

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial: Espacio Cochrane

La coagulopatía en cirugía cardíaca: ¿es útil el complejo protrombínico?☆



Coagulopathy after cardiac surgery: is prothrombin complex concentrate useful?

Manuel Carnero-Alcázar^{a,*}, Rosa Beltrao Sial^b y Luis C. Maroto Castellanos^b^a Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 22 de abril de 2023

En una reciente revisión sistemática y metanálisis de la Chochrane¹, Hayes et al. analizan la seguridad y eficacia de los concentrados de complejo protrombínico (CCP) en pacientes con sangrado por coagulopatía no quirúrgica sometidos a cirugía cardíaca.

La revisión fue actualizada a fecha de abril de 2021. Incluyó 18 estudios con 4.993 pacientes. Los principales hallazgos fueron que los CCP disminuyeron el número medio de hemoderivados con respecto al tratamiento estándar, tanto en los ensayos clínicos (−0,89 unidades; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: −1,89 a 0) como en los estudios observacionales (−1,87 unidades; IC 95%: −2,53 a −1,2). Además, en estudios no aleatorizados también se observó una reducción del riesgo total de transfusión (odds ratio [OR]=0,54; IC 95%: 0,3 a 0,98).

En los estudios observacionales se objetivó una importante reducción del número de hemoderivados (−4,89 unidades; IC 95%: −6,37 a −3,59) y del volumen total de sangrado

(−674,34 ml; IC 95%: −906,04 a −442,64) con respecto al factor VII activado. Además, no se detectaron diferencias en el riesgo total de transfusión, eventos trombóticos, mortalidad, estancia hospitalaria o necesidad de terapia sustitutiva al comparar CPP con el tratamiento convencional (plasma o protocolo local de transfusión) o factor VII activado.

Coagulopatía en cirugía cardíaca

Los procedimientos de cirugía cardíaca se asocian a un mayor riesgo de transfusión de hemoderivados que, a su vez, está vinculada a una mayor morbilidad². Este mayor riesgo hemorrágico y de transfusión se observa, especialmente, en aquellos procedimientos que se realizan con circulación extracorpórea (CEC) debido al consumo de factores de coagulación y fibrinógeno, disfunción plaquetaria, activación de la fibri-

☆ Este artículo se refiere a la revisión Cochrane publicada en *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;11:Art. No.: CD013551; DOI: 10.1002/14651858.CD013551.pub2 (más información en <http://www.cochranelibrary.com>). Las revisiones Cochrane se actualizan periódicamente en respuesta a nuevas evidencias y comentarios. Las versiones actualizadas de dicha revisión Cochrane deben consultarse en Cochrane Database of Systematic Reviews.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcarneroalcazar@gmail.com (M. Carnero-Alcázar).

@manuel_carnero

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.03.007>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

nólisis, reducción de la producción de factores hepáticos, hemólisis, etc. que ocurren durante la hipotermia y por el contacto de la sangre con los componentes del circuito de CEC. La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye durante el *bypass* cardiopulmonar una mediana del 36% y el recuento plaquetario decrece un 44%. Además, los factores de coagulación experimentan una disminución general de la actividad durante la CEC con factores II, V, VII, X, XI y XIII, todos fuertemente disminuidos en un promedio de 47,0%, 39,9%, 23,5%, 40,3%, 35,6% y 33,6%, respectivamente³.

En 2017 la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* y la *European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology* publicaron un documento de consenso sobre el uso de hemoderivados en cirugía cardíaca, en el que se recomendaba los CCP para tratar las deficiencias de factores de la coagulación en el sangrado microvascular⁴. Las guías de la *Society of Cardiovascular Anesthesiologists* de 2019 recomiendan los CCP como alternativa al plasma fresco congelado, aunque con reservas, debido a que aún no se conocían con precisión sus efectos adversos y dosificación⁵. En ninguna de las guías se hacen recomendaciones específicas sobre la dosis y el momento de administración.

En Europa los CCP comercializados incluyen concentrados de 4 factores (factores de coagulación II, VII, IX, X) frente a los 3 de otras regiones (factores de coagulación II, IX, X). Los concentrados de 3 factores no tienen proteínas S y C, por lo tanto, en teoría, pueden aumentar el riesgo potencial de trombosis.

Existen ventajas aparentes entre los CCP frente a otros productos procoagulantes: los CCP tienen un volumen de transfusión bajo (20 cc) y no se asocian a lesión pulmonar aguda por transfusión. Además, tienen una vida útil de 6 meses, se pueden conservar a temperatura ambiente, no requieren especificidad de grupo sanguíneo y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas apenas 5 minutos después de su inyección^{6,7}. Por el contrario, existen dudas sobre el riesgo de daño renal agudo, los eventos tromboticos o el infarto agudo de miocardio y el coste efectividad asociados a los CCP^{8,9}.

A pesar de estas importantes lagunas de conocimiento son muchos los centros con cirugía cardíaca que ya integran en sus algoritmos de manejo del sangrado quirúrgico el uso de CCP, plasma fresco o factor VII activado. Debido a la falta de evidencia sólida que respaldase esta tendencia los autores de este estudio decidieron llevar a cabo un metanálisis siguiendo la metodología de la Cochrane¹.

Metodología y resultados del metanálisis

Los autores realizaron una búsqueda sistemática sin restricciones por idioma que incluyó el registro central Cochrane en ensayos controlados (CENTRAL), MEDLINE; EMBASE, Web of Science, ClinicalTrials.gov y la plataforma de registros de la Organización Mundial de la Salud. En total, los investigadores seleccionaron 18 estudios con 4.993 pacientes.

Dieciséis de los estudios fueron observacionales, con un riesgo alto de sesgo y, en general, baja calidad. En ellos se detectaron menos necesidad de transfusión con respecto de tratamiento estándar (−1,87 unidades hemoderivados; IC 95%: −2,53 a −1,2) y una reducción del riesgo total de transfusión

(OR=0,54; IC 95%: 0,3 a 0,98). Además, los autores detectaron una importante reducción del número de hemoderivados (−4,89 unidades; IC 95%: −6,37 a −3,59) y del volumen total de sangrado (−674,34 ml; IC 95%: −906,04 a −442,64) con respecto al factor VII activado.

Dos estudios eran aleatorizados, incluyeron 151 enfermos y tenían un bajo riesgo de sesgo. En estos los CCP disminuyeron el número de hemoderivados con respecto al tratamiento estándar (−0,89 concentrados; IC 95%: −1,89 a 0).

No se detectaron otras diferencias en el riesgo total de transfusión, eventos tromboticos, mortalidad, estancia hospitalaria o necesidad de terapia sustitutiva al comparar CCP con tratamiento convencional o factor VII activado.

En definitiva, el metanálisis no fue capaz de generar evidencia sólida con respecto a la recomendación del uso de CCP. Además, distintas limitaciones han de hacernos tomar con cautela los discretos beneficios a favor de CCP observados en este estudio:

- Por un lado, desde que se publicó el metanálisis se han completado 3 estudios aleatorizados (NCT02557672, NCT04244981 y NCT04434001) que han incluido 652 enfermos. Solo los resultados del primero (NCT02557672) están disponibles en ClinicalTrials.gov, y en él los autores no encontraron ninguna diferencia entre CCP y plasma. Los resultados de los otros 2 no están disponibles. Obviamente, el peso potencial de esos 3 nuevos ensayos clínicos habría tenido un gran impacto en este metanálisis, que solo incluyó, como se ha mencionado, 2 pequeños estudios aleatorizados con menos de 200 pacientes.
- Los 2 estudios aleatorizados incluidos tenían importantes limitaciones en cuanto a su tamaño muestral y la incidencia de eventos, como los propios autores reconocen^{10,11}. Es probable que el metanálisis no tuviese la suficiente potencia estadística.
- No existió una indicación clara y uniforme del uso de CCP, plasma o factor VIIa en los estudios. En algunos casos, los pacientes fueron incluidos porque el equipo quirúrgico reclamaba que se administrase CCP, plasma o factor VII. En otros casos la indicación venía dada por pruebas de evaluación inmediata de coagulación alteradas, como la tromboelastografía (TEG). Por tanto, es difícil obtener una definición común de coagulopatía que pueda ser extrapolable a la práctica clínica diaria para identificar en qué casos los pacientes pueden beneficiarse de CCP.
- Por último, el riesgo hemorrágico de los pacientes incluidos en el metanálisis no parece muy alto. Por un lado, algunos de los estudios incluyen pacientes operados sin CEC. Además, el número medio de hemoderivados trasfundidos en los estudios osciló en un rango de entre 2,2 y 3,4, lo que supone una complicación hemorrágica tipo 2 (leve) según el *Valve Academic Research Consortium 3*¹². En este grupo de enfermos de riesgo bajo los factores de coagulación rara vez se hacen deficientes durante la cirugía, los pacientes pueden tolerar con facilidad la sobrecarga de volumen asociada al plasma y no suelen requerir hipotermia profunda, con lo que es poco probable detectar diferencias entre el CCP y otros preparados, teniendo en cuenta que los eventos serán infrecuentes, en cualquier caso.

Conclusiones del metanálisis e implicaciones en la práctica clínica diaria

Por todo lo expuesto anteriormente los autores son muy cautos en sus conclusiones y afirman que el CCP puede ser potencialmente beneficioso en enfermos con coagulopatía después de la cirugía cardíaca, en comparación con plasma o factor VIIa, pero esta observación se fundamenta en un nivel bajo o muy bajo de evidencia.

Efectivamente, es difícil establecer recomendaciones robustas sobre el uso específico de CCP en la coagulopatía por cirugía cardíaca. El uso de estos productos debe ser contemplado dentro de un algoritmo de toma de decisiones, en el que se aborde la hemorragia desde un punto de vista integral y holístico con otras medidas orientadas a corregir la coagulopatía: asegurando un hematocrito adecuado, controlando las zonas de sangrado activo del lecho quirúrgico, restableciendo la normotermia y sin perder de vista las posibles complicaciones asociadas a la administración de hemoderivados y procoagulantes (daño renal, complicaciones pulmonares...).

Los CCP pueden ser una alternativa al o factor VII activado en aquellos pacientes con coagulopatía y defecto de factores de coagulación. Sin embargo, es imposible afirmar que exista una clara ventaja con respecto de estos otros productos con la misma indicación terapéutica.

Además, la administración de estos hemoderivados y productos procoagulantes ha de hacerse guiada por herramientas como la TEG o la tromboelastometría rotacional (ROTEM). Estas permiten identificar con precisión qué alteración o alteraciones de la coagulación ocurren en el seno de una diástasis hemorrágica, y ayudan al equipo quirúrgico a decidir qué producto ha de administrarse. En un metanálisis publicado en 2019 con 15.320 pacientes en 13 estudios, Li et al.¹³ detectaron que el uso de TEG o ROTEM se asoció a una disminución de la transfusión de concentrados de hematíes (riesgo relativo [RR] = 0,89; IC 95%: 0,8 a 0,98), plasma fresco (RR = 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,82) o plaquetas (RR = 0,81; IC 95%: 0,74 a 0,9). En otro de 1.035 enfermos Meco et al.¹⁴ encontraron que la corrección de la coagulopatía guiada por TEG o ROTEM disminuyó el sangrado y las reintervenciones por hemorragia en las primeras 24 horas posoperatorias.

Por tanto, parece que los CCP pueden aportar un pequeño beneficio con respecto al factor VIIa o el plasma fresco, a tenor del metanálisis objeto de este editorial. Sin embargo, el impacto que ese beneficio puede tener en el tratamiento de la coagulopatía en la hemorragia quirúrgica es mínimo en el contexto de una aproximación más integral y guiada por herramientas de diagnóstico inmediato de coagulopatías.

Financiación

Este artículo se ha elaborado sin financiación por parte de terceros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hayes K, Fernando MC, Jordan V. Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery for the treatment of coagulopathic bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11:CD013551.
- Arias-Morales CE, Stoicesa N, Gonzalez-Zacarias AA, et al. Revisiting blood transfusion and predictors of outcome in cardiac surgery patients: A concise perspective. *F1000Res*. 2017;6. F1000 Faculty Rev-168.
- Höfer J, Fries D, Solomon C, Velik-Salchner C, Ausserer J. A snapshot of coagulopathy after cardiopulmonary bypass. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:505-511.
- Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:79-111.
- Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice improvement advisory for management of perioperative bleeding and hemostasis in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:2887-2899.
- Tanaka KA, Szlam F. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: Argument for. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2589-2591.
- Ishikura H, Kitamura T. Trauma-induced coagulopathy and critical bleeding: The role of plasma and platelet transfusion. *J Intensive Care*. 2017;5:2.
- Felton D, Foley EM, Traub SJ, Vodonos A, Ganetsky M. Risk of venous thromboembolism after receiving prothrombin complex concentrate for warfarin-associated intracranial hemorrhage. *J Emerg Med*. 2016;50:1-6.
- Song HK, Tibayan FA, Kahl EA, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1036-1040.
- Green L, Roberts N, Cooper J, et al. Prothrombin complex concentrate vs. fresh frozen plasma in adult patients undergoing heart surgery - a pilot randomised controlled trial (PROPHESY trial). *Anaesthesia*. 2021;76:892-901.
- Karkouti K, Bartoszko J, Grewal D, et al. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate with frozen plasma for management of hemorrhage during and after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e213936.
- Généreux P, Piazza N, Alu MC, et al., VARC-3 WRITING COMMITTEE. Valve academic research consortium 3: Updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2717-2746.
- Li C, Zhao Q, Yang K, Jiang L, Yu J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11:1170-1181.
- Meco M, Montisci A, Giustiniano E, et al. Viscoelastic blood tests use in adult cardiac surgery: Meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34:119-127.