que se ha utilizado.

Además, dichas técnicas tienen una serie de limitaciones, que se escapan del objetivo de este artículo, recogidas en la Tabla 3 y bien desarrolladas, para los interesados, por Walter H. Dizk[11]. Son tales sus limitaciones, su bajo valor predictivo, casi nulo frente al valor de la entrevista clínica y antecedentes personales o familiares, que la Sociedad Francesa de Anestesia no recomienda la solicitud de estudios analíticos de coagulación para detectar el riesgo hemorrágico o trombótico en los preoperatorios (Dra. N Rosencher, comunicación personal).

Hemoterapia: ¿sirve para algo el plasma fresco congelado?

Denominación y origen

Otro concepto importante a explicar mejor es la hemoterapia o utilización de componentes sanguíneos y hemoderivados, habitualmente obviada y mal comprendida o explicada[12]. La transfusión sanguínea es una de las prácticas médicas más antiguas, más extendidas, más aceptadas, pero por desgracia menos avalada por la evidencia (carece mayoritariamente de ella). Por ello, hay que aclarar los términos y conceptos habituales sobre el plasma. Primero, en España no se suele disponer de plasma fresco (sólo en algunos países nórdicos), sino de plasma fresco congelado (PFC). Además, en nuestro país la legislación vigente obliga que el PFC debe ser sometido a algún método de seguridad extra. Puede ser inactivado, con diferentes métodos: azul de metileno o psoralenos; o tras un periodo de cuarentena, cuando el donante vuelve donar y se reconfirma la negatividad de las serologías y estudios moleculares de las pruebas de escrutinio. Estos PFC disponibles no tiene igual composición, ni niveles de factores de coagulación, ni igual eficacia. Recientemente, un grupo colaborativo español, en un estudio observacional prospectivo sobre el manejo de pacientes afectos de purpura trombocitopénica trombótica, confirmó sus hallazgos anteriores sobre la menor eficacia del PFC inactivado con azul de metileno –mayoritario en España– frente al PFC en cuarentena[13].

Seguridad

La administración de PFC, frente a la noción popular, no es inocua. En los últimos años se han publicado numerosas revisiones sobre la eficacia y la seguridad de la transfusión, y destacan varias monografías consecutivas sobre hemoterapia publicadas en la revista Lancet[14,15] y una en Blood[12]. En la actualidad los riesgos más importantes (frecuentes), responsables de mayor mortalidad en EE.UU. y varios países europeos, son: la sobrecarga cardiaca asociada a la transfusión (TACO: *transfusion associated circulation overload*) y sobre todo el daño pulmonar agudo postransfusional o TRALI *(transfusion related acute lung injury),* y ambas claramente asociadas con mayor incidencia con la administración de plasma[12].

Dosis

La dosis teórica recomendada de PFC a administrar debería ser superior a 30 ml/kg de peso a

un ritmo relativamente rápido. Aunque habitualmente no se administra más de 7,5-10 ml/kg de peso[16] y a un ritmo lento, porque a muchos de nuestros pacientes no es posible administrarlo como se recomienda, o por problemas de acceso o por mala tolerancia hemodinámica. Este ritmo lento, incluso a veces en perfusión continua, produce así una pérdida importante de los niveles de factor VII, los cuales ya suelen estar más descendidos en los PFC inactivados frente al plasma fresco[13]. Hay que recordar que cada uno de los factores de coagulación tiene una vida media y concentración diferentes con sus consecuencias clínicas y terapéuticas. Estas vidas medias varían desde los 4 o 5 días del fibrinógeno (factor I) o de la protrombina (factor II), las 8 horas del factor VIII o del factor de Von Willebrand, hasta las 4-6 horas del factor VII o las escasas 1-2 horas del factor X o del XII.

Falta de eficacia, efectividad y eficiencia del PFC

Además, la evidencia acumulada demuestra que la administración de PFC, a las dosis de uso habitual, no serviría para mucho[11,17,18]. En el metanálisis clásico de Stanworth *et al.*[18], donde se revisaba la eficacia de la administración de PFC, se confirmaba lo descrito en varios estudios observacionales y en los escasos ensayos clínicos realizados: que la administración de PFC antes de un procedimiento invasivo no corrige el resultado de la prueba de coagulación alterada. No hay pruebas que la administración de transfusiones profilácticas de PFC acorten o corrijan los tiempos de sangrado más efectivamente que las transfusiones terapéuticas después de un procedimiento. Igualmente, no hay evidencias que las transfusiones profilácticas de PFC antes de un procedimiento invasivo reduzcan más efectivamente un sangrado potencialmente aumentado que la administración terapéutica de PFC después de cualquier procedimiento invasivo. En un estudio clásico del *Massachusetts General Hospital* se objetivó que la transfusión de PFC sólo logró la normalización de los valores de TP-INR sólo el 0,8% de los pacientes y acortó el valor de TP-INR a mitad de camino de la normalización en sólo el 15% de los pacientes. El acortamiento medio del TP fue 0,20 segundos (disminución media del INR de 0,07). En el estudio multivariado ni el valor pre-transfusión del TP-INR o de TTPa, el recuento de plaquetas ni los valores de creatinina tuvieron correlación alguna con la cuantía de la hemorragia. Los autores concluyen que la transfusión de PFC logra la corrección de anormalidades leves de los valores de coagulación en una minoría de pacientes, mientras que no normalizan el TP en el 99% de los pacientes[19].

Alternativas a la transfusión de plasma fresco congelado

¿Complejos protrombínicos?

Los complejos protrombínicos (CP) son concentrados de origen plasmático que contienen los cuatro factores dependientes de la vitamina K en su síntesis hepática,(II, VII, IX y X). En su constitución están presentes otras dos proteínas de origen hepático con un papel anticoagulante: la proteína C y la proteína S[20].

Los CP son conocidos y eran utilizados desde la década del 50 del siglo pasado. En aquel entonces eran utilizados para revertir los episodios de hemorragias en los pacientes con hemofilia B, y posteriormente en los pacientes con hemofilia A. En la década del 70 se puso en evidencia que la eficacia de los CP era dependiente de la cantidad de factores de la coagulación activados presentes en su composición. A partir de ese momento la industria farmacéutica desarrolló los denominados CP activados, obtenidos mediante activación controlada de los factores de la coagulación que los componen. Actualmente, debido a sus ventajas, encuentran especial indicación en la reversión de los efectos de la anticoagulación de los AVK, en el tratamiento de los trastornos de coagulación en los pacientes con hepatopatía y en casos de sangrado por déficit de alguno de los factores de la coagulación presentes en su composición[21].

Los CP disponibles actualmente poseen diferencias sustanciales en su constitución[22], no sólo con diferentes concentraciones de factores de coagulación, sino que, incluso, alguno incorpora bajas dosis de heparina. Los disponibles en la actualidad tienen un gran perfil de seguridad, tanto en el riesgo de trombosis como de transmisión de virus[23]. Los CP permiten corregir los tiempos de coagulación –evento no demostrado con la administración rutinaria de PFC–, al incrementar algunos de los factores de coagulación y sus inhibidores alterados por los AVK[24]. Por supuesto, debe recordarse que se trata de una corrección transitoria de los estudios de coagulación, porque una vez extinguido su efecto –por la diferente vida media de los mismos–, el paciente volverá a estar anticoagulado.

Recientemente ha sido editado un documento de consenso sobre el uso adecuado de los CP avalado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la

Tabla 4. Comparación entre las diferentes medidas disponibles para la reversión del efecto de los antihistamínicos K

Parámetro Producto	PFC	CCP	rFVIIa	Vitamina K
Volumen	Grande	Pequeño	Pequeño	Pequeño
Velocidad administración	Lenta	Rápida	Rápida	Bolo lento/perfusión rápida
Disponibilidad	No inmediata (variable alrededor de 30 minutos)	Inmediata	Inmediata	Inmediata Efecto tardío
Seguridad transmisión de patógenos	Menor (1 solo paso de inactivación/eliminación viral o cuarentena)	Alta (S/D, nano-filtración, dos pasos de inactivación/ eliminación viral)	No riesgos descritos	Total
Compatibilidad de grupo	Sí	No	No	No

PFC: Plasma fresco congelado; CCP: concentrado complejo protrombínico; S/D: Solvente/detergente; rFVIIa: Factor VII activado recombinante.

Organización Médica Colegial, y también las guías británicas[25], y el metanálisis Stanworth *et al.*[16]. La lentitud con que los tratamiento convencionales logran la reversión del INR, el cuestionado uso de la vitamina K por su lenta respuesta, y sobre todo, de la transfusión de PFC –como hemos discutido anteriormente– han ido colocando el uso de los CP en la primera línea de los protocolos de reversión de los AVK. La Guía Británica, así como otras postreras guías europeas y la librería Cochrane, recomiendan en primer lugar la administración de CP antes que PFC[25].

Cuando se analiza el CP resulta evidente que presenta algunas ventajas frente al resto de los fármacos utilizados para revertir la anticoagulación (Tabla 4): consigue una corrección más rápida del INR, corrige más rápida y eficazmente la hemostasia plasmática (coagulación), con una casi inmediata normalización de los tiempos de coagulación (estudios analíticos), y carece de todos los efectos secundarios de los hemoderivados: sobre todo la sobrecarga de volumen asociado al PFC, los episodios de reacciones alérgicas y anafilácticas, las reacciones febriles no hemolíticas, las reacciones hemolíticas por incompatibilidad de grupo sanguíneo, el TRALI (principal causa de muerte relacionada con la transfusión en los EE.UU. entre 2005-2009) y no se asocia con los riesgos de trasmisión de enfermedades virales o de priones[26-28]. Además, el uso de los CP evita o disminuye la progresión de la hemorragia intracraneal (HIC). Hay más ventajas y otros detalles del CP frente al PFC que sería interesante mencionar: la velocidad de infusión es mucho más rápida que para el PFC; el PFC suele requerir hasta 30 minutos para su preparación y pueden ser necesarias pruebas cruzadas; la protección antiviral es más completa en los preparados que han sido sometidos a detergentes (virus con cubierta lipídica) y/o nanofiltración (virus sin cubierta lipídica); y el coste del producto suele estar por encima de los 200 € por vial, que habría que poner en consonancia con el del PFC que no es gratis.

Efectivamente, sobre el supuesto mayor coste habitualmente achacado a los CP, normalmente se obvia el coste del PFC. En Cataluña en el año 2009 el precio de una sola unidad de PFC inactivado con azul de metileno era de 66,6 € (88,45 € si es depurado). Un paciente de 80 kg precisaría entre 1.600 y 3.000 mL de PFC (10-20 mL/kg), a razón de unos 250-280 mL por cada unidad, equivalente entre 5 y 12 unidades de PFC, o sea entre 333 y 1.061 €.

¿Factor VII activado recombinante?

La irrupción del rFVIIa constituyó hace unos años una revolución transitoria y una gran esperanza en el manejo de las hemorragias incoercibles, la hemorragia masiva e incluso en la HIC[29]. Su uso se disparó, con un consumo muy superior en la modalidad *off label* (fuera de indicación). En el Hospital Universitario Miguel Servet en 2010 fue el primer fármaco en facturación de las unidades de cuidados intensivos (comunicación personal). En cambio, los pocos ensayos clínicos randomizados multicéntricos diseñados para el traumatismo o la hemorragia intracraneal fallaron en demostrar su eficacia con un no desdeñable incremento de las trombosis. En el Documento de Sevilla sobre alternativas a la transfusión sanguínea (ATSA)[30] se recoge las siguientes conclusiones: "La administración de rFVIIa constituye una ATSA especialmente útil para reducir el sangrado y/o los requerimientos transfusionales en diversos procedimientos médicos o quirúrgicos que cursan con hemorragia masiva no controlada con los métodos convencionales. El empleo de rFVIIa (80-120 µg/kg) puede estar indicado en estas situaciones cuando otras medidas terapéuticas han fracasado o resultan insuficientes. Para la HIC, la dosis indicada es 80 µg/kg, administrada precozmente. Otra indicación emergente es como profilaxis en cirugías con alto riesgo hemorrágico, en cuyo caso la dosis puede ser inferior (20-60 µg/kg). Se recomienda en todos los casos el seguimiento riguroso de posibles complicaciones

trombóticas. El rFVIIa está contraindicado en pacientes irrecuperables y debe utilizarse con precaución, valorando riesgo/beneficio, en pacientes con historia de episodios tromboembólicos."

Otros autores encuentran mejores resultados para acortar el tiempo hasta la intervención quirúrgica en pacientes con coagulopatía y TCE tras la administración de rFVIIa. En este caso, la incidencia de fenómenos aterotrombóticos fue similar para el grupo de pacientes en que se utilizó rFVIIa que para el de plasma[31].

Para el uso adecuado y eficaz del rFVIIa, algunos autores que evalúan su aplicación en el trauma, sugieren corregir, de inicio, posibles alteraciones presentes en el paciente; como la acidosis, la hipotermia, la trombocitopenia y la coagulopatía (hipofibrinogenemia), los que harían fracasar el uso del rFVIIa. Al mismo tiempo sugieren su utilización desde etapas iniciales de la atención, pero sólo tras la corrección de los anteriores cinco factores. Para una aplicación más eficaz, se debe asegurar un número suficiente de plaquetas (superior a 50 x 10^9/L), de fibrinógeno (superior a 15-20 g/L) y de factores de coagulación y evitar, además, la hipocalcemia[32].

Su utilidad para limitar, o incluso detener, la progresión de la HIC no debe ser desechada y, aunque en estos estudios se sugiere la necesidad de revisiones de su uso de forma prospectiva, se ha encontrado seguridad y efectividad cuando ha sido utilizado en pacientes con TCE y coagulopatía que han requerido craneotomía, incluso en los ancianos[33]. Otro estudio, que evalúa su aplicación desde un SU, ha encontrado un tiempo de reversión del INR menor en los pacientes a los que se administra rFVIIa (media 4,8 horas) frente al grupo en el que no fue usado (17,5 horas)[34].

Diferentes trabajos han abordado posibles algoritmos para controlar la evolución de estos pacientes y guiar su observación con el objetivo de detectar complicaciones de forma precoz y al mismo tiempo optimizar los recursos hospitalarios[35-40]. Estos algoritmos, en muchos casos, sólo podrían aplicarse en centros con elevada disponibilidad de medios para revertir la anticoagulación y con técnicas de imagen tomográfica, lo que sin dudas complica algo la posibilidad de extenderlos a un mayor número de centros hospitalarios. Sólo al tener en cuenta los posibles recursos disponibles para revertir la anticoagulación, nos resulta complicado adaptar un algoritmo que pudiera ser de uso general en el contexto de coste-beneficio y que permita evitar prácticas médicas defensivas en relación con estos pacientes[41-47].

Ajustándose a los medios de cada centro hospitalario y a los protocolos del manejo de este tipo de pacientes de cada SU, en la Figura 2 se recoge una propuesta de algoritmo[25,48]. Como principios generales, a todos los pacientes tratados con AVK sugerimos que se demore la cirugía o el proceso diagnóstico o terapéutico invasivo hasta el control hemostático siempre que sea posible; que se suspenda temporalmente el AVK; y que se solicite inmediatamente la monitorización del INR (en el mismo SU, si fuese posible, con algún dispositivo a pie de cama). En caso de hemorragia o TCE moderados o graves, se debe revertir rápidamente con vitamina K (fitomenadiona DCI)

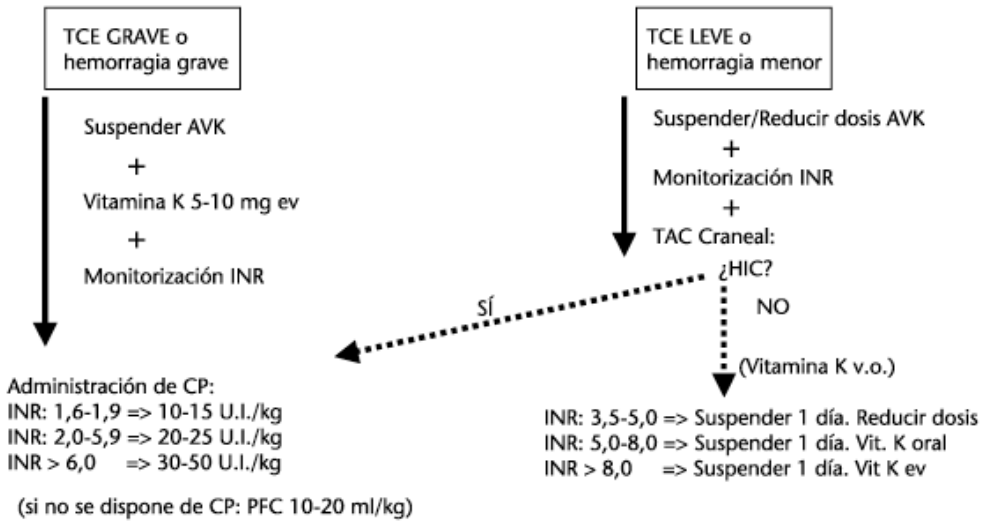

Figura 2. Algoritmo de reversión de AVK en pacientes con trauma hemorragia mayor y menor. TCE: traumatismo craneoencefálico; AVK: Anitvitaminas K; CP: complejo protrombínicoa; PFC: plasma fresco congelado; Vit.: vitamina; v.o.: vía oral; UI: unidades internacionales. HIC: hemorragia intracraneal.

sin esperar los resultados del INR ni de las pruebas de imagen. En cambio, en los traumatismos o TCE leves, se debe actuar según los resultados de la tomografía computarizada (TC) y ajustar el nivel de anticoagulación según el nivel de INR y los factores o antecedentes de riesgo trombóticos y hemorrágicos. Igualmente, si se suspendiese o revirtiese la anticoagulación, en cuanto el INR sea $\leq$ 1,5 se debe iniciar la administración de HBPM a dosis profiláctica de alto riesgo, siempre que no haya contraindicación. En cambio, en los pacientes portadores de válvula metálica en posición mitral con antecedentes de embolia periférica, en pacientes afectados de síndrome antifosfolípido o en aquéllos con antecedentes de fenómenos tromboembólicos recientes (menos de tres meses) se recomienda consultar con el servicio de hematología para valorar la reversión y la posible realización de la terapia puente con heparina sódica endovenosa.

Con toda la información disponible en la actualidad, y con los recursos que se disponga en cada SU, y hasta el momento en que las sociedades científicas puedan emitir Recomendaciones con la máxima evidencia basadas en trabajos randomizados controlados multicéntricos, se deberían trazar nuevas guías o adecuar las existentes. Esta adecuación debería realizarse de forma individual, pero colaborativa y multidisciplinar, con los servicios de hematología, de transfusión, de neurología y de neurocirugía, para garantizar que la atención de los pacientes con TCE asociado a terapia anticoagulante oral tenga lugar en un escenario de utilización eficaz de recursos. Estas guías deberían proveer la información necesaria para detectar, de forma temprana, los signos de alarma que justifiquen un cambio rápido de conducta en estos pacientes, y, a la vez, con la mejor seguridad, calidad y menor coste.

Bibliografía

1 Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, et al. Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. Am Surg. 2001;67:1098-100.
2 Smits M, Dippel DWJ, Nederkoorn PJ, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, et al. Minor Head Injury: CT-based Strategies for Management—A Cost-effectiveness Analysis. Radiology. 2010;254:532-40.
3 Brown CV, Weng J, Oh D, Salim A, Kasotakis G, Demetriades D, et al. Does routine serial computed tomography of the head influence management of traumatic brain injury? A prospective evaluation. J Trauma. 2004;57:939-43.
4 Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? J Trauma. 2004;56:475-80.
5 Sifri ZC, Homnick AT, Vaynman A, Lavery R, Liao W, Mohr A, et al. A prospective evaluation of the value of repeat cranial computed tomography in patients with minimal head injury and an intracranial bleed. J Trauma. 2006;61:862-7.
6 Brown CV, Zada G, Salim A, Inaba K, Kasotakis G, Hadjizacharia P, et al. Indications for routine repeat head computed tomography (CT) stratified by severity of traumatic brain injury. J Trauma. 2007;62:1339-44.
7 Gittleman AM, Ortiz AO, Keating DP, Katz DS. Indications for CT in patients receiving anticoagulation after head trauma. AJNR. 2005;26:603-6.
8 Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder, Gregory IC, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Current Clinical Evidence and Future Developments. J Am Coll Cardiol. 2010;56:2067-76.
9 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
10 Nishijima DK, Dager WE, Schrot RJ, Holmes JF. The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. Acad Emerg Med. 2010;17:244-51.
11 Dzik WH. Blood components to achieve hemostasis for surgery and invasive procedures. In: Rossi's. Principles of Transfusion Medicine. Edited by Simmon TL, Snyder EL, Solheim BG, Stowell CP, Strauss RG, Petrides M. Fourth Edition. AABB Press. Wiley-Blackwell Publishing Ltd.; 2009. pp. 575-88.
12 Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113:3406-17.
13 Del Río-Garma J, Álvarez-Larrán A, Martínez C, Muncunill J, Castellà D, de la Rubia J, et al. Methylene blue-photoinactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. Br J Haematol. 2008;143:39-45.
14 Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Lancet. 2007;370:439-48.
15 Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet. 2007;370:415-26.
16 Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. Crit Care. 2011;15:R108.
17 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 Sanguinis. 2010;99:251-60.
18 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. BJH. 2004;126:139-52.
19 Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion. 2006;46:1279-85.
20 Quintana Díaz M, Carvalho M. Hemorragia por anticoagulantes orales y tratamiento con complejos protrombínicos. INTENSIVOS 2008 (Consultado 22 Diciembre 2010). Disponible en: http://intensivos.uninet.edu/27/2701.html
21 Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, Chico M, García De Lorenzo A. Coagulación y paciente crítico. En: Jiménez Yuste V, coordinador. Evidencia Científica en Complejos de Protrombina. Manual de Actuación. IM&C, SA. 2010. p. 59-72.
22 Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. Int J Clin Pract. 2008;62:1614-22.
23 Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. Eur J Anaesthesiol. 2008;25:784-9.
24 Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. Thromb Res. 2007;121:9-16.
25 O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol. 2004;126:11-28.
26 Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. Thromb Res. 2008;122(Supl 2):S19-22.
27 Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost. 2006;4:967-70.
28 Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Blood Transfus. 2009;7:325-34.
29 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. NEJM. 2008;358:2127-37.

30 Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bòveda JL, Carpio N, Contreras E et al. El Documento d Consenso "Sevilla" sobre Alternativas a la Transfusiòn de Sangre Alogénica. Med Clin (Barc.). 2006,18:127(Supl 1):3-20.
31 Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Handley C, Scalea TM. Recombinant factor VIIa: decreasing time to intervention in coagulopathic patients with severe traumatic brain injury. J Trauma. 2008; 64:620-7.
32 Stein DM, Dutton RP, O'Connor J, Alexander M, Scalea TM. Determinants of Futility of Administration of Recombinant Factor VIIa in Trauma. J Trauma. 2005;59:609-15.
33 White CE, Schrank AE, Baskin TW, Holcomb JB. Effects of recombinant activated factor VII in traumatic nonsurgical intracranial hemorrhage. Curr Surg. 2006;63:310-7.
34 McQuay N Jr, Cipolla J, Franges EZ, Thompson GE. The use of recombinant activated factor VIIa in coagulopathic traumatic brain injuries requiring emergent craniotomy: is it beneficial? J Neurosurg. 2009;111:666-71.
35 Fortuna GR, Mueller EW, James LE, Shutter LA, Butler KL. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. Surgery. 2008;144:598-60.
36 Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. J Trauma. 2008;65:785-8.
37 Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W, Christianson D, Davis A, Scholten D. Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury. J Trauma. 2010;68:560-3.
38 Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. Emerg Med J. 2009;26:871-6.
39 Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid Warfarin Reversal in Anticoagulated Patients with Traumatic Intracraneal Hemorrhage Reduces Hemorrhage Progression and Mortality. J Trauma. 2005;59:1131-9.
40 Brell M, Ibañes J. Manejo del traumatismo craneoencefálico leve en España: Encuesta multicéntrica nacional. Neurocirugía. 2001;12:105-24.
41 Navarro JL, César JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixase J. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. Rev Adm Sanit. 2008;6:525-42.
42 Park HK, Joo WI, Chough CK, Cho CB, Lee KJ, Rha HK. The clinical efficacy of repeat brain computed tomography in patients with traumatic intracranial haemorrhage within 24 hours after blunt head injury. Br J Neurosurg. 2009;23:617-21.
43 Traumatic Brain Injury in the United States. Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. (Consultado 22 Mayo 2011). Disponible en: www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury
44 Marchio PS, Previgliano IJ, Goldini CE, Murillo-Cabezas F. Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico prospectivo de base poblacional. Neurocirugía. 2006;17:14-22.
45 Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. Arch Neurol. 2008;65:1320-5.
46 Franko J, Kish KJ, O'Connell BG, Subramanian S, Yuschak JV. Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation increase the risk of mortality after head trauma. J Trauma. 2006;61:107-10.
47 Sahuquillo J. Protocolos de actuación clínica en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve. Comentario a la publicación de las guías de la Sociedad Italiana de Neurocirugía. Neurocirugía. 2006;17:5-8.
48 Quintana Díaz M, Rodiles RE, García Erce JA. Traumatismo craneoencefálico y anticoagulación oral: aspectos esenciales. Rev Neurocirugía. 2012;en prensa.

Basic concepts and common misconceptions about coagulation and the management of anticoagulation in the trauma patient

García-Erce JA, Quintana Díaz M, Enrique Rodiles R

Trauma is a common reason for seeking emergency care, and when a patient is on oral anticoagulants the management of trauma becomes more complex. Advances have been made steadily in relation to vitamin K agonists, but even though these drugs have been available for over 50 years there is great variability in the handling of reversion and complications. The introduction of new oral anticoagulants with significant advantages and more convenient dosing further complicates management; craniocerebral trauma is an area that poses special problems. Control of hemostasis and the safe reversion of anticoagulation are reviewed in this article. We believe that multidisciplinary management governed by protocol is necessary. Protocols should be based on the best available evidence and be certified by relevant scientific associations as we wait for guidelines supported by adequate evidence to become available. [Emergencias 2012;24:134-142]

Key words: Anticoagulation. Vitamin K antagonists. Craniocerebral trauma. Fresh frozen plasma. Prothrombin complexes. Activated recombinant factor VII.