

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca



El presente formulario debe ser diligenciado en su totalidad como constancia de entrega del documento para ingreso al Repositorio Digital (Dspace).

TITULO	Efecto del manejo con CONcentRado de protrombina en comparación al Plasma fresco congelado, en la hemorragia Intracerebral asociada a warfarina. Ensayo Clínico Aleatorizado; Estudio sCORPIO		
SUBTITULO	No aplica		
AUTOR(ES) Apellidos, Nombres (Completo) del autor(es) del trabajo	Dr. Carlos Hernando Salazar Triviño		
	Dr. José Nel Carreño Rodríguez		
	Dr. Luis Fernando Giraldo Cadavid, FCCP		
PALABRAS CLAVE (Mínimo 3 y máximo 6)	Concentrado de Protrombina		Warfarina
	Plasma Fresco Congelado		
	Hemorragia Intracerebral		
RESUMEN DEL CONTENIDO (Mínimo 80 máximo 120 palabras)	<p>El ECV hemorrágico es una de las catástrofes más temidas con el uso de anticoagulantes orales, no solo por su mortalidad a corto plazo; estos tienden a crecer en las primeras horas aumentando significativamente su volumen, lo cual está estrechamente ligado al pronóstico neurológico. Por esa razón se plantea la necesidad de realizar un estudio clínico aleatorizado, para definir si el uso de PCC's disminuye el tiempo de normalización del INR y la tasa de crecimiento del hematoma en pacientes con ECV hemorrágico asociado a anticoagulantes orales de tipo warfarina comparado con plasma fresco congelado y si a un año existe alguna diferencia en el estado neurológico de los pacientes de ambos grupos, medido a través de la escala mRankin.</p>		

Autorizo (amos) a la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, para que con fines académicos, los usuarios puedan consultar el contenido de este documento en las plataformas virtuales de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Efecto del manejo con **CONcentRado** de protrombina en
comparación al **Plasma** fresco congelado, en la hemorragia
Intracerebral asociada a warfarina. Ensayo Clínico
Aleatorizado; Estudio sCORPIO

Autor Principal: Dr. Carlos Hernando Salazar Triviño

Asesor Temático: Dr. José Nel Carreño Rodríguez

Asesor Metodológico: Dr. Luis Fernando Giraldo Cadavid, FCCP

Clínica Universidad de La Sabana

Universidad de La Sabana

Posgrado de Medicina Interna

Chía, Cundinamarca

Colombia

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Problema.....	6
3. Justificación.....	7
4. Objetivos	
4.1. Objetivo General.....	9
4.2. Objetivos Específicos.....	9
5. Marco Teórico	
5.1. Introducción.....	10
5.2. Farmacología de los Antagonistas Orales de la Vitamina K (VKA).....	11
5.3. Manejo del Sangrado Asociado al Uso de VKA.....	13
5.4. Hemorragia Intracraneal Asociado a Anticoagulación Oral.....	30
5.5. Evidencia Actual en Pacientes con Hemorragia Intracerebral y Warfarina.....	32
5.6. Conclusión.....	35
6. Metodología	
6.1. Metodología.....	37
6.1.1. Intervenciones.....	39
6.1.2. Características de la población.....	41
6.1.3. Desenlaces	42
6.1.4. Criterios de Inclusión.....	42
6.1.5. Criterios de Exclusión.....	42
6.1.6. Datos a Recolectar.....	43
6.1.7. Variables.....	44
6.1.8. Variables de Confusión.....	46
6.1.9. Materiales.....	47
6.1.10. Consideraciones Éticas.....	48

6.1.11. Tamaño de Muestra.....	48
6.1.12. Métodos Estadísticos.....	50
7. Presupuesto.....	52
8. Referencias.....	55
9. Apéndices	
9.1. Escala Modificada de Rankin.....	65
9.2. Encuesta y Tabla de Recolección de Datos.....	67
9.3. Cronograma.....	67
9.4. Consentimiento Informado.....	68

1. INTRODUCCIÓN

El ECV hemorrágico es una de las catástrofes más temidas con el uso de anticoagulantes orales, no solo por su mortalidad a corto plazo sino también por su morbilidad neurológica con déficits profundos y complejos perdurables. El ECV hemorrágico secundario a anticoagulantes orales es un evento dinámico. Dada la anticoagulación, estos tienden a crecer en las primeras horas aumentando significativamente su volumen, lo cual está estrechamente ligado al pronóstico neurológico pues es bien sabido que el incremento del tamaño del hematoma se relaciona con un mayor déficit neurológico ulterior. Dentro de las estrategias terapéuticas para el control del sangrado se encuentra tanto el plasma fresco congelado como los concentrados de protrombina (PCC's). Aunque los segundos son más específicos para la reversión de la anticoagulación oral y hoy en día se consideran como terapéutica de primera línea acorde con varias guías de diferentes asociaciones internacionales (AHA/ASA, EUSI, BCSH, ACCP, ASTH), no hay estudios cabeza a cabeza versus plasma fresco congelado que demuestren si existe o no un impacto a largo plazo con el uso de PCC's. Lo cierto es que el nivel de evidencia de ambos tratamientos según las guías del colegio americano de médicos del tórax (ACCP) publicadas en Chest del 2008 proponen un nivel de evidencia similar para ambos tratamientos (2C).

Por esa razón se plantea la necesidad de realizar un estudio clínico aleatorizado, para definir si el uso de PCC's disminuye el tiempo de normalización del INR y la tasa de crecimiento del hematoma en pacientes con ECV hemorrágico asociado a anticoagulantes orales de tipo warfarina comparado con plasma fresco congelado y si a un año existe alguna diferencia en el estado neurológico de los pacientes de ambos grupos, medido a través de la escala modificada de Rankin.

Para evaluar el desenlace primario correspondiente al impacto neurológico, se hará un seguimiento a los 30 días, 3, 6 y 12 meses posteriores al evento con la escala modificada de Rankin a dos grupos de pacientes, uno que haya recibido tratamiento con concentrado de protrombina y el otro con plasma fresco congelado.

2. PROBLEMA

En pacientes que presentan alto riesgo de eventos tromboembólicos (fibrilación auricular, prótesis valvulares, tromboembolismo, entre otras), es necesaria la profilaxis con anticoagulantes orales, como la warfarina; sin embargo, el uso de estos presenta riesgo al paciente de múltiples complicaciones siendo la hemorragia mayor como la intracraneal, una de las más catastróficas, aunque tiene una tasa entre el 0.1 y 0.7% en pacientes controlados, cuando esta se presenta, tiene una alta morbimortalidad.

Actualmente, si bien las recomendaciones mundiales expresan la ventaja del uso del concentrado de protrombina sobre el plasma en el manejo de la hemorragia intracraneal, al corregir el INR más rápido y con un menor volumen de infusión; las guías no se decantan por alguno de los dos tratamientos como preferencial y adjudican a los dos el mismo nivel de evidencia.

3. JUSTIFICACIÓN

La anticoagulación oral es una medida terapéutica que ha demostrado su efectividad en el control de eventos tromboembólicos en pacientes de alto riesgo, por lo que son medicamentos muy utilizados a nivel mundial. Sin embargo, en el momento no existe un consenso sobre la mejor medida terapéutica a largo plazo, para tratar una de sus más desastrosas complicaciones como lo es la hemorragia intracraneal.^{[7][8][10][29][31][39][46]} Es por esta razón, que con el presente estudio se pretende hacer un seguimiento a pacientes que han tenido dicha complicación, evaluando a corto, mediano y largo plazo el impacto de concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en el volumen del hematoma, el tiempo de normalización del INR y el estado funcional, para así establecer cual medida terapéutica tiene efecto beneficioso sobre el paciente.

Actualmente, el plasma fresco congelado requiere mayor volumen de infusión y se demora mayor tiempo en el revertir el INR, Se ha visto que con el concentrado de protrombina requiere menor volumen de infusión y a los 15 minutos se corrige el INR; se considera que dado a estas dos razones, los pacientes van a presentar menos eventos adversos secundario a lo administrado y va a evitar un mayor daño por corrección rápida del tiempo de la coagulación, haciendo esta una medida más segura.^{[2][4][9][11][13][18][20][22][25][30][43][44][54][55]}

Igualmente al administrar el concentrado de protrombina va a corregir con mayor rapidez el estado de hipocoagulabilidad en comparación con otras medidas terapéuticas, disminuyendo en menos tiempo el valor del INR, logrando disminuir la progresión del volumen del hematoma intraparenquimatoso; por lo anterior se decide realizar este estudio para aseverar esta hipótesis.^{[2][4][9][11][13][18][20][22][25][30][43][44][54][55]}

Por otra parte, la administración del plasma fresco congelado conlleva a tener mayor riesgo de presentar reacciones adversas como lo son la anafilaxia, el TRALI (*transfusión – related acute lung injury*), TACO (*transfusion associated circulatory overload*), las infecciones virales, entre otras, llevando a prolongar la estada intrahospitalaria sobre todo en la unidad de cuidado intensivo y aumentando la probabilidad de muerte del paciente; dado a esto se desea administrar una medida farmacológica más segura y eficaz como lo es el concentrado de protrombina. [15][38]

Además, que los pacientes que requieren la anticoagulación con medicamentos de tipo cumarínico es bastante extensa, dado a la frecuencia de las enfermedades que requieren esta intervención terapéutica para evitar los eventos cardioembólicos; aunque la posibilidad que presenten el sangrado intraparenquimatoso es menor al 1%, pero cuando se presenta es de tan alto impacto social, se decide realizar un estudio, que evalúe cual de los dos tratamientos que presentan la misma recomendación internacional, tiene mayor impacto neurológico a largo plazo. [2][6][7][8][29][31]

Finalmente, se desea demostrar, que la mejor medida terapéutica para lograr un mejor estado funcional neurológico después del evento, a 12 meses, en pacientes que hallan presentado hemorragia intraparenquimatoso cerebral, es el concentrado de protrombina.

4.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto del concentrado de protrombina vs el plasma fresco congelado en el impacto sobre el déficit neurológico a 30 días, 3, 6 y 12 meses, en pacientes con hemorragia intracraneal asociado al uso de anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el beneficio del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en el crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas tras el ictus hemorrágico.
2. Establecer la eficacia del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en revertir el INR.
3. Determinar el beneficio del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado sobre la funcionalidad del paciente a corto, mediano y largo plazo, medida a través de la escala modificada de Rankin.
4. Describir las complicaciones secundarias a la administración del concentrado de protrombina y de la terapia control tanto a corto, mediano y largo plazo.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. INTRODUCCIÓN

Conforme pasa el tiempo, el número de pacientes anticoagulados con Warfarina ha venido creciendo y seguirá aumentando en la medida en que la población envejece y se incrementa la incidencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente la fibrilación auricular^[50], al igual que los eventos coronarios agudos, enfermedad carotídea, enfermedad valvular quirúrgica o no quirúrgica etc., con un alto potencial embolizante. Este incremento en el uso de anticoagulación oral inevitablemente trae aparejado consigo un aumento en la incidencia de sangrado. Se espera que alrededor del 1-4% de pacientes anticoagulados tengan un sangrado mayor en las cavidades gastrointestinal, urinaria o en el tejido muscular y aproximadamente un 0,25-1% en el cráneo, por año^[28]. En la medida en que no haya un adecuado control del INR, este riesgo se incrementará mientras mayor sea el valor del mismo. Así, pacientes con INR terapéuticos (entre 2 y 3) tienen las cifras anteriormente descritas de sangrado mayor pero en la medida en que el INR se alarga, también aumenta el riesgo de sangrar, en principio entre 3 y 5 de manera lineal pero por encima de 5 de manera francamente exponencial^[25].

Dadas estas consideraciones los médicos que tratan pacientes anticoagulados deben estar familiarizados no solo con el problema del sangrado asociado a uso de anticoagulantes orales sino también a las nuevas estrategias para el control de esta complicación.

5.2. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTAGONISTAS ORALES DE LA VITAMINA K (VKA)

Los VKA son medicamentos anticoagulantes que ejercen su función al interferir con la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3 epóxido con lo cual se altera la γ -carboxilación del glutamato en la posición N-terminal de las proteínas vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X). Esta interferencia produce factores parcialmente carboxilados y otros decarboxilados lo cual disminuye su actividad procoagulante, ya que esta carboxilación es fundamental para producir los cambios conformacionales calcio dependientes que convierten a los zimógenos inactivos en proteínas activadas de la coagulación^{[6][28][50]}, permitiendo su unión de los cofactores a los fosfolípidos de las superficies endoteliales.

De todos los VKA la warfarina es la mas conocida y utilizada en nuestro medio. Este es un medicamento con una alta biodisponibilidad tras su administración oral y muy hidrosoluble lo que permite su rápida absorción desde el tracto digestivo. Es la mezcla de dos enantiómeros R y S. La warfarina racémica tiene una vida media de 42 horas que se deriva del promedio de sus isómeros: el R de 45 horas y el S de 29^[6]. Las dos formas son metabolizadas en el hígado pero por diferentes vías. La forma S se metaboliza primordialmente por la enzima CYP2C9 del citocromo P450 mientras que la forma R se metaboliza por las enzimas 1A2 y 3A4.

La warfarina y otros anticoagulantes orales como el Acenocoumarol y Phenprocoumon tienen una gran cantidad de interacciones farmacológicas y ambientales que obligan a un monitoreo estricto de los tiempos de coagulación, especialmente cortos en el caso de la nueva administración de cualquier producto farmacéutico, herbal o nutricional. Como mínimo, cuando un paciente está tomando de manera crónica y estable una dosis regular de VKA el INR debe tomarse cada 4 semanas. Este tiempo se verá acortado cuando se coadministran otros medicamentos

que pueden, aunque sea teóricamente, interactuar con el metabolismo hepático de los VKA. De hecho son muchos los medicamentos que tienen estas potenciales interacciones pero la evidencia se ha construido generalmente sobre series de casos o reportes pobremente controlados lo que obliga a un seguimiento prudencial en todos los casos.

Este seguimiento se hace a través de la medición seriada del PT y el INR como máximo cada 4 semanas. El PT se afecta por la reducción de 3 de los 4 factores vitamina K dependientes (II,VII,X). Durante los primeros días de tratamiento el PT es el reflejo fundamentalmente de los niveles de factor VII. Debido a que el PT no está estandarizado en segundos, desde 1982 se adoptó el INR como medida de la anticoagulación. El INR se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = (\text{PT del paciente} / \text{Promedio de PT normal})^{\text{ISI}}$$

El ISI denota el ISI de la tromboplastina usada en el laboratorio local y refleja la respuesta de una tromboplastina a la reducción de los factores vitamina K dependientes con las preparaciones internacionales de referencia primarias de la Organización Mundial de la Salud. A pesar de este intento por estandarizar los resultados, el mismo INR tiene, al igual que el PT muchos factores de error y confusión por lo que la monitoría de la anticoagulación con Warfarina se hace tan compleja.

El INR se ha titulado acorde con diferentes indicaciones para la anticoagulación pero todavía no existe un valor prefijado que sea considerado como estándar por todos los expertos. Con base en algunos estudios aleatorizados y controlados que miden la eficacia de la anticoagulación versus el riesgo de sangrado se acepta como la meta óptima un INR entre 2.0 y 3.0 para casi todas las indicaciones^[6].

Cuando se inicia la terapia anticoagulante es importante recordar que farmacológicamente el INR terapéutico prefijado tardará varios días en ser alcanzado y que, de hecho, ya que las primeras dosis de anticoagulante oral inhibirán primero las proteínas C y S de la coagulación, estos primeros días producirán un estado protrombótico antes que anticoagulación. Sin embargo dependiendo de la urgencia de la anticoagulación y el motivo de la misma, el Comité Británico de Estándares de Hematología (British Committee for Standards in Haematology) publicó en 2005 dos regímenes posibles para la anticoagulación ambulatoria^[7]. En el caso en que no se necesite una anticoagulación rápida un esquema de carga lento con dosis de 2 a 3 mgs por día permitió alcanzar un INR terapéutico alrededor de 3 a 4 semanas sin que existiese riesgo de trombosis y minimizando el número de pacientes sobreanticoagulados con INR mayor de 4.5. Si se requiere una anticoagulación rápida un esquema de dosis única de 10 mgs seguida de dosis de 5 mgs o dosis repetidas de 5 mgs son preferibles a dosis repetidas de 10 mgs para evitar sobreanticoagulación. En los casos de anticoagulación rápida la Warfarina debe coadministrarse con heparina (fraccionada o de bajo peso) mientras se obtiene un INR terapéutico estable por lo menos durante 2 días. Al cabo de este tiempo se puede suspender la heparina sin inconvenientes. En pacientes ancianos ^{[6][7]}, insuficiencia cardiaca, desnutridos, falla hepática o alto riesgo de sangrado, es preferible iniciar con dosis bajas de 2 a 3 mgs antes que usar dosis altas de carga (10 mgs en dosis repetidas) para evitar el riesgo de la sobreanticoagulación.

5.3. MANEJO DEL SANGRADO ASOCIADO AL USO DE VKA

El evento adverso más importante del uso de VKA es el sangrado. Esta emergencia puede o no estar asociada a sobreanticoagulación. A su vez, la sobreanticoagulación puede o no asociarse a sangrado y por último puede ser que un paciente anticoagulado requiera de un procedimiento quirúrgico programado o urgente para lo

cual deba suspender la anticoagulación. Toda esta miríada de eventualidades se presenta cada vez con más frecuencia a anesthesiólogos, emergenciólogos, clínicos e intensivistas y requieren de un manejo global de la anticoagulación, el sangrado y el riesgo de trombosis^[24], riesgo que se estima en 250,000 pacientes/ año en EEUU.

I. Manejo de la sobreanticoagulación sin sangrado activo:

Las variaciones en el INR se producen como consecuencia de varias eventualidades:

- a. Monitoría inadecuada o poco confiable del INR
- b. Cambios en la ingesta dietaria de vitamina K
- c. Alteraciones en la absorción de la vitamina K o los VKA
- d. Cambios en el metabolismo de la Warfarina
- e. Cambios en la síntesis o metabolismo de los factores vitamina k dependientes
- f. Interacciones farmacológicas con los VKA y otros medicamentos
- g. Pobre adherencia del paciente al tratamiento
- h. En nuestro medio, el cambio de marca entre warfarinas.

El manejo de INR por fuera del rango terapéutico todavía es materia de debate pues no existe suficiente evidencia de que alguna de las estrategias sea claramente superior a otra. Sin embargo con base en las recomendaciones de la ACCP de 2008^[6] los siguientes son los manejos sugeridos:

- a. Para pacientes con INR menor de 5 pero sin sangrado significativo se debe omitir una dosis o disminuir entre el 5 y el 20% de la dosis total semanal y reiniciar cuando el INR se encuentre en el rango terapéutico.
- b. Para INR entre 5 y 9 sin sangrado significativo se deben omitir las siguientes dos dosis, monitorizar el INR frecuentemente y reiniciar cuando el INR esté dentro del rango terapéutico.
- c. Si la alteración del INR está claramente relacionada con algún factor intercurrente como cambios en la dieta, coadministración de un fármaco ocasional o un producto herbal u homeopático y no es una alteración significativa, no hay indicación de cambiar la dosificación de Warfarina.
- d. Si el paciente tiene un alto riesgo de sangrado (varices esofágicas por ejemplo) se debe administrar vitamina K oral a dosis de 1 a 2.5 mgs. Si se requiere reversión urgente por necesidad de cirugía se debe administrar una dosis de vitamina K menor de 5 mgs vía oral, con una expectativa de reversión a las 24 horas. Si transcurrido este tiempo el INR sigue siendo alto se debe administrar una dosis adicional de vitamina K de 1 o 2 mgs.
- e. En pacientes con INR mayor de 9 pero sin sangrado activo se deben administrar dosis mas altas de vitamina K (2.5-5 mgs oral) con una expectativa de normalización del INR en 24-48 horas.
- f. La vitamina K debe administrarse preferiblemente por vía oral.

g. En pacientes con alto riesgo de trombosis (p.ej: síndrome antifosfolípidos o reemplazos valvulares) se debe recordar que las altas dosis de vitamina K pueden producir refractariedad para la anticoagulación por varias semanas debido a la acumulación hepática del medicamento. En estos casos es indispensable la terapia anticoagulante puente, preferiblemente con heparinas de bajo peso molecular a dosis plenas. El tema de la anticoagulación puente sigue siendo, a pesar de los avances en terapia con heparinas de bajo peso molecular y nuevos anticoagulantes, pobremente estudiado y definido. Se estima que alrededor de 250,000 pacientes por año en los EEUU requerirán de la interrupción transitoria de la anticoagulación mientras son llevados a procedimientos invasivos^[45].

Se estima que el riesgo de trombosis en pacientes con patología arterial (fibrilación auricular o prótesis valvulares mecánicas) es bajo, menor del 1%, pero con consecuencias devastadoras. Por eso la terapia puente con heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada se torna tan importante en estos pacientes, máximo que se trata de una estrategia segura aun en pacientes tras cardiotoromía^[58]. El riesgo de tromboembolismo venoso si es mayor llegando a ser del 40% durante el primer mes, 10% durante el segundo y tercer mes y 15% por año en lo sucesivo, si se suspende la anticoagulación oral^[45].

I. Manejo de la sobreanticoagulación con sangrado activo:

El sangrado debe clasificarse en tres grandes grupos:

1. Menor: Cuando el sangrado es reportado por el paciente pero no requiere de remisión a otros especialistas, aumento en la consulta de urgencias o exámenes de control.
2. Mayor: Cuando el sangrado requiere de evaluación médica, tratamiento dirigido o transfusión de al menos 2 unidades de sangre o GRE.

Letal o que amenaza la vida: Cuando el sangrado lleva al paro cardíaco, procedimientos quirúrgicos o radiológicos invasivos o a secuelas invalidantes. Estos últimos suelen ser intracraneanos, intraoculares, pericárdicos, retroperitoneales o en extremidades produciendo síndrome compartimental. El sangrado letal o que amenaza la vida requiere de intervenciones rápidas y agresivas con el fin de detener la hemorragia. Sin embargo la mayoría de las técnicas invasivas (quirúrgicas o angiográficas) serán insuficientes si concomitantemente no se inicia la corrección de la anticoagulación. Para ello es necesario, en el caso de la anticoagulación con VKA reponer tanto la actividad de la vitamina K como los factores vitamina K dependientes, y para ello ^{[6][28][50][31]} la piedra angular en el manejo del sangrado del paciente anticoagulado, además de la suspensión de la Warfarina, es la administración de vitamina K. Esta debe ser administrada con cautela por el riesgo de generar resistencia a la anticoagulación posterior. El motivo fundamental para iniciar la vitamina K es la vida media de los factores II, VII, IX y X, que para alcanzar niveles funcionales tardan diferentes períodos de tiempo^[20] (ver tabla 1). El uso de VKA produce caída de los niveles de factor IX hasta de un 99 a 97% y del 60-70% de los factores II, VII y Xⁱⁱ. Esto implica que al suspender la Warfarina y nuevamente haya concentraciones plasmáticas efectivas de los factores de la coagulación pasará un tiempo. Para minimizar el período en que el paciente se encuentra privado de actividad procoagulante se debe acelerar la síntesis hepática de los factores vitamina K dependientes mediante la administración exógena de la vitamina.

Factor	Vida Media (horas)	Concentración Plasmática (µg/ml)
II	60-70	100-150
VII	3-6	0.5
IX	18-24	4-5
X	30-40	8-10

Tabla No. 1: Factores Vitamina K dependientes

Como puede verse el factor VII es el primero en empezar a reponerse una vez administrada la vitamina K. Sin embargo los demás factores, especialmente la protrombina (factor II) tardarán aproximadamente 2.5 a 3 días para volver a estar en sus concentraciones fisiológicas. Ello explica porque la reversión urgente con vitamina K en casos de sangrado o de cirugía de emergencia no es una estrategia a corto plazo. Sin embargo también hay que recordar que toda la administración exógena de factores de la coagulación ya sea con plasma fresco congelado, con concentrados de protrombina o factor VII activado, produce tan solo elevaciones transitorias de los niveles de los factores, elevación que suele ser menor al tiempo necesario para que se alcancen por producción hepática, concentraciones fisiológicamente activas por tiempo prolongado. (Modificado de Ansell et.al^[6])

Ahora bien, la vitamina K tradicionalmente se ha administrado a dosis poco controladas y por diferentes rutas que incluyen la oral, intravenosa y subcutánea. Sin embargo es aceptado de manera casi universal que la ruta subcutánea es la menos eficiente y por lo tanto ha sido reemplazada por la ruta oral o intravenosa^[3]. La reversión intravenosa suele ser más eficiente pues alcanza niveles entre 2 y 6 horas mientras que la ruta oral tarda aproximadamente 24 horas^[16]. Sin embargo, independientemente de la ruta

utilizada, oral o intravenosa, el inicio de la corrección de la coagulopatía por acción de la vitamina K tardará aproximadamente 24 horas.

La dosis de vitamina K también sigue siendo sujeto de debate y diferentes esquemas terapéuticos que oscilan entre dosis de 0.5 hasta dosis repetidas de 10 mgs han sido preconizadas con diferentes tasas de éxito. Según las diferentes guías del ACCP^{[6][14]} mientras mayor sea la dosis usada de vitamina K, mayor el riesgo de generar resistencia a la anticoagulación posterior. Por lo tanto se debe tratar de usar la menor dosis posible, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgos trombogénico como síndrome antifosfolípido o reemplazos valvulares cardiacos. En pacientes con sangrados que no amenazan la vida la dosis sugerida será menor de 2.5 mgs por vía intravenosa u oral. En pacientes con sangrado letal o cirugía de urgencias la dosis recomendada es de 10 mgs intravenosa.

Respecto a esta eventualidad, el sangrado letal puede ocurrir en dos compartimentos con comportamientos y consecuencias totalmente diferentes:

- a. Sangrado extracraneano: Debido al estrecho margen terapéutico de la Warfarina, el sangrado suele ser la complicación mas frecuente del tratamiento y, aunque la mayoría son sangrados mínimos sin consecuencias, hasta en el 6.5% de pacientes anticoagulados/año se pueden presentar hemorragias masivas que amenazan la vida^[25]. Estas ocurren en el tracto digestivo, genitourinario o sistema musculoesquelético. Aunque claramente el factor de riesgo mas importante para el sangrado es la intensidad de la anticoagulación, un INR terapéutico no es una garantía, pues de hecho la mayoría de los sangrados ocurren con INR entre 2.0 y 3.0 considerado como

terapéutico. Los factores de riesgo mas importantes como predictores de sangrado son:

- i. Intensidad de la anticoagulación: el riesgo se incrementa de manera exponencial con INR mayores de 5.
- ii. Tiempo en rango terapéutico (TTR): Evidentemente los riesgos de sangrado o tromboembolismo están relacionados con la fracción del tiempo en que el INR se mantiene dentro del parámetro terapéutico preestablecido. Mientras más tiempo el INR esté por fuera de estos límites mayor será el riesgo de sangrado y viceversa cuando el TTR está por debajo del parámetro prefijado. Lamentablemente los estudios que miden el riesgo con base en el TTR no son consistentes y de hecho existen al menos tres métodos para calcular el TTR lo que hace difícil la interpretación de la literatura. Sin embargo se sugiere tratar de mantener a los pacientes la mayor parte del tiempo dentro del rango terapéutico mediante una monitorización frecuente del INR, monitorización que será mas frecuente en pacientes nuevos a terapia o en aquellos a quienes se les introduce un nuevo medicamento o producto herbal o cada 4 semanas en pacientes con tratamiento estable a largo plazo.
- iii. Características de los pacientes: Pacientes con antecedentes de sangrados previos, especialmente gastrointestinales, tienen un mayor riesgo de presentar un sangrado que amenace la vida. Además del antecedente de sangrado gastrointestinal se incluyen como factores de riesgo:

1. Historia de enfermedad cerebrovascular.
2. Insuficiencia renal
3. Anemia
4. Hipertensión arterial
5. Edad mayor de 80 años; este continúa siendo un tema de debate puesto que si bien tradicionalmente se ha asociado un mayor riesgo de sangrado conforme incrementa la edad, varios metaanálisis no han logrado demostrar que al excluir factores de confusión como comorbilidad e intensidad de tratamiento, la edad sea per se un factor de riesgo. Tal vez la única excepción es el incremento en el sangrado intracraneano de pacientes con fibrilación auricular mayores de 80 años. Por lo tanto la edad no debe ser considerada como una contraindicación para la anticoagulación en pacientes sin otras contraindicaciones y simplemente debe motivar una más frecuente monitorización del INR^[6].

El manejo del sangrado grave no intracraneano requiere de una reversión urgente de la anticoagulación. Para ello el primer paso es la administración de vitamina K a dosis de 10 mgs intravenosos. Posteriormente el médico debe decidir ente el uso de plasma fresco congelado, concentrados de protrombina o factor VII activado recombinante. Con base en las diferentes guías de manejo (Guías Británicas^[7], Italianas^[29], Australoasiáticas^[8], Europeas^[49] y Americanas^{[10][14]}) el nivel de evidencia para estas estrategias oscila

entre 1C y 2C con una tendencia a sugerir, ante la evidencia de sangrado masivo, una superioridad de los concentrados de protrombina sobre el plasma fresco congelado y el factor VII activado recombinante. Por lo tanto lo recomendado es:

1. Plasma Fresco congelado a dosis de 15 ml/kg
2. Concentrados de protrombina siguiendo cualquiera de los siguientes esquemas:

- a. Esquema Fijo: INR<2.0 administrar 20 UI/Kg

INR 2.0-4.0 administrar 30 UI/Kg

INR> 4.0 administrar 50 UI/Kg

- b. Esquema basado en el INR según el fabricante

- b. Sangrado intracraneano.

II. Manejo del sangrado con INR terapéutico

3. Factor VIIa a dosis de 10-50 mcg/Kg

En el caso de la hemorragia grave, no existen estudios clínicos controlados que comparen la eficacia de los tres regímenes terapéuticos. Por lo tanto es una decisión del médico tratante cual estrategia usar basado en los siguientes factores:

Tratamiento	Dosis	Tiempo para revertir la anticoagulación	Comentario
Vitamina K	5-10 mgs. Se puede repetir a las 12 horas	6-24 horas	La reposición de factor IX y X puede tardar hasta 24 horas
Plasma Fresco Congelado	15-30 ml/kg	12-32 horas	La reposición de factores IX y X es impredecible y puede tardar mas de 24 horas. No existe un método para calcular la dosis exacta de plasma requerido. La dosis es empírica A mas de 3 unidades de plasma se incrementa el riesgo de TRALI, SDRA y disfunción orgánica
Complejo Protrombínico	20-50 UI/Kg	15 minutos	Riesgo trombogénico menor.
fVIIa recombinante	10-50 mcg/kg	15 minutos	Riesgo trombogénico mayor.

Con base en las diferentes publicaciones se puede hacer el siguiente resumen de indicaciones:

Grupo	Recomendación
AHA/ASA ^[10]	I. Vitamina K IV II. CCP, concentrado de factor IX o fVIIr hasta normalizar INR con riesgo trombogénico III. PFC con riesgo de sobrecarga hídrica y largos tiempos de infusión
EUSI ^[49]	I. Vitamina K 5-10 mgs IV o PO una o dos dosis II. CCP o PFC a. PCC 10-50 UI/Kg. Si INR >1.5 a los 15 minutos considere rehuso b. PFC 10-40 cc/kg

BCSH ^[7]	I. Vit K 10 mgs IV II. PCC 50 UI/Kg III. PFC 15 cc/kg IV. En caso de sangrado mayor se prefiere el uso de CCP al uso de plasma.
ACCP ^[6]	I. CCP suplementados con a. Vitamina K. 10 mgs IV en bolo lento b. fVII r como alternativa al CCP c. Repetir acorde con respuesta del INR
ASTH ^[29]	I. Vitamina K 5-10 mgs IV lento II. CCP 25-50 UI III. PFC 150-300 ml. Si no hay CCP use la dosis estándar de 15 cc/kg de PFC.

- a. Sangrado letal intracraneano: El sangrado intracraneano espontáneo es la forma más letal y deteriorante de enfermedad cerebrovascular. En pacientes no anticoagulados, la mortalidad oscila entre el 30 y 55%, pero en anticoagulados la mortalidad puede llegar al 67%^[22]. De hecho, en los siguientes 30 días del sangrado, 50% de los pacientes anticoagulados fallecerán como consecuencia de la lesión inicial o sus secuelas. Esta mortalidad está estrechamente relacionada con la intensidad de la anticoagulación ya se trate de una hemorragia espontáneo o post-traumática^{[12][37]}. El proceso de la formación del hematoma es un proceso dinámico en sí mismo. Si bien es cierto la magnitud inicial del sangrado y la localización del mismo determinarán en gran parte el pronóstico vital y funcional, también es cierto que estos hematomas tienden a continuar creciendo en el tiempo, crecimiento que será mayor y por más tiempo, cuanto más coagulopático se encuentre el enfermo. Cuando la coagulopatía se debe al uso de antagonistas orales de la vitamina K el INR mayor a 3 se asocia a hematomas tres veces mas voluminosos que con INR

menor de 3, tal como lo demuestra el estudio de Flaherty y cols.^[17] Una vez ocurrido el ictus, 26% de los pacientes tendrán una expansión del hematoma durante la primera hora y 12% durante las siguientes 20 horas. Varios grupos han reportado crecimientos del hematoma hasta en el 73% de los enfermos durante las primeras 24 horas^[20]. En pacientes anticoagulados con VKA se estima que el crecimiento del sangrado puede durar hasta 24 horas, lo que da una ventana terapéutica importante para minimizar la lesión por el efecto de masa^[2]. Varios autores reportados por Goldstein y cols, han demostrado que mientras más rápido se logre la reversión del INR mejores son los resultados a largo plazo. De hecho el tamaño del hematoma es uno de los determinantes mas importantes del pronóstico a largo plazo. Según el estudio de Zubkov y cols.^[53] volúmenes de hematoma mayores de 17.4 cc estaban críticamente asociados a un peor desempeño neurológico al egreso hospitalario con peores escalas modificadas de Rankin. Al volumen del hematoma se le suman como factores de mal pronóstico el Glasgow de ingreso (menor de 13 y la hiperglicemia). Igualmente un incremento en el volumen del hematoma mayor del 30% se asocia a un peor desempeño neurológico tanto como un volumen en exceso de 74 cc cuya especificidad predictiva de mal pronóstico es del 100%. Es claro que el uso de anticoagulantes es, por ende un factor de riesgo para morbimortalidad.^[19]

Al igual que con el sangrado grave extracraneano, son múltiples los factores de riesgo para sangrado intracraneano relacionado con los VKA (ICH-OAT) pero definitivamente es la sobreanticoagulación el mayor de ellos. Se estima que el riesgo se dobla con cada 0.5 puntos de

incremento del INR por encima de 4.5^{xv}. Particularmente en el caso de sangrado intracraneano otros dos factores predisponentes, además de los ya descritos son: la leucoaraiosis y la angiopatía amiloide.

En el caso del sangrado intracraneano, la velocidad de reversión de la anticoagulación se convierte en un factor crítico. Por ello el uso del plasma fresco congelado es impráctico tanto por su imprevisibilidad en la dosis (que es dependiente de las concentraciones de factor IX), el tiempo que toma su preparación y transfusión y el riesgo de sobrecarga hídrica amén de los riesgos de anafilaxia, infecciones transmitidas hematógicamente y la posibilidad de no lograr el efecto terapéutico deseado. Varios autores han demostrado que la estrategia de reversión de la anticoagulación con Warfarina usando plasma fresco congelado en el escenario del ICH-OAT es impráctica, tal y como se puede ver en la siguiente tabla:

Autor	Centro	Tiempo medio para corrección del INR
Boulis et.al, Neurosurgery 1999; 45(5): 1113-1118	Ann Arbor , MI	9 horas
Brody et.al, Neurocrit. Care 2005; 2(3): 263-67	St. Louis, MO	32 horas
Lee et.al, Neurology 2006; 67(7): 1272-74	Rochester, MN	30 horas
Goldstein et.al Stroke 2006; 37 (1): 151-155	Boston, MA	1/6 INR prolongado no corregido a las 24 horas
Modificado de Aiyagari V ^[4]		

En las recientes guías de manejo de la hemorragia intracerebral espontánea,^[35] se reconoce que aunque históricamente el plasma fresco congelado (PFC) ha sido utilizado como terapia para el control de la hemorragia intracerebral espontánea asociada a warfarina, su eficacia está limitada por el riesgo inmunológico e infeccioso

además de sus limitaciones por los volúmenes requeridos y el tiempo de preparación. Esta última variable, que ya se ha dicho, es crítica, pues mientras mas rápido se controle el crecimiento del hematoma, mejor el pronóstico neurológico. Ahora bien aunque el nivel de evidencia para PFC y concentrados de protrombina (PCC) es similar (Clase IIa nivel de evidencia B), debido a los bajos riesgos de los PCC se consideran una opción viable en el manejo del sangrado intracraneano. Ahora bien las guías de uso de plasma ^[38] solo sugieren el uso de PFC con un nivel de evidencia de calidad baja o muy baja y pobremente a favor. En estas mismas guías no se puede recomendar el uso de PFC en el caso de sangrado extracraneano pues la evidencia no lo favorece.

Igualmente aunque en un principio hubo mucha expectativa por el uso del factor VII recombinante para la restricción del crecimiento del hematoma espontáneo, la evidencia terminó demostrando que esta no es una opción terapéutica válida tanto por las guías de la AHA^[33] como por las de la sociedad americana de hematología.^[39] Su pobre eficacia no solo se demostró en el fallido estudio FAST^[33] sino que reportes posteriores han demostrado que los eventos adversos de tipo trombóticos arteriales son frecuentes en pacientes que usan factor VII lo que obliga a ser cauto en su uso.^[27] Estudios ad hoc han tratado de buscar subgrupos de pacientes en los cuales pudiese tener eficacia.^[33] Aunque el estudio es retrospectivo sobre la población del FAST y por lo tanto su validez epidemiológica se ve comprometida, aparentemente pacientes menores de 70 años con volúmenes de hematoma menor de 60 cc, volumen intraventricular menor de 5 cc y tratados con 80 microgramos/kg antes de 150 minutos podrían tener un mejor Rankin score a 90 días que los tratados con placebo. La posible explicación para el pobre efecto del factor VII activado recombinante probablemente sea por el bajo pico de protrombina que produce lo cual no revierte efectivamente el efecto anticoagulante de la warfarina.^[51]

Es fundamental recordar que siempre que se revierte la anticoagulación oral el paciente vuelve a su estado procoagulante que motivó la anticoagulación en primera instancia. Por lo tanto el médico tratante que revierte la anticoagulación está en la obligación de definir el riesgo de tromboembolismo y por lo tanto decidir si inicia terapia puente con heparinas de bajo peso molecular. El riesgo trombotogénico de los concentrados de protrombina y del fVIIa recombinante se incrementa por el estado procoagulante del enfermo. Este riesgo será tanto mayor en pacientes con reemplazo valvular, síndrome antifosfolípido o fibrilación auricular.

I. Manejo perioperatorio del paciente con anticoagulación oral

a. Cirugía programada.

En el caso de la cirugía programada en pacientes que están tomando VKA la reversión no debe ser urgente y por lo tanto, con base en las guías del ACP del 2008 se deben seguir las siguientes recomendaciones:

1. La suspensión de los VKA se debe hacer al menos 5 días antes del procedimiento quirúrgico.
2. Los VKA se deben reiniciar 12 a 24 horas después de la cirugía una vez se haya asegurado la hemostasia.
3. En pacientes con reemplazo valvular mecánico, fibrilación auricular o tromboembolismo venoso especialmente menor de 3 meses, que tengan alto o moderado riesgo de trombosis se recomienda el inicio de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular a dosis de anticoagulación plena. La evidencia apoya el

uso de heparinas de bajo peso molecular sobre el uso de heparina no fraccionada intravenosa. Cuando el riesgo de trombosis sea bajo se debe utilizar heparinas de bajo peso molecular a dosis bajas. El riesgo de tromboembolismo se puede prever con base en la siguiente tabla:

4. El manejo con heparinas de bajo peso molecular preoperatorio se debe hacer ambulatorio. La heparina de bajo peso molecular deberá suspenderse 24 horas antes del procedimiento quirúrgico y a la mitad de la dosis diaria.
5. La heparina de bajo peso molecular se debe reiniciar a las 24 horas del procedimiento en aquellos con bajo

Riesgo	Reemplazo Valvular Mecánico	Fibrilación Auricular	Tromboembolismo Venoso
Alto	I. Cualquier reemplazo valvular mitral II. Válvulas aórticas antiguas III. Enfermedad cerebrovascular o AIT reciente (6 meses)	I. CHADS ₂ score 5 o 6 II. ECV o AIT reciente (3 meses) III. Enfermedad valvular reumática	I. Tromboembolismo venoso reciente (3 meses) II. Trombofilia severa
Moderado	I. Reemplazo valvular aórtico de doble hoja y alguno de los siguientes: a. Fibrilación auricular b. ECV o AIT previo c. HTA d. Diabetes e. Falla cardíaca f. Edad >75	I. CHADS ₂ 3 o 4	I. Tromboembolismo venoso 3-12 meses II. Trombofilias no severas III. Tromboembolismo recurrente IV. Cáncer activo en cuidado paliativo o diagnóstico dentro de anteriores 6 meses
Bajo	I. Reemplazo valvular aórtico de doble hoja sin factores de riesgo	I. CHADS ₂ 0 o 2 sin antecedente de ECV o AIT	I. Tromboembolismo venoso mayor a 12 meses

Modificado de Douketis JD et.al. ^[14]

riesgo de sangrado y en cirugías con alto riesgo de sangrado se debe retrasar el reinicio de la terapia puente entre 48 y 72 horas.

6. En pacientes anticoagulados con VKA que van a ser sometidos a procedimientos odontológicos, cirugía de catarata o procedimientos dermatológicos menores no hay indicación de suspender los VKA.

b. Cirugía de emergencia.

En este caso la reversión debe seguir el mismo esquema de reversión que en el sangrado intracraneano. Según el trabajo de Grobler y cols. ^[21]cuando la cirugía mayor debe realizarse dentro de las siguientes 1 a 6 horas no solo basta con suspender la Warfarina y administrar vitamina K sino que deben administrarse PCC o PFC de acuerdo con el criterio del médico para poder llevar al paciente al acto operatorio sin dilaciones innecesarias.

5.4. HEMORRAGIA INTRACRANEAL ASOCIADO A ANTICOAGULACIÓN ORAL

La hemorragia intracraneal es la complicación más seria con el uso de la warfarina. Una regulación cuidadosa de la anticoagulación con intensidad adecuada, aumenta el riesgo de hemorragia cerebral por dos a tres veces; con una tasa absoluta en estudios recientes entre el rango de 0,3 – 0,6% por año.^{[1][4][9][20][22][40][52][54][55]}

Lo más aceptado como factor de riesgo para hemorragia intracraneal asociado a anticoagulación por antagonistas de la vitamina k, es la sobreanticoagulación y la

edad avanzada. Otros factores de riesgo asociados incluyen la presencia de enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial, el uso concomitante de agentes antiplaquetarios, microhemorragias cerebrales, la angiopatía amiloide cerebral y el genotipo específico de la apolipoproteína ε.^{[19][53][54][55]}

Las manifestaciones clínicas incluyen: cefalea, náuseas, emesis, confusión, ataxia u otro déficit neurológico focal. Los cuales en paciente anticoagulado debe de aumentar la sospecha clínica de hemorragia intracerebral.^{[1][4][9][20][22][40][53][54][55]}

Los pacientes con warfarina e INR mayor de 3,0 se asocia con un volumen del hematoma inicial mayor y con mayor frecuencia, lidera a una expansión rápida, con una alta incidencia de deterioro neurológico progresivo en las primeras 24 – 48 horas. La expansión también ocurre en un largo periodo de tiempo llegando hasta 7 días; diferente a las otras causas de sangrado intracranial siendo máximo de 3 días. La mortalidad asociada a la hemorragia intracranial a 1 día se ha reportado de un 33% comparado con un 16% para pacientes con hemorragia intracerebral sin coagulopatía.^[3]

La definición temprana del crecimiento del hematoma se ha derivado del umbral de expansión que es visualizado en los TACs secuenciales: definiciones propuestas incluyen aumento relativo del 40% o un aumento absoluto de 12,6 ml, otros definen como un aumento relativo de 33% y un aumento absoluto de 2 ml, y otro grupo como un aumento absoluto de 20 ml. Mas recientemente, los investigadores del factor VII recombinante fase IIb, usaron un corte combinado de 33% y absoluto de 12,5 ml. Como criterio de aumento del hematoma.^{[54][55]}

5.5. EVIDENCIA ACTUAL EN PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL Y WARFARINA

Stead y colaboradores realizaron un estudio sobre el efecto de la terapia anticoagulante y antiagregante en pacientes con hemorragia intracerebral, haciéndose la pregunta de que cual medicación predice un peor desenlace, en donde incluyeron a todo paciente mayor de 18 años con hemorragia intracerebral y se excluyeron a pacientes con múltiples episodios durante el periodo del estudio, a pacientes con hematoma subdural, extradural, hemorragia subaracnoidea o hemorragia de causa traumática. Se incluyeron a todos los pacientes con anticoagulación oral de tipo warfarina o parenteral como heparinas; en el caso de la terapia de antiagregación se ubicó en un subgrupo. El volumen del hematoma se midió por medio del método ABC/2, sin especificar si cambiaban la fórmula cuando presentaban volúmenes irregulares; llegaron a reclutar un total de 245 pacientes de los cuales 125 son mujeres y 120 hombres, la edad media de presentación fue de 73 años y con un rango intercuantil de 59 a 82 años. Un total de 80 pacientes (32,6%) estaban usando terapia antiplaquetaria, 18,4% estaban usando medicamentos anticoagulantes y 8,9% ambas terapias. La única relación que presentó significancia estadística entre las terapias y el área de la hemorragia fue la talámica y el uso de antiagregantes. Los pacientes que presentaron hemorragia en los ganglios basales presentó una puntaje de NIHSS mayor con una mediana de 21 puntos en comparación con otras áreas que tenían una mediana de 6. Igualmente, estos pacientes también presentaron un peor desenlace funcional medido por medio de la escala modificada de Rankin hasta después de 30 días del evento. Un total de 42 pacientes necesitaron una intervención quirúrgica posterior al evento, como era de esperar pacientes con craniotomía tenían mayor volumen de sangrado en la TAC con una mediana de 62,6 ml en comparación de pacientes que no requirieron procedimiento quirúrgico con una mediana de 1,5 ml. En

este estudio la media de estancia hospitalaria fue de 5 días, con una rango intercuantil de 2 - 10,5 días y una duración máxima de 91 días. Por otra parte, la escala modificada de Rankin, el 66,5% presentaron un desenlace funcional malo con un puntaje mayor de 3. No hubo relación entre las terapias usadas.

En el caso de mortalidad intrahospitalaria fue de 28,2% y de los cuales el 24,9% murieron en los primeros 7 días. Pacientes con anticoagulación tiene un riesgo relativo de 1,74 (IC 95% 1,0 - 3,03; $p = 0,036$) para una mortalidad a 30 días. De los 82 pacientes con un INR mayor a 1,0 el 86,% recibió plasma fresco congelado, 82,7% recibió vitamina K, el 30,7% recibió factor VIIa recombinante y el 5,8% plaquetas. No hubo asociación entre reversión de la anticoagulación y la disminución del volumen del hematoma, mortalidad temprana y desenlace funcional a 7 días. Después de ajustar a edad, genero, NIHSS, volumen del hematoma y hemorragia ganglio basal, la anticoagulación se encontró como predictor independiente de mortalidad entre los primeros 7 días pero no como un predictor independiente para un mal desenlace funcional después del egreso. [59]

En el caso de Banerjee y Lip realizaron una revisión de hemorragia intracerebral y warfarina: riesgo actual versus percibido; citando al estudio hecho por Huhtakangas y colaboradores donde reportaron resultados de un estudio de incidencia de warfarina en hemorragia intracraneana en Finlandia; donde evidenciaron que a pesar del aumento en 4 veces, la proporción de usuarios de warfarina, la incidencia anual y casos de fatalidad en pacientes con hemorragia intracraneana asociada a warfarina disminuyo. A un año de sobrevida después del evento fue de 35,2% en comparación a los no usuarios de warfarina de 67,9%. [60]

Dowlatshahi y colaboradores realizaron un estudio intentando de definir la expansión del hematoma en hemorragia intracerebral, donde analizaron pacientes con hemorragia intracraneal dentro de las 6 primeras horas de las manifestaciones

clínicas, a todos los pacientes se les realizó NISSH, seguimiento con TAC a las 72 horas y se evaluó la escala modificada de Rankin a los 3 meses del evento y mortalidad, se excluyeron toda clase de paciente con sangrado atribuible a trauma, alteración severa de la conciencia, evacuación quirúrgica planeada, un Rankin premorbido mayor de 1 con expectativa de vida menor de 6 meses, edad menor de 18 años, embarazo. En el caso del desenlace funcional se midió como variable dicotómica. Este estudio cohorte se logro recolectar 531 pacientes donde el análisis exploratorio reveló asociaciones significativas entre mal pronóstico funcional determinado con una escala de Rankin entre 4 - 6 y expansión del hematoma, edad, escala de Glasgow, NIHSS de base, presión arterial sistólica, glucosa basal, volumen del hematoma inicial, hemorragia intraventricular, empeoramiento neurológico temprano determinado por un aumento del puntaje de NIHSS mayor de 4; antecedentes de ACV, hipertensión arterial, fibrilación auricular y uso de anticoagulantes: otorgando una $P < 0,05$, El crecimiento absoluto fue mas predictivo de pobre pronóstico que el crecimiento relativo donde la definición con mal desenlace fue un puntaje por escala modificada de Rankin 5-6 con una $p = 0,003$. Ellos de acuerdo al metodo de Youden validaron el mejor punto de corte para crecimiento absoluto que fue mayor de 3mL con una sensibilidad de 49% y especificidad de 81% y el mejor punto de corte para un crecimiento relativo fue mayor de 26% con una sensibilidad de 42% y especificidad de 80%. La expansión del hematoma es un predictor independiente robusto para una deterioro neurológico temprano y con probre desenlace funcional.^[54]

Por otra parte de Kuwashiro y colaboradores realizaron el estudio del efecto del concentrado de protrombina con el crecimiento del hematoma y los desenlaces clínicos en pacientes con hemorragia intracerebral asociado a anticoagulantes. Se estudiaron 50 pacientes con tratamiento con warfarina que fueron admitidos en la

unidad de ACV en los primeros 3 días del evento en un lapso de 4 años. Se excluyeron los pacientes con sangrado intracraneano de etiología diferente a la warfarina. Se les administró concentrado de protrombina para revertir el INR en 22 pacientes, donde se encontró que la expansión del hematoma fue más frecuente en la terapia control con una $p = 0,076$. El número de pacientes con pobre desenlace funcional y aumento de la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo control.^[55]

Huttner y colaboradores realizó el estudio del crecimiento del hematoma y desenlace funcional en paciente con cuidado neurocrítico con hemorragia intracerebral asociado con anticoagulación oral; se comparó el tratamiento agudo usando vitamina k, plasma fresco congelado y concentrado de protrombina. Llegaron a reclutar 131 pacientes. Los desenlaces fueron: crecimiento del hematoma y desenlace funcional. Demostrando que el crecimiento del hematoma ocurrió en un 27% pero varía de acuerdo a la terapia utilizada, en el grupo de concentrado de protrombina redujo la ocurrencia del crecimiento del hematoma dado a que todos los pacientes llegaron de manera temprana a rango de la anticoagulación deseada. Igualmente demostraron que a mayor nivel de INR esta asociado con mayor riesgo de crecimiento del hematoma. Además este estudio llevo a 12 meses el seguimiento funcional, sin lograr demostrar que el concentrado de protrombina mejore el estado funcional del paciente. Sin lograr concluir que el concentrado de protrombina es superior al plasma fresco congelado, recomendando la realización de un estudio clínico aleatorizado.^[22]

5.5. CONCLUSIÓN

Los concentrados de protrombina son una nueva opción para el clínico que se ve enfrentado al sangrado de pacientes que reciben antagonistas orales de la vitamina K. Estos productos, obtenidos del procesamiento del PFC y que además se somete a

varios pasos de inactivación viral^[30], reponen en forma fisiológica los factores de coagulación que han sido depletados como consecuencia del uso de la Warfarina. Según lo reportado por Levy y cols^[28] los concentrados de protrombina reponen el factor VII entre un 66% y 69%, el factor II en un 98-133%, Factor IX el más importante de todos al ser el más depletado por acción de la Warfarina y el que menos predeciblemente es repletado por el PFC en un 100% y el factor X entre 96 y 101%. Igualmente estos productos para mantener la estabilidad entre procoagulantes y anticoagulantes repone proteína C y S. Los factores se presentan en forma no activada lo que disminuye su potencial trombogénico, mismo que está relacionado fundamentalmente con las concentraciones de protrombina y no de factor IX activado como tradicionalmente se había pensado^[15].

Estos productos son una alternativa validada en la literatura para la reversión urgente de la anticoagulación en pacientes con INR prolongado con sangrado grave intra o extracraneano, programados para cirugía urgente dentro de las siguientes 6 horas, incluyendo cirugía cardiovascular^[13]. A este respecto el uso de PCC's ha demostrado ser seguro a pesar del temor de trombogenicidad especialmente en cirugía valvular. Sin embargo dada la importancia de limitar en los pacientes cardiopatas la sobrecarga hídrica (TACO) y los riesgos de lesión pulmonar inmunológicamente mediada (TRALI), el uso de plasma ha venido siendo revaluado^{[46],[47]} inclinándose cada vez y con mejor evidencia por el uso de los PCC.

Por lo tanto el conocimiento de estos productos permite al clínico, anestesiólogo, cirujano o intensivista un manejo más amplio de la anticoagulación y sus complicaciones ofreciéndole una nueva herramienta diferente al plasma fresco congelado.

6.1. METODOLOGÍA

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, patrocinado por parte de la Universidad de La Sabana y del laboratorio farmacéutico Octapharma; el cual va tener un enmascaramiento de la asignación al grupo de tratamiento o control y enmascaramiento de la evaluación de los desenlaces. Por razones éticas relacionadas con el manejo de la hemorragia intracraneal asociada a la anticoagulación, no se realizará enmascaramiento de la administración del tratamiento. El análisis se hará por intención a tratar y es un estudio de superioridad del tratamiento con concentrado de protrombina frente al manejo con plasma fresco congelado, con dos grupos de pacientes: los que reciben tratamiento con concentrado de protrombina, a dosis ajustada a peso y los que son tratados con plasma fresco congelado, a dosis ajustada a peso. Se seleccionarán pacientes que hayan tenido hemorragia intracraneal asociada a anticoagulación oral tipo warfarina en las siguientes instituciones: Hospital Universitario San Ignacio, Hospital Mayor Méderi, Fundación Valle del Lili, Fundación Clínica Shaio, Hospital Santa Clara, Clínica del Country, Fundación Cardiovascular de Colombia, Instituto Neurológico de Antioquia y la Clínica Universidad de La Sabana; Colombia, instituciones que tienen una alta tasa de pacientes que están medicados con anticoagulantes orales.

El proyecto se dividirá en 3 fases, la primera fase, cada institución, quien ya tiene las carpetas selladas ya aleatorizadas correspondientes al número de pacientes que se requieren por cada institución. Se realizará una aleatorización estratificada, para asignar la intervención en subgrupos balanceados por edad, sexo e institución donde el paciente es incorporado al estudio. La aleatorización será realizada por un estadístico que no hace parte del grupo investigador. El investigador en jefe de cada centro debe de estar pendiente de reconocer a un potencial participante, se avisará de manera temprana al monitor clínico, quien estará pendiente de asignar la carpeta

correspondiente, previamente asignándole un código; se le entrega al investigador en jefe quien tiene que seguir los comandos determinados para ese paquete y administrar la terapia, evaluará la dosis requerida por cada paciente y suministrara la terapia asignada al paciente, posteriormente estará pendiente de la toma de PT e INR a los quince minutos de administrada la terapia, a los 60 minutos, a los 180 minutos y a las 24 horas (todos tienen que ser tomados en dichos tiempos, sin determinar el tratamiento extra. Si requiere nueva dosis, se realizará de manera extraordinaria); por otra parte, la toma de TAC de cráneo simple se debe de realizar a las 24 horas del evento. El monitor clínico abre la segunda carpeta sellada correspondiente al código asignado, se deberá recolectar los datos sin tener vínculo con el investigador o la unidad donde le administraron la terapia, el reporte de los exámenes debe ser reclamado directamente en el laboratorio clínico y los datos de la TAC en el departamento de imágenes diagnósticas. El monitor debe estar pendiente del progreso de su hospitalización para continuar con el diligenciamiento. La fase número 2 consistirá en que después del egreso el monitor clínico encargado debe comunicarse con el paciente o su cuidador al día 30, al tercer, sexto y décimo segundo mes a su egreso para evaluar la escala neurológica de Rankin con las preguntas mencionadas en el anexo. En la tercera fase se iniciará el análisis de datos correspondientes. Quien realiza la recolección de la información no conocerá el tratamiento administrado. La persona que aplica la escala de Rankin desconocerá el tratamiento. La persona que evalúa los desenlaces desconocerá el tratamiento.

Habrá un coordinador clínico nacional que se encargará de verificar que el sujeto participante en el estudio haya recibido la intervención asignada en el proceso de aleatorización. Cuando por el motivo que sea un paciente haya recibido una intervención diferente a la asignada (vgr. el médico tratante consideró que por el perfil de riesgo del paciente era más conveniente administrarle una intervención distinta a la asignada) quedará excluido del estudio.

Antes del inicio del ensayo clínico se realizarán escenarios de simulación de situaciones posibles presentadas durante el estudio para generar las preguntas correspondientes de cada sujeto del estudio y así disminuir la tasa de error.

6.1.1. INTERVENCIONES:

Plasma fresco congelado:

Las unidades son descongeladas en el banco de sangre inmediatamente previo a su uso (esto se toma 15 - 20 minutos); transfundir por medio de un equipo estándar. Invierta con cuidado la bolsa para comprobar la integridad, buscando por ejemplo coágulos; se inicia transfusión con una tasa no superior a 5 ml/min en los primeros 15 minutos. Transfundir cada unidad sobre 30 a 60 minutos. Dosis terapéutica usual de 10 - 15 ml/kg y ordenar en número de unidades a transfundir.

Concentrado de protrombina:

Conservar entre +2°C y +25°C, no congelar, proteger de la luz, si se cuenta con poco espacio para la refrigeración, almacenar únicamente el frasco ampolla del concentrado en el refrigerador. El set de transferencia y el frasco ampolla de solvente para la inyección puede ser conservados a temperatura ambiente.

Una unidad de concentrado de protrombina/ kilogramo de peso corporal aumenta la actividad de los factores VII y IX en un 0,5% - 1% y la de los factores II y X en un 1-2%.

Método de administración:

Inyéctelo de manera intravenoso lentamente a razón de 2 - 3 ml/min.

Instrucciones para la reconstitución:

Tanto el solvente como los frascos de concentrado deben estar a temperatura ambiente para ser administrados. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.

En caso de utilizar un baño de agua para el procedimiento, evite que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las tapas de los frascos ampolla. La temperatura del baño de agua no debe superar los 37°C.

Retire las tapas del frasco del concentrado y del frasco de agua y limpie los tapones de goma con alcohol.

Retire la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta, asegurándose de no tocar el sector expuesto de la misma. Perfore el centro del tapón de goma del frasco del solvente, con la aguja en posición vertical. Para poder retirar todo el solvente del frasco, la aguja debe ser introducida en el tapón de goma de forma tal que apenas penetre el tapón y se vea en el frasco.

Retire la cubierta protectora del otro extremo de la aguja (extremo largo) asegurándose de no tocar el sector expuesto. Coloque el frasco del solvente invertido encima del frasco del concentrado protrombínico y rápidamente perfore el centro del tapón de goma del frasco que contiene el concentrado con la aguja. El vacío dentro del frasco del concentrado hará que el agua fluya hacia él.

Retire el frasco del concentrado la aguja con dos extremidades y el frasco vacío de agua. Rote el frasco hasta que el concentrado se disuelva completamente. El concentrado de protrombina se disuelve rápidamente a temperatura ambiente, obteniéndose una solución entre incolora a ligeramente azulada. La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. Si el concentrado no se disuelve completamente o se forma un precipitado la preparación no debe ser administrada.

Instrucciones para la inyección:

Como medida de precaución, el pulso de los pacientes debería medirse previamente y durante la inyección. si ocurre un descenso marcado del pulso, la velocidad debe disminuirse o la administración debe interrumpirse.

1. Luego de reconstituido el concentrado según se describe previamente, retire la cubierta protectora del filtro y perfore el tapón de goma del frasco del concentrado.

2. Retire la tapa del filtro y conecte una jeringa de 20 ml.
3. Invierta el frasco de ampolla con la jeringa conectada y extraiga la solución con la jeringa.
4. Desinfecte el sitio de inyección con alcohol.

Los anteriores protocolos de obtención de cada institución deben ser iguales tanto de procesamiento y como la administración.

Todo paciente se debe administrar vitamina K de acuerdo a INR, el cual si se encuentra por debajo de 3.0 se administrará 2 mg IV, si se encuentra entre 3.0 – 9.0 se administrará 5 mg IV y si está por encima de 10.0 se administrará 10 mg IV, como terapia de protocolo en ambos grupos, si este no se administra a algún paciente, éste será excluido del estudio. Al ser administrado a ambos grupos dará criterio de homogeneidad.

Hipótesis conceptual: El concentrado de protrombina en comparación con el plasma fresco congelado, es superior en el impacto del déficit neurológico, en pacientes con hemorragia intracraneal asociado a anticoagulación oral tipo cumarínico.

Hipótesis nula: No existen diferencias en el promedio de la escala neurológica de Rankin entre los grupos del concentrado de protrombina y de plasma fresco congelado, en pacientes con hemorragia intracraneal asociado a anticoagulación oral tipo cumarínico.

6.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Todo paciente mayor de 18 años, que se encuentre anticoagulado con warfarina, que haya presentado un hematoma cerebral, de menos de 24 horas de evolución y con escala de Glasgow mayor de 4.

6.1.3. DESENLACES

Los desenlaces primarios a evaluar son: estado funcional posterior al evento (medida por medio de la escala modificada de Rankin y utilizando la variable como ordinal), agrandamiento del volumen del hematoma y tiempo de normalización del INR desde el final de la infusión. Los desenlaces secundarios son: tiempo de normalización del INR desde la orden médica de PCC o FFP, los eventos adversos tanto trombosis como alérgicos, mortalidad, agrandamiento del hematoma como variable dicotómica (SI/NO); estancia hospitalaria y estancia en unidad de cuidado intensivo. Igualmente antes de entrar al estudio se deberá firmar consentimiento informado, que incluye la autorización para la realización de las diferentes pruebas y para la intervención.

6.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Los criterios de inclusión son:

1. Paciente mayor de 18 años
2. Con diagnóstico de hematoma intraparenquimatoso cerebral por TAC
3. Evento de menos de 24 horas de evolución
4. Con escala de Glasgow mayor de 4.
5. Quien se encuentre anticoagulado con warfarina
6. Que hayan firmado el consentimiento informado.

6.1.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Los criterios de exclusión son:

1. Que exista al momento del diagnóstico del hematoma intraparenquimatoso cerebral una causa clara asociada: aneurisma, malformación arteriovenosa, trauma o tumor.
2. Que el paciente esté usando otro anticoagulante en forma simultánea al momento del evento. Los antiagregantes plaquetarios no son criterio de exclusión.

3. Paciente que haya sido sometido a alguna terapia para reversión del INR previo al ingreso a la institución perteneciente al estudio.
4. Paciente que no tenga acudiente o cuidador permanente.

6.1.6. DATOS A RECOLECTAR

Los datos a tomar serán los siguientes: edad, sexo, género, Glasgow, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad neurovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, discrasias sanguíneas), motivos de anticoagulación (fibrilación auricular, trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar, hipercoagulabilidad, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, reemplazos valvulares, enfermedad carotídea, entre otras). Número de la historia clínica, hora de la presentación del evento, hora del ingreso al servicio de urgencias, peso del paciente, hora de la toma del primer TAC, ubicación del hematoma, largo, ancho y fondo, medida en el corte que demuestre el mayor tamaño y de acuerdo a si es regular o irregular se realizará la fórmula correspondiente (ver más adelante); hora del segundo TAC (a las 24 horas), con sus respectivas medidas del hematoma; cual medida terapéutica utilizó, dosis, fecha y hora, si requirió nueva dosis de la medida utilizada, la fecha y hora de la orden médica y la fecha y hora de terminada la infusión del medicamento; escala de Rankin antes del evento, al ingreso, al egreso, a los 30 días, 3, 6 y 12 meses. Realización de procedimientos neuroquirúrgicos si estaba indicado y cual; el uso de terapia trombotrófica a las 72 horas, el ingreso o no a la terapia de rehabilitación y si presento eventos adversos en los primeros 30 días a partir de la administración de la terapia.

Se medirá el volumen del hematoma intraparenquimatoso cerebral, si es regular por medio de la fórmula $A \times B \times C / 2$ y si es irregular $A \times B \times C / 3$; y a las 24 horas. Donde corresponde A: largo: se define como la mayor distancia longitudinal medible en la

TAC; B: ancho se define como: la mayor distancia medible de un eje perpendicular al longitudinal; y C: fondo (en cuantos cortes se evidencia el hematoma). El seguimiento se realizará evaluando la escala modificada de Rankin por vía telefónica a los 30 días, 3, 6 y 12 meses del evento.

6.1.7. VARIABLES:

VARIABLES	
Edad	Variable cuantitativa continua
Sexo	Variable categórica, nominal dicotómica
Peso	Variable cuantitativa continua
Presión arterial media	Variable cuantitativa continua
Comorbilidades	Variable categórica, nominal policotómica
Motivo de la anticoagulación	Variable categórica, nominal policotómica
Tiempo transcurrido entre el ingreso y la toma de la TAC	Variable cuantitativa continua
Ubicación del hematoma: Lobar a menos de 1 cm de la corteza, lobar a más de 1 cm de la corteza, ganglio basal, tallo, cerebelo, hemorragia intraventricular pura, drenaje intraventricular	Variable categórica nominal, policotómica.
Volumen del hematoma: (Agrandamiento del hematoma como SI/NO, agrandamiento del volumen del hematoma), regular o irregular	Variable categórica nominal, dicotómica/ Variable cuantitativa continua.
Dosis del octaplex	Variable cuantitativa continua
Dosis del plasma	Variable cuantitativa continua
Tiempo normalización del INR (desde el final de la infusión/desde la orden médica) (al ingreso, a los 15 minutos de la primera dosis, si se administra una nueva dosis se realizará un nuevo control a los 15 minutos y con control a las 24 horas)	Variable cuantitativa continua
Tiempo transcurrido entre la TAC inicial y la TAC de control	Variable cuantitativa continua

Diferencia entre el INR de ingreso al control	Variable cuantitativa continua
Diferencia de tiempo entre la toma del INR de ingreso al de control	Variable cuantitativa continua
Escala de Rankin (debe conocerse el puntaje antes del evento, cuando ingreso al hospital, al día 30, al mes 3, 6 y 12)	Variable categórica ordinal/Variable categórica nominal, dicotómica.
Realización de procedimiento neuroquirúrgico (craniectomía descompresiva, craneotomía, estereotáctica, ventriculostomía)	Variable categórica nominal, policotómica.
Tiempo transcurrido entre el ingreso y el procedimiento neuroquirúrgico	Variable cuantitativa continua
Terapia trombotrófica a las 72 horas	Variable categórica nominal, dicotómica.
Terapia de rehabilitación	Variable categórica nominal, dicotómica.
Eventos adversos	Variable categórica nominal, policotómica.
Estancia en UCI	Variable cuantitativa continua
Estancia en hospitalización	Variable cuantitativa continua
Presión arterial media	Variable cuantitativa continua
Comorbilidades	Variable categórica, nominal policotómica
Motivo de la anticoagulación	Variable categórica, nominal policotómica
Tiempo transcurrido entre el ingreso y la toma de la TAC	Variable cuantitativa continua
Ubicación del hematoma: Lobar a menos de 1 cm de la corteza, lobar a más de 1 cm de la corteza, ganglio basal, tallo, cerebelo, hemorragia intraventricular pura, drenaje intraventricular	Variable categórica nominal, policotómica.
Volumen del hematoma: (Agrandamiento del hematoma como SI/NO, agrandamiento del volumen del hematoma), regular o irregular	Variable categórica nominal, dicotómica/ Variable cuantitativa continua.

6.1.8. VARIABLES DE CONFUSIÓN:

Se registrarán las variables que podían actuar como variables de confusión y se verificará que la aleatorización haya servido para que queden distribuidas homogéneamente entre el grupo de intervención y el grupo control. Si la distribución en alguna de ellas no es homogénea se construirá un modelo multivariable con el fin de evaluar el efecto que hayan tenido en los desenlaces.

Edad

Sexo

Peso

Presión arterial media

Comorbilidades

Motivo de la anticoagulación

Hipertermia

Hipotermia

Hipertensión arterial

Hipotensión arterial

Hipoxemia

Hiponatremia

Ubicación del hematoma: Lobar a menos de 1 cm de la corteza, lobar a más de 1 cm de la corteza, ganglio basal, tallo, cerebelo, hemorragia intraventricular pura, drenaje intraventricular

Volumen del hematoma: (Agrandamiento del hematoma como SI/NO, agrandamiento del volumen del hematoma) largo: se define como la mayor distancia longitudinal medible en la TAC, ancho se define como: la mayor distancia medible de un eje perpendicular al longitudinal; y fondo (en cuantos cortes se evidencia el hematoma), regular o irregular:

Dosis de vitamina k

INR al ingreso.

Escala de Rankin (debe conocerse el puntaje antes del evento, cuando ingreso al hospital, al egreso del hospital, a los 30 días, 3, 6 y 12 meses).

Realización de procedimiento neuroquirúrgico (craniectomía descompresiva, craneotomía, estereotáctica, ventriculostomía).

Tiempo transcurrido entre el ingreso y el procedimiento neuroquirúrgico.

Terapia trombotrófica a las 72 horas.

Terapia de rehabilitación.

6.1.9. MATERIALES:

El material a utilizar son 342 hojas, correspondiente a 114 encuestas de recolección de datos en físico, esos datos van a ser vigilados, corregidos por 1 o 2 coordinadores clínicos, al tener las encuestas se van a ingresar en una base de datos, realizada en Microsoft EXCEL, la tabulación se hará por doble entrada para disminuir el riesgo de error. Posteriormente se realizará la encuesta evaluando la escala de Rankin; la cual se encuentra validada por el Dr. Van Swieten en Stroke para realizarla como medida de valoración neurológica después de algún evento neurovascular y también se generó la validación de las preguntas para aplicarla vía telefónica[57]. Dado a lo anterior esta se realizará vía telefónica a los 30 días, 3, 6 y 12 meses del egreso hospitalario; esta escala se realizará por personal entrenado y que no tenga conocimiento a qué grupo pertenece el paciente. Luego, al tener la cantidad de pacientes necesarios para lograr significancia estadística se empezará el análisis de los datos correspondientes.

6.1.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Estudio clínico con riesgo mayor del mínimo en población vulnerable determinado de acuerdo a la ley de la República de Colombia, el consentimiento informado (Apéndice No 3) debe de firmarlo el acudiente dado el compromiso neurológico presentado por el paciente. Se explicará al paciente como al familiar que se realizará una intervención terapéutica autorizada por el INVIMA para su uso en esta entidad, la decisión se hará por medio de aleatorización en cada institución.

6.1.11. TAMAÑO DE MUESTRA:

El calculo del tamaño muestral se hizo de acuerdo a la formula descrita por Whitehead y recomendada por Altman ^[56], teniendo en cuenta la OR esperada entre el grupo tratado con concentrado de protrombina vs plasma fresco congelado y la distribución esperada en cada uno de los grupos en las categorías de la escala de Rankin. Se estimó la OR esperada tomando como base el estudio de Kuwashiro ^[55] que encontró una OR de 0,33 en el grupo tratado con PCCs frente al grupo tratado con PFC o vitamina K. La distribución en cada una de las categorías de la escala de Rankin, se hizo con base en las distribuciones encontradas en los artículos de Davis ^[61] y Dowlatshahi ^[54] (ver tabla 1). Al aplicar estos datos a la formula de Whitehead el tamaño muestral esperado por grupo es de 41 pacientes para un total de 82 pacientes. Una vez se hayan recolectado los primeros 20 pacientes se hará un nuevo cálculo del tamaño muestral con base en los resultados preliminares, debido a que todos estos cálculos están hechos basados en las publicaciones existentes que no han hecho una comparación cabeza - cabeza entre el PCCs y el PFC, sino frente a grupos onroles donde se han incluido pacientes manejados con PFC y vitamina K. Los cálculos detallados pueden verse en la tabla 1. Cuando la escala de Rankin se analiza como variable dicotómica el tamaño de muestra, bajo estos mismo valores esperados, se incrementa a 114 (ver tabla 2).

Tabla 1	Dowlatshah, Neurology 2011		Davis, Neurology 2006		MEAN PROPORTION	Mean P_i^3 (\bar{p}_i^3)
	n	Pi		Pi	Mean Pi	
0	15.93	0.03	2.00	0.02	0.03	0.000
1	69.03	0.13	6.00	0.06	0.10	0.001
2	79.65	0.15	9.00	0.09	0.12	0.002
3	100.89	0.19	13.00	0.14	0.16	0.004
4	132.75	0.25	32.00	0.33	0.29	0.025
5	47.79	0.09	12.00	0.13	0.11	0.001
6	84.96	0.16	22.00	0.23	0.19	0.007
Total	531.00	0.50	96.00	1.00		
					$\sum \bar{p}^3$	0.040
					$1 - \sum \bar{p}^3$	0.960
					$6 \cdot (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 / (\ln OR)^2$	38.95
					m	40.589
					Redondear m	41
Ref:						
Whitehead J. Sample size calculations for ordered categorical data. Statistics in Medicine 1993;12:2257-72.						
Confianza en %: (1-error alfa)*100			95%	1.96		
Potencia en % (1-error beta)*100			80%	0.84		
OR			0.333			
Tamaño de cada grupo			41			
Tamaño de muestra total			82			

Tabla 2	
TAMAÑO MUESTRA COMPARACION DE 2 PROPORCIONES	
Proporción A (anotarla en decimales: vgr. 0,2 para el 20%)	0.71
Proporción B (anotarla en decimales: vgr. 0,2 para el 20%)	0.45
Proporción media: (proporción A + proporción B)/2	0.58
Proporción A-proporción B (diferencia mínima de proporciones a detectar)	0.26

Confianza	95%	1.96
potencia	80%	0.84
TAMAÑO MUESTRA COMPARACION 2 PROPORCIONES		
	muestra	
	n (cada grupo)=	57
	2n (total)=	114.0

6.1.12. MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Las siguientes pruebas estadísticas se van a realizar de acuerdo a lo siguiente:

Variable de desenlace: agrandamiento del volumen del hematoma (desenlace primario), tipo de variable es cuantitativa (distribución normal), medida a comparar: medias (volumen del hematoma final – volumen del hematoma inicial, en cm³), la prueba estadística a usar será con la prueba T student para muestras independientes.

Variable de desenlace: escala de Rankin (desenlace primario), el tipo de variable es categórica ordinal. Medida a comparar mediana de la escala de Rankin, delta de escala de Ranking (puntuación al ingreso menos puntuación al egreso, 30 días, 6 y 12 meses) y comparación de Odds Ratios para cada categoría de la escala. Prueba estadística a usar: se utilizará para comparar las medianas de la escala de Rankin entre los dos grupos se usará la prueba de U – Mann Whitney. La comparación de la mejoría de la escala de Rankin como variable ordinal entre los grupos de intervención y control se hará mediante un modelo univariable de regresión logística ordinal.

Variable de desenlace: tiempo de normalización del INR desde el final de la infusión (desenlace primario), tipo de variable cuantitativa (distribución normal); medida a comparar medias (hora de normalización del INR – hora de finalización de la infusión). Prueba estadística: T student para muestras independientes.

Variable de desenlace: escala de Rankin (desenlace secundario), medida como variable categórica nominal dicotómica. Medida a comparar proporción (Proporción de pacientes con Escala de Rankin por encima o por debajo de punto de corte en cada

brazo del estudio; frecuencia de terapia trombotrófica, de muertes, de morbilidad). Prueba estadística a usar: chi-square test (exacta).

Variable de desenlace: eventos adversos (trombosis o alergia) como desenlace secundario. Tipo e variable categórica, nominal dicotómica. Medida a comparar: proporción (frecuencia de eventos adversos). La prueba estadística a usar es chi-square test (exacta).

Variable de desenlace: tiempo de normalización del INR desde la orden médica de PCC o FFP (desenlace secundario), el tipo de variable cuantitativa (distribución normal). Medida a comparar: medias (hora de la orden médica – hora de normalización del INR); prueba estadística: T student para muestras independientes.

Variable de desenlace: mortalidad (desenlace secundario); tipo de variable categórica nominal dicotómica. Medida a comparar: proporción (frecuencia de muertes). Prueba estadística a usar: chi-square test (exacta).

Variable de desenlace: agrandamiento del hematoma como variable dicotómica (SI/NO); medida a comparar proporción (frecuencia de pacientes con agrandamiento del hematoma en cada brazo, otorgándole el punto de corte para definir si hubo agrandamiento es del 33% y/o 12.5 mL); prueba estadística a usar: chi-square test (exacta).

Variable de desenlace: estancia en UCI (desenlace secundario), tipo de variable cuantitativa (distribución normal). Medida a comparar: medias (días de UCI). Prueba estadística: T student para muestras independientes..

Variable de desenlace: estancia en hospitalización (desenlace secundario), tipo de variable cuantitativa (distribución normal). Medida a comparar: medias (días de hospitalización). Prueba estadística: T student para muestras independientes..

Cuando las variables cuantitativas tengan una distribución **no** normal se utilizará la prueba no paramétrica correspondiente (U - Mann Whitney, coeficiente de correlación de Spearman).

7. PRESUPUESTO

RUBROS	FUENTES	TOTAL
PERSONAL (médico, coordinador clínico y monitor.)	\$200.000 por paciente para el médico investigador, \$100.000 al monitor y \$50.000 al coordinador.	\$35,000,000
VIAJES	De acuerdo a la tarifa del momento, \$300.000 por ida y vuelta, por médico investigador institucional en dos viajes.	\$3.000.000
PUBLICACIONES Y MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	Patrocinado por las multiples bases de datos de las instituciones	No aplica costo.
TOTAL		\$38.000.000

INVESTIGADOR/EXPERTO/AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN (HORAS/ SEMANAS)	RECURSOS
Investigador médico	Médico internista, emergenciólogo, anestesiólogo, médico intensivista.	Administrar la terapia asignada y tomar estudios paraclínicos especificados en el protocolo.	24 horas por paciente.	\$200.000 por paciente

INVESTIGADOR/EXPERTO/AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN (HORAS/ SEMANAS)	RECURSOS
Monitor clínico	Médico general, estudiante, enfermero jefe o auxiliar de enfermería	Entrega de la carpeta sellada al médico investigador, verificar toma de paraclínicos en el laboratorio y recolección de datos.	24 horas iniciales, seguimiento intrahospitalario y control ambulatorio de la escala neurológica Rankin.	\$100.000 por paciente
Coordinador Clínico	Médico general, estudiante, enfermero jefe	Seguimiento a cada paciente haciendo vigilancia en que se haya realizado adecuadamente el protocolo.	Desde el ingreso hasta los 12 meses posterior al evento.	\$50.000 por paciente
TOTAL				\$38.000.000

LUGAR/No. DE VIAJES	JUSTIFICACIÓN	PASAJES	ESTADIA	TOTAL DÍAS	RECURSOS	TOTAL
1 viaje	Lanzamiento y entrega de material	Ida y Vuelta desde Medellín, Cali y Bucaramanga	No aplica	1	Octapharma	\$1.500.000

LUGAR/Nº. DE VIAJES	JUSTIFICACIÓN	PASAJES	ESTADIA	TOTAL DÍAS	RECURSOS	TOTAL
1 viaje	Exposición de resultados finales	Ida y Vuelta desde Medellín, Cali y Bucaramanga	No aplica	1	Octapharma	\$1.500.000
TOTAL						\$3.000.000

ÍTEM	JUSTIFICACIÓN	VALOR
Papelería	Paquete de cada paciente	\$8.000 c/u de resma
Carpetas	Paquete de cada paciente	\$5.000 c/u
Impresión	Paquete de cada paciente	\$500 por hoja
Creación de formato	Paquete de cada paciente	\$50.000 por hora
TOTAL		\$658.000

8. REFERENCIAS

- [1].Adeoye, O., Woo, D., Haverbusch, M., Tao, H., Sekar, P., Moomaw, C. J., Flaherty, M. L. (2008). Eligibility for the surgical trial in intracerebral hemorrhage II study in a population-based cohort. *Neurocritical Care*, 9(2), 237-41. doi:10.1007/s12028-007-9045-8.
- [2].Aguilar, M. I., Hart, R. G., Kase, C. S., Freeman, W. D., Hoeben, B. J., García, R. C., Yasaka, M. (2007). Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: Literature review and expert opinion. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 82(1), 82-92.
- [3].Aiyagari, V. (2009). Correction of coagulopathy secondary to oral and parenteral anticoagulants. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009;15(3).
- [4].Aiyagari, V., & Testai, F. D. (2009). Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 15(2), 87-92. doi:10.1097/MCC.0b013e3283269e4d.
- [5].Anderson, C. S. (2009). Medical management of acute intracerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 15(2), 93-8. doi:10.1097/MCC.0b013e328325d12c.
- [6].Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G., & American College of Chest Physicians. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 160S-198S. doi:10.1378/chest.08-0670.
- [7].Baglin, T. P., Keeling, D. M., Watson, H. G., & British Committee for Standards in Haematology. (2006). Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): Third edition--2005 update. *British Journal of Haematology*, 132(3), 277-85. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05856.x.

- [8]. Baker, R. I., Coughlin, P. B., Gallus, A. S., Harper, P. L., Salem, H. H., Wood, E. M., & Warfarin Reversal Consensus Group. (2004). Warfarin reversal: Consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *The Medical Journal of Australia*, 181(9), 492-7.
- [9]. Bechtel, B. F., Nunez, T. C., Lyon, J. A., Cotton, B. A., & Barrett, T. W. (2011). Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: A structured literature review. *International Journal of Emergency Medicine*, 4(1), 40. doi:10.1186/1865-1380-4-40.
- [10]. Broderick, J., Connolly, S., Feldmann, E., Hanley, D., Kase, C., Krieger, D., Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. (2007). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 38(6), 2001-23. doi:10.1161/STROKEAHA.107.183689
- [11]. Cartmill, M., Dolan, G., Byrne, J. L., & Byrne, P. O. (2000). Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *British Journal of Neurosurgery*, 14(5), 458-61.
- [12]. Cohen, D. B., Rinker, C., & Wilberger, J. E. (2006). Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *The Journal of Trauma*, 60(3), 553-7. doi: 10.1097/01.ta.0000196542.54344.05.
- [13]. Demeyere, R., Gillardin, S., Arnout, J., & Strengers, P. F. (2010). 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*, 99(3), 251-60. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01339.x.

- [14]. Douketis, J. D., Berger, P. B., Dunn, A. S., Jaffer, A. K., Spyropoulos, A. C., Becker, R. C., American College of Chest Physicians. (2008). The perioperative management of antithrombotic therapy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 299S-339S. doi:10.1378/chest.08-0675.
- [15]. Dusel, C. H., Grundmann, C., Eich, S., Seitz, R., & König, H. (2004). Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 15(5), 405-11.
- [16]. Elliott, J., & Smith, M. (2010). The acute management of intracerebral hemorrhage: A clinical review. *Anesthesia and Analgesia*, 110(5), 1419-27. doi:10.1213/ANE.0b013e3181d568c8.
- [17]. Flaherty, M. L., Tao, H., Haverbusch, M., Sekar, P., Kleindorfer, D., Kissela, B., Woo, D. (2008). Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*, 71(14), 1084-9. doi:10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27.
- [18]. Foerch, C., Arai, K., Van Cott, E. M., van Leyen, K., & Lo, E. H. (2009). Rapid reversal of anticoagulation reduces hemorrhage volume in a mouse model of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29(5), 1015-21. doi:10.1038/jcbfm.2009.27.
- [19]. Fric-Shamji, E. C., Shamji, M. F., Cole, J., & Benoit, B. G. (2008). Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage. *Canadian Family Physician*, 54(8), 1138.
- [20]. Goldstein, J. N., Rosand, J., & Schwamm, L. H. (2008). Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*, 9(2), 277-83. doi:10.1007/s12028-008-9049-z.

- [21]. Grobler, C., Callum, J., & McCluskey, S. A. (2010). Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 57(5), 458-67. doi:10.1007/s12630-009-9250-3.
- [22]. Huttner, H. B., Schellinger, P. D., Hartmann, M., Köhrmann, M., Juettler, E., Wikner, J., Steiner, T. (2006). 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; A Journal of Cerebral Circulation*, 37(6), 1465-70. doi: 10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6.
- [23]. Kirkman, M. A., Mahattanakul, W., Gregson, B. A., & Mendelow, A. D. (2008). The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in newcastle. *British Journal of Neurosurgery*, 22(6), 739-46; discussion 747. doi: 10.1080/02688690802346091.
- [24]. Kraai, E. P., Lopes, R. D., Alexander, J. H., & Garcia, D. (2009). Perioperative management of anticoagulation: Guidelines translated for the clinician. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 28(1), 16-22. doi: 10.1007/s11239-009-0313-7.
- [25]. Leissinger, C. A., Blatt, P. M., Hoots, W. K., & Ewenstein, B. (2008). Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *American Journal of Hematology*, 83(2), 137-43. doi:10.1002/ajh.21046.
- [26]. Levi, M. (2009). Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 7 Suppl 1, 103-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03389.x.

- [27]. Levi, M., Levy, J. H., Andersen, H. F., & Truloff, D. (2010). Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1791-1800.
- [28]. Levy, J. H., Tanaka, K. A., & Dietrich, W. (2008). Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology*, 109(5), 918-26. doi:10.1097/ALN.0b013e3181895bd8.
- [29]. Liumbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., Rossetti, G., & Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. (2009). Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfusion*, 7(4), 325-34. doi:10.2450/2009.0116-09.
- [30]. Lubetsky, A., Hoffman, R., Zimlichman, R., Eldor, A., Zvi, J., Kostenko, V., & Brenner, B. (2004). Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research*, 113(6), 371-8. doi:10.1016/j.thromres.2004.04.004.
- [31]. Maria, H., & Wexler, S. (2008). Guidelines for the management of warfarin reversal. Royal United Hospital Bath.
- [32]. Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diringer, M. N., FAST Trial Investigators. (2008). Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, 358(20), 2127-37. doi:10.1056/NEJMoa0707534.
- [33]. Mayer, S. A., Davis, S. M., Skolnick, B. E., Brun, N. C., Begtrup, K., Broderick, J. P., FAST trial investigators. (2009). Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 40(3), 833-40. doi:10.1161/STROKEAHA.108.524470.

- [34].Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., Murray, G. D., Teasdale, G. M., Hope, D. T., Barer, D. H. (2005). STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): A randomised trial. *Lancet*, 365(9457), 387-97.
- [35].Morgenstern, L. B., Hemphill, J. C., Anderson, C., Becker, K., Broderick, J. P., Connolly, E. S., American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. (2010). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 41(9), 2108-29. doi: 10.1161/STR.0b013e3181ec611b.
- [36].Narayan, R. K., Maas, A. I., Marshall, L. F., Servadei, F., Skolnick, B. E., Tillinger, M. N., & rFVIIa Traumatic ICH Study Group. (2008). Recombinant factor VIIA in traumatic intracerebral hemorrhage: Results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery*, 62(4), 776-86; discussion 786-8. doi:10.1227/01.neu.0000316898.78371.74.
- [37].Pieracci, F. M., Eachempati, S. R., Shou, J., Hydo, L. J., & Barie, P. S. (2007). Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. *The Journal of Trauma*, 63(3), 525-30. doi:10.1097/TA.0b013e31812e5216.
- [38].Roback, J. D., Caldwell, S., Carson, J., Davenport, R., Drew, M. J., Eder, A., American Society of Hematology. (2010). Evidence-Based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50(6), 1227-39. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x.

- [39]. Rosovsky, R. P., & Crowther, M. A. (2008). What is the evidence for the off-label use of recombinant factor viia (rfviiia) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 36-8. doi:10.1182/asheducation-2008.1.36.
- [40]. Rønning, P., Sorteberg, W., Nakstad, P., Russell, D., & Helseth, E. (2008). Aspects of intracerebral hematomas; an update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(6), 347-61. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01023.x.
- [41]. Schick, K. S., Fertmann, J. M., Jauch, K. W., & Hoffmann, J. N. (2009). Prothrombin complex concentrate in surgical patients: Retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care (London, England)*, 13(6), R191. doi:10.1186/cc8186.
- [42]. Schulman, S., Beyth, R. J., Kearon, C., Levine, M. N., & American College of Chest Physicians. (2008). Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 257S-298S. doi:10.1378/chest.08-0674.
- [43]. Siddiq, F., Jalil, A., McDaniel, C., Brock, D. G., Pineda, C. C., Bell, R. D., & Lee, K. (2008). Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*, 8(1), 36-41. doi:10.1007/s12028-007-9011-5.
- [44]. Sjöblom, L., Hårdemark, H. G., Lindgren, A., Norrving, B., Fahlen, M., Samuelsson, M., Wallrup, L. (2001). Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 32(11), 2567-2574. doi:10.1161/hs1101.098523.

- [45]. Spyropoulos, A. C., & Turpie, A. G. (2005). Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(5), 373-9.
- [46]. Stanworth, S. J. (2007). The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 179-86. doi:10.1182/asheducation-2007.1.179.
- [47]. Stanworth, S. J., Grant-Casey, J., Lowe, D., Laffan, M., New, H., Murphy, M. F., & Allard, S. (2011). The use of fresh-frozen plasma in england: High levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion*, 51(1), 62-70. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02798.x.
- [48]. Steiner, T., & Bösel, J. (2010). Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 41(2), 402-9. doi:10.1161/STROKEAHA.109.552919.
- [49]. Steiner, T., Kaste, M., Katse, M., Forsting, M., Mendelow, D., Kwiecinski, H., Hacke, W. (2006). Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: Spontaneous intracerebral haemorrhage. The european stroke initiative writing committee and the writing committee for the EUSI executive committee. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 22(4), 294-316. doi:10.1159/000094831.
- [50]. Steiner, T., Rosand, J., & Diringer, M. (2006). Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: Current practices and unresolved questions. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 37(1), 256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8.
- [51]. Tanaka, K. A., Szlam, F., Dickneite, G., & Levy, J. H. (2008). Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on

- vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thrombosis Research*, 122(1), 117-23. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.002.
- [52]. Vigué, B. (2009). Bench-To-Bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage from theory to practice. *Critical Care (London, England)*, 13(2), 209. doi:10.1186/cc7001.
- [53]. Zubkov, A. Y., Mandrekar, J. N., Claassen, D. O., Manno, E. M., Wijdicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2008). Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Archives of Neurology*, 65(10), 1320. doi: 10.1001/archinte.156.4.409.
- [54]. Dowlatshahi, D., Demchuk, A.M., Flaherty, M.L., Ali, M., Lyden, P.L., Smith, E.E.,(2011). Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 76:1238 – 1244.
- [55]. Kuwashiro, T., Yasaka, M., Itabashi, R., Nakagaki, H., Miyashita, F., Naritomi, H., Minematsu, K., (2011). Effect of Prothrombin Complex Concentrate on Hematoma Enlargement and Clinical Outcome in Patients with Anticoagulant – associated Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Disease*, 31:170 – 176. Doi: 10.1159/000321766.
- [56]. Campbell, S.A., Altman, D.G., (1995). Estimating simple sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *British Medical Journal*, 311:1145 – 8.
- [57]. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19: 604 – 607.
- [58]. Goldhaber, S.Z., (2006). “Bridging” and mechanical heart valves: Perils, promises, and predictions. *Circulation*, 113: 470 – 472. Doi: 10.1161/circulationaha.105.598268.

- [59]. Stead, L., Jain, A., Bellolio, MF., Odufuye, AO., Dhillon, RK., Manivannan, V., Gilmore, RM., Rabinstein, AA., Chandra, R., Serrano, L., Yerragonda, N., Palamari, B., Decker, W. (2010). Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome?. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112, 275 - 281. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.002.
- [60]. Banerjee, A., Lip, G. (2011). Intracerebral Hemorrhage and Warfarin: Perceived Versus Actual Risk. *Stroke*, 42, 2383 - 84. doi:10.1161/STROKEAHA.111.626739.
- [61]. Davis, S.M., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N.C., Diringer, S.A. Mayer, ; K. Begtrup, ; and T. Steiner. (2006). Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66, 1175 – 1181. 10.1212/01.wnl.0000256290.15120.37.

9.1. APÉNDICE # 1

Escala Modificada de Rankin

0. Asintomático
1. Sin incapacidad significativa. Signos y síntomas. Realiza actividades laborales y Sociales.
2. Incapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previa. Atiende sus asuntos sin ayuda
3. Incapacidad moderada. Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas. Necesidad de cuidador al menos 2 veces por semana
4. Incapacidad moderadamente grave. Ayuda para caminar y actividades básicas. Cuidador 1 vez/día
5. Incapacidad grave: encamado, incontinente. Atención constante
6. Muerte

Para aplicar la escala modificada de Rankin por vía telefónica se realizará las siguientes preguntas.^[57]

Para el nivel 0:

El paciente es capaz de reanudar sus actividades sin ningún tipo de síntomas residuales después del ECV.

La pregunta crítica sería: ¿El paciente experimenta cualquier síntoma o discapacidad del ECV?

Las posibles respuestas son A. “sí” La respuesta define al paciente en al menos nivel 1. B. “no” la respuesta negativa lo define como nivel 0.

Para el nivel 1:

El paciente es capaz de reanudar sus tareas habituales, sino que pueden sufrir uno o más síntomas residuales del ECV. Es capaz de ejercer y continuar con sus aficiones, pero ella habla sin ninguna dificultad a pesar de leve debilidad facial inferior derecha.

La pregunta crítica sería: ¿A pesar de los síntomas como debilidad facial leve o entumecimiento localizado, el paciente es capaz de hacer todas las actividades anteriores?

Las posibles respuestas son A. “sí” la respuesta define al paciente en nivel 1. B. “no” la respuesta negativa define al paciente por lo menos en el nivel 2.

Para el nivel 2:

El paciente ya no puede conducir. Él todavía es capaz de cuidar de sus asuntos personales por él mismo, y sigue siendo independiente.

La pregunta crítica sería: ¿El paciente puede permanecer independiente a pesar de los cambios en la capacidad del paciente para participar en actividades de ocio o sociales?

Las posibles respuestas son A. “sí” la respuesta define al paciente en nivel 2. B. “no” la respuesta negativa define al paciente por lo menos en el nivel 3.

Para el nivel 3:

El paciente es capaz de caminar sin la ayuda de otra persona. Su capacidad para manejar las actividades instrumentales de la vida diaria requiere un poco de ayuda.

La pregunta crítica sería: ¿El paciente continua manteniendo la movilidad independiente sin ayuda, pero necesita ayuda para algunas actividades de la vida diaria?

Las posibles respuestas son A. “sí” la respuesta define al paciente en nivel 3. B. “no” la respuesta negativa define al paciente por lo menos en el nivel 4.

Para el nivel 4:

El paciente es capaz de pasar algún tiempo solo, pero necesita un ayudante para manejar tareas comunes y la higiene personal. Un paciente de nivel 4 no puede caminar de forma independiente y no se pueden dejar solos por largos períodos de tiempo.

La pregunta crítica sería: ¿ El paciente necesita asistencia personal para caminar y el paciente puede ser dejado solo por períodos cortos de tiempo?

Las posibles respuestas son A. “si” la respuesta define al paciente en nivel 4. B. “no” la respuesta negativa define al paciente por lo menos en el nivel 5.

Para el nivel 5:

Paciente en el nivel 5 está postrado en cama y requieren cuidados constantes. Requiere una asistencia para atender todas sus necesidades.

La pregunta crítica sería: ¿El paciente tiene discapacidad grave, hasta el punto de estar postrada en cama y/o necesitan atención constante?

La posible respuesta es “si” la respuesta define al paciente en nivel 5.

9.2. APÉNDICE # 2

VER DOCUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS EN EXCEL

9.3. APÉNDICE # 3

VER DOCUMENTO CRONOGRAMA EN EXCEL

9.4. APÉNDICE # 4

**CONSENTIMIENTO INFORMADO E INFORMACION PARA EL
PACIENTE PARA INGRESO A ESTUDIO CLINICO TITULADO:**

**EFECTO DEL MANEJO CON CONCENTRADO DE PROTROMBINA EN
COMPARACIÓN AL PLASMA FRESCO CONGELADO, EN LA HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL SECUNDARIA A WARFARINA.**

GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

Dr. Carlos Hernando Salazar Triviño

Residente Medicina Interna

Universidad de La Sabana

Dr. José Nel Carreño Rodríguez

Neurocirujano Especialista en Cuidado Neurocrítico

Coordinador Unidad de Cuidado Intensivo

Clínica Universidad de La Sabana

Dr. Luis Fernando Giraldo Cadavid, FCCP

Profesor Clínico Principal de Medicina

Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana

Director de Neumología y Terapia Respiratoria

Clínica Universidad de La Sabana

Candidato a PhD en Investigación Médica Aplicada

INTRODUCCIÓN:

El derrame cerebral es una de las complicaciones más temidas con el uso de anticoagulantes orales, no sólo por su mortalidad a corto plazo sino también por su daño neurológico con déficit profundo. El derrame cerebral secundario a anticoagulantes orales es un evento dinámico. Dada la anticoagulación, estos tienden a crecer en las primeras horas aumentando significativamente su volumen, lo cual está estrechamente ligado al pronóstico neurológico, pues es bien sabido que el incremento del tamaño del hematoma se relaciona con un mayor déficit neurológico ulterior. Dentro de las estrategias terapéuticas para el control del sangrado se encuentra tanto el plasma fresco congelado como los concentrados de protrombina. Aunque los segundos son más específicos para la reversión de la anticoagulación oral y hoy en día se consideran como terapéutica de primera línea acorde con varias guías de diferentes asociaciones internacionales (AHA/ASA, EUSI, BCSH, ACCP, ASTH), no hay investigaciones que hayan probado sin lugar a dudas que una opción sea mejor que la otra a largo plazo.

Por esa razón se plantea la necesidad de realizar un estudio de seguimiento a 1 año para evaluar los efectos terapéuticos y reacciones adversas de ambas terapias médicas.

Para la realización de la investigación es necesaria la participación de 114 personas.

Motivo por el cual se le está invitando a participar de manera voluntaria en este estudio de investigación, porque usted o su familiar es una persona que ha presentado una derrame cerebral secundario al uso de anticoagulante de tipo warfarina. Antes de aceptar participar u otorgar su consentimiento para participar en este estudio, por favor lea cuidadosamente la información en este formulario de consentimiento. Si no

comprende algo al leer este formulario de consentimiento o encuentra alguna palabra que no entienda, por favor, pida ayuda a los médicos del grupo de investigación. Puede llevarse una copia de este formulario de consentimiento sin firmar para considerarlo o discutirlo con familiares o amigos antes de tomar su decisión. Recuerde que la decisión debe tomarse antes de 2 horas y media desde el momento en que usted o su familiar sufrió el derrame cerebral. El objetivo de este formulario es proporcionar la información sobre este estudio de investigación y, en caso de que firme, dará su autorización para participar en el estudio. El formulario describe el propósito, los procedimientos, los beneficios, los riesgos, las molestias y precauciones del estudio de investigación. No debe firmar esta forma si tiene alguna pregunta que no haya sido respondida de manera satisfactoria.

El presupuesto para su ejecución es otorgado por fondos de la Universidad de La Sabana y Octapharma para investigación.

Tipo de estudio:

Este es un estudio clínico, en donde usted o su familiar recibirá de acuerdo a lo asignado para usted o su familiar el tratamiento designado de manera aleatoria, igualmente cualquiera de las dos medidas está indicada para la enfermedad en cuestión. Usted o su familiar recibirá todos los medicamentos necesarios para el control de su enfermedad de acuerdo con el criterio de su médico tratante. Los médicos del grupo de investigación tan solo analizarán los resultados de estas terapias.

Objetivo del estudio de investigación:

Se le está pidiendo participar en un estudio de investigación para evaluar la efectividad del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco

congelado en la disminución de la velocidad de crecimiento del derrame cerebral, la velocidad de reducción del INR y el impacto que estas reducciones tengan sobre el déficit neurológico a 1-3-6-12 meses, en pacientes con hemorragia intracraneal asociado al uso de anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

Duración y evaluaciones.

Usted o su familiar participará en un estudio que durará alrededor de 12 meses. Durante este tiempo usted se someterá a una encuesta vía telefónica evaluando su estado funcional en ese momento, después del evento cerebrovascular. Esta encuesta se llama Rankin y comprende de preguntas sencillas para determinar si usted o su familiar puede realizar actividades de su vida diaria y actividades básicas cotidianas, otorgándole un puntaje entre 0 - 6. Esta encuesta se realizará al tercer, sexto y decimosegundo mes después del evento. Igualmente al comunicarse el investigador con usted se tomarán datos médicos correspondientes a sus antecedentes, esto corresponderá a descompensaciones recientes. La realización de la encuesta se demorará menos de 5 Minutos.

Encuestas (cuestionarios) a realizar durante el estudio:

El cuestionario principal para desarrollar la investigación se llama escala de Rankin, en donde se evalúan aspectos importantes en estado funcional, como lo son las actividades básicas cotidianas y las actividades de la vida diaria, el cual podrá ser desarrollado por entrevista del médico.

Exámenes a realizar durante el estudio:

Cuando se diagnostique el hematoma intraparenquimatoso se realizará una tomografía axial computarizada de cráneo a las 24 horas después de la administración de la terapia escogida por el médico tratante y se hará seguimiento de pruebas de

coagulación para determinar la corrección de la sobreanticoagulación. Estas son medidas usuales que se siguen en todos los pacientes con derrames cerebrales y no implican medidas extraordinarias dependientes del estudio de investigación. Igualmente se realizarán paraclínicos que no serán necesarios para el protocolo pero si para el seguimiento convencional del paciente en cuidado intensivo.

Características de la población de estudio.

Todo paciente mayor de 18 años, que se encuentre anticoagulado con warfarina, que haya presentado un hematoma cerebral (derrame cerebral), de menos de 24 horas de evolución y con escala de Glasgow mayor de 4, a estos pacientes se le administrará cualquiera de las dos terapias como lo es el plasma fresco congelado o el concentrado de protrombina, esta decisión es tomada por el médico tratante de ese turno. Se hará seguimiento con estudios imagenológicos, de coagulación al inicio del estudio y posteriormente se realizará la escala de Rankin por vía telefónica al 1, 3, 6 y 12 mes del evento.

Decisión de participar:

Si usted decide participar en el estudio, deberá seguir las instrucciones del personal del estudio en lo que respecta a todas las visitas. El médico del estudio podrá pedirle que abandone el estudio si considera que usted no coopera o sigue las instrucciones, o que no conviene a sus intereses seguir en el estudio. También debe decirle a su médico del estudio si ha participado en otro estudio de investigación.

Desarrollo del estudio:

Si su médico del estudio determina que si usted cumple con los requisitos y usted acepta participar en el estudio se le solicitara realizar lo proyectado en las encuestas

telefónicas. De ser así, se le solicitará que firme y feche este formulario de consentimiento, y, antes de que se le realice cualquier prueba o procedimiento.

Posibles riesgos y efectos adversos:

Los riesgos tendrán que ver con la terapia administrada por el médico tratante más no por el proyecto de investigación, este solo puede generar inconformidad por la llamada y las diferentes preguntas que se le van a realizar por vía telefónica.

Beneficios potenciales:

No recibirá beneficio económico alguno por participar en el estudio. El beneficio potencial son los resultados que arroja el estudio para nuevos estudios clínicos y generar cambios en los protocolos terapéuticos a nivel mundial si llegara a demostrarse la hipótesis.

Costos:

No se le pagará por su participación.

El financiamiento del estudio será por parte de la Universidad de La Sabana y del laboratorio farmacéutico Octapharma. Si llegara a presentar una reacción adversa al medicamento el paciente será protegido por una póliza, la cual se hará carga con las reacciones asociadas únicamente a la terapia asignada (plasma fresco congelado o concentrado de protrombina), además no tendrá de costear el familiar por algún otro insumo, medicamento, entre otros.

Derechos legales:

Al firmar el presente formulario de consentimiento no perderá sus derechos legales como paciente de investigación.

Preguntas:

Este estudio se realizará bajo la supervisión de los Doctores Carlos Salazar, Jose Nel Carreño y Luis Fernando Giraldo, si tiene cualquier pregunta acerca de su participación en esta investigación por favor comuníquese con:

Dr. Carlos Salazar. Celular: 311-2469079.

Si tiene cualquier duda sobre sus derechos como paciente del estudio, puede comunicarse con:

Comité de ética en investigación – Universidad de La Sabana.

Presidente: Gilberto Gamboa Bernal, que es perteneciente al comité que revisó esta investigación para proteger los derechos y la seguridad de los sujetos que participarán en el estudio y garantizar que el estudio se realiza de manera ética.

Participación y/o abandono voluntario del estudio:

Su decisión de participar en este estudio debe ser totalmente voluntaria. No perderá beneficio alguno al que tuviera derecho si decide no ingresar o abandonar el estudio en cualquier momento. Usted puede retirar su consentimiento y abandonar el estudio en cualquier momento. Igualmente el investigador principal puede tomar la decisión de retirarlo si no llegará a cumplir con las medidas propuestas.

Si decide retirarse del estudio, deberá notificarlo a su médico del estudio de inmediato.

No debe participar en ningún otro estudio médico mientras participe activamente en este estudio.

Confidencialidad y autorización para usar y divulgar información médica personal:

Al colaborar para estudiar el efecto del manejo con concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado, en la hemorragia intracerebral secundaria a warfarina; el médico del estudio necesitará utilizar su información médica personal. Su información médica personal podría usarse para identificarlo pues incluye datos tales como cédula, fecha de nacimiento, fechas y resultados de las pruebas y procedimientos a los que se haya sometido. Además, puede incluir toda la información en su registro médico así como la información obtenida en el estudio. Al firmar este formulario de consentimiento, usted otorga su consentimiento para que el médico del estudio haga uso de su información médica personal para llevar a cabo este estudio.

Su información también puede compartirse con el comité institucional para el estudio y se utilizará el número de cédula como codificador.

Por ningún motivo se le identificará por su nombre en los informes que se publiquen en el estudio, ni en otras publicaciones ni presentaciones científicas. Usted podrá cancelar esta autorización en cualquier momento enviando una notificación por escrito al correo electrónico médico del estudio en el siguiente dirección: chsalazart@gmail.com.

Si no firma este documento y otorga esta autorización no podrá participar en el estudio. Si cancela esta autorización en el futuro ya no podrá participar en el estudio, esta autorización no tiene fecha de vencimiento.

Consentimiento para participar:

He leído la información anterior y he tenido la oportunidad de hacer preguntas para ayudarme a comprender en qué consiste mi participación en el estudio. Otorgo de manera voluntaria mi consentimiento para participar en el estudio y entiendo que

puede cambiar de parecer en cualquier momento. Me comprometo a comunicar a mi médico de rutina sobre la participación en el estudio.

La información obtenida durante este estudio se empleará para saber más acerca del efecto del manejo con concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado, en el tratamiento del derrame cerebral secundario al uso de anticoagulantes orales tipo Warfarina, y el impacto del déficit neurológico y servirá para generar mayor conocimiento para el manejo de estas alteraciones en un futuro.

Al asentar mi firma en el presente documento reconozco que se me ha explicado de manera clara en que consiste el estudio y los procedimientos del mismo. Al firmar este formulario, no renuncio a ninguno de mis derechos legales que tengo como participante de un estudio de investigación.

Paciente.

(El paciente debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra).

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

Persona que obtiene el consentimiento.

(La persona debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra).

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

Testigo 1.

(El testigo debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

El abajo firmante certifica que presencio el acto de discusión y obtención del consentimiento y que a su leal saber y entender el paciente participante en este estudio recibió una explicación completa y detallada y comprende claramente su naturaleza, riesgos y beneficios de participar en este estudio de investigación.

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

Dirección y número telefónico del testigo.

Relación con el paciente.

Testigo 2.

(El testigo debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

El abajo firmante certifica que presencio el acto de discusión y obtención del consentimiento y que a su leal saber y entender el paciente participante en este

estudio recibió una explicación completa y detallada y comprende claramente su naturaleza, riesgos y beneficios de participar en este estudio de investigación.

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

Dirección y número telefónico del testigo.

Relación con el paciente.

Consentimiento para NO participar en el estudio:

He leído la información anterior y he tenido la oportunidad de hacer preguntas para ayudarme a comprender en que consiste mi participación, o la participación de mi familiar, en el estudio. NO otorgo de manera voluntaria mi consentimiento para participar en el estudio. E Sido informado que este desistimiento no implica que se me niegue ningún tratamiento ni atención que mi medico tratante o sus colaboradores, consideren pertinente, incluyendo la aplicación de plasma y(o concentrado de complejo protrombínico, si fuese necesario. Se me ofrecerán todos los tratamientos e intervenciones necesarias.

Paciente.

(El paciente debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra).

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

Persona que obtiene el consentimiento.

(La persona debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra).

Nombre impreso.

Firma

Fecha de la firma

UNIVERSIDAD DE LA SABANA
INSTITUTO DE POSTGRADOS- FORUM
RESUMEN ANALÍTICO DE INVESTIGACIÓN (R.A.I)

ORIENTACIONES PARA SU ELABORACIÓN:

El Resumen Analítico de Investigación (RAI) debe ser elaborado en Excel según el siguiente formato registrando la información exigida de acuerdo la descripción de cada variable. Debe ser revisado por el asesor(a) del proyecto. EL RAI se presenta (quema) en el mismo CD-Room del proyecto.

No.	VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
1	NOMBRE DEL POSTGRADO	Medicina Interna
2	TÍTULO DEL PROYECTO	Efecto del manejo con CONcentRado de protrombina en comparación al Plasma fresco congelado, en la hemorragia Intracerebral asociada a warfarina. Ensayo Clínico Aleatorizado; Estudio sCORPIO”
3	AUTOR(es)	Carlos Hernando Salazar Triviño
4	AÑO Y MES	Noviembre del 2012
5	NOMBRE DEL ASESOR(a)	Carreño Rodriguez Jose Nel; Giraldo Cadavid Luis Fernando
6	DESCRIPCIÓN O ABSTRACT	<p>Resumen: El ECV hemorrágico es una de las catástrofes más temidas con el uso de anticoagulantes orales, no solo por su mortalidad a corto plazo; estos tienden a crecer en las primeras horas aumentando significativamente su volumen, lo cual está estrechamente ligado al pronóstico neurológico. Por esa razón se plantea la necesidad de realizar un estudio clínico aleatorizado, para definir si el uso de PCC's disminuye el tiempo de normalización del INR y la tasa de crecimiento del hematoma en pacientes con ECV hemorrágico asociado a anticoagulantes orales de tipo warfarina comparado con plasma fresco congelado y si a un año existe alguna diferencia en el estado neurológico de los pacientes de ambos grupos, medido a través de la escala mRankin.</p> <p>Abstract: The hemorrhagic stroke is one of the most feared disasters with the use of oral anticoagulants, not only for its short-term mortality, they tend to grow in the early hours significantly increasing its volume, which is closely linked to neurological outcome. For that reason there is a need to make a randomized trial to determine whether the use of PCC's decreases the time of normalization of INR and the growth rate of hematoma in patients with hemorrhagic stroke associated with oral anticoagulants type warfarin compared with plasma fresh frozen and if there is any difference in the neurological status of patients in both groups, as measured by the scale mRankin.</p>
7	PALABRAS CLAVES	Plasma fresco congelado, concentrado de protrombina, estudio sCORPIO, warfarina, hemorragia intracerebral
8	SECTOR ECONÓMICO AL QUE PERTENECE EL PROYECTO	Industria
9	TIPO DE ESTUDIO	Ensayo Clínico Aleatorizado
10	OBJETIVO GENERAL	Comparar el efecto del concentrado de protrombina vs el plasma fresco congelado en el impacto sobre el déficit neurológico a 30 días, 3, 6 y 12 meses, en pacientes con hemorragia intracraneal asociado al uso de anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

11	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar el beneficio del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en el crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas tras el ictus hemorrágico. 2. Establecer la eficacia del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en revertir el INR. 3. Determinar el beneficio del concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado sobre la funcionalidad del paciente a corto, mediano y largo plazo, medida a través de la escala modificada de Rankin. 4. Describir las complicaciones secundarias a la administración del concentrado de protrombina y de la terapia control tanto a corto, mediano y largo plazo.
12	RESUMEN GENERAL	<p>La anticoagulación oral es una medida terapéutica que ha demostrado su efectividad en el control de eventos tromboembólicos en pacientes de alto riesgo, por lo que son medicamentos muy utilizados a nivel mundial. Sin embargo, en el momento no existe un consenso sobre la mejor medida terapéutica a largo plazo, para tratar una de sus más desastrosas complicaciones como lo es la hemorragia intracraneal. Es por esta razón, que con el presente estudio se pretende hacer un seguimiento a pacientes que han tenido dicha complicación, evaluando a corto, mediano y largo plazo el impacto de concentrado de protrombina en comparación al plasma fresco congelado en el volumen del hematoma, el tiempo de normalización del INR y el estado funcional, para así establecer cual medida terapéutica tiene efecto beneficioso sobre el paciente. Actualmente, el plasma fresco congelado requiere mayor volumen de infusión y se demora mayor tiempo en el revertir el INR, Se ha visto que con el concentrado de protrombina requiere menor volumen de infusión y a los 15 minutos se corrige el INR; se considera que dado a estas dos razones, los pacientes van a presentar menos eventos adversos secundario a lo administrado y va a evitar un mayor daño por corrección rápida del tiempo de la coagulación, haciendo esta una medida más segura. Igualmente al administrar el concentrado de protrombina va a corregir con mayor rapidez el estado de hipocoagulabilidad en comparación con otras medidas terapéuticas, disminuyendo en menos tiempo el valor del INR, logrando disminuir la progresión del volumen del hematoma intraparenquimatoso; por lo anterior se decide realizar este estudio para aseverar esta hipótesis. Por otra parte, la administración del plasma fresco congelado conlleva a tener mayor riesgo de presentar reacciones adversas como lo son la anafilaxia, el TRALI (transfusión – related acute lung injury), TACO (transfusion associated circulatory overload), las infecciones virales, entre otras, llevando a prolongar la estadía intrahospitalaria sobre todo en la unidad de cuidado intensivo y aumentando la probabilidad de muerte del paciente; dado a esto se desea administrar una medida farmacológica más segura y eficaz como lo es el concentrado de protrombina. Además, que los pacientes que requieren la anticoagulación con medicamentos de tipo cumarínico es bastante extensa, dado a la frecuencia de las enfermedades que requieren esta intervención terapéutica para evitar los eventos cardioembólicos; aunque la posibilidad que presenten el sangrado intraparenquimatoso es menor al 1%, pero cuando se presenta es de tan alto impacto social, se decide realizar un estudio, que evalúe cual de los dos tratamientos que presentan la misma recomendación internacional, tiene mayor impacto neurológico a largo plazo. Finalmente, se desea demostrar, que la mejor medida terapéutica para lograr un mejor estado funcional neurológico después del evento, a 12 meses, en pacientes que hallan presentado hemorragia intraparenquimatosa cerebral, es el concentrado de protrombina.</p>
13	CONCLUSIONES.	No aplica

-
- [1]. Adeoye, O., Woo, D., Haverbusch, M., Tao, H., Sekar, P., Moomaw, C. J., Flaherty, M. L. (2008). Eligibility for the surgical trial in intracerebral hemorrhage II study in a population-based cohort. *Neurocritical Care*, 9(2), 237-41. doi:10.1007/s12028-007-9045-8. [2]. Aguilar, M. I., Hart, R. G., Kase, C. S., Freeman, W. D., Hoeben, B. J., García, R. C., Yasaka, M. (2007). Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: Literature review and expert opinion. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 82(1), 82-92. [3]. Aiyagari, V. (2009). Correction of coagulopathy secondary to oral and parenteral anticoagulants. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009;15(3). [4]. Aiyagari, V., & Testai, F. D. (2009). Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 15(2), 87-92. doi:10.1097/MCC.0b013e3283269e4d. [5]. Anderson, C. S. (2009). Medical management of acute intracerebral hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*, 15(2), 93-8. doi:10.1097/MCC.0b013e328325d12c. [6]. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G., & American College of Chest Physicians. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 160S-198S. doi:10.1378/chest.08-0670. [7]. Baglin, T. P., Keeling, D. M., Watson, H. G., & British Committee for Standards in Haematology. (2006). Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): Third edition--2005 update. *British Journal of Haematology*, 132(3), 277-85. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05856.x.56 [8]. Baker, R. I., Coughlin, P. B., Gallus, A. S., Harper, P. L., Salem, H. H., Wood, E. M., & Warfarin Reversal Consensus Group. (2004). Warfarin reversal: Consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *The Medical Journal of Australia*, 181(9), 492-7. [9]. Bechtel, B. F., Nunez, T. C., Lyon, J. A., Cotton, B. A., & Barrett, T. W. (2011). Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: A structured literature review. *International Journal of Emergency Medicine*, 4(1), 40. doi:10.1186/1865-1380-4-40. [10]. Broderick, J., Connolly, S., Feldmann, E., Hanley, D., Kase, C., Krieger, D., Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. (2007). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 38(6), 2001-23. doi:10.1161/STROKEAHA.107.183689 [11]. Cartmill, M., Dolan, G., Byrne, J. L., & Byrne, P. O. (2000). Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *British Journal of Neurosurgery*, 14(5), 458-61. [12]. Cohen, D. B., Rinker, C., & Wilberger, J. E. (2006). Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *The Journal of Trauma*, 60(3), 553-7. doi: 10.1097/01.ta.0000196542.54344.05. [13]. Demeyere, R., Gillardin, S., Arnout, J., & Strengers, P. F. (2010). 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*, 99(3), 251-60. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01339.x. [14]. Douketis, J. D., Berger, P. B., Dunn, A. S., Jaffer, A. K., Spyropoulos, A. C., Becker, R. C., American College of Chest Physicians. (2008). The perioperative management of antithrombotic therapy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 299S-339S. doi:10.1378/chest.08-0675. [15]. Dusel, C. H., Grundmann, C., Eich, S., Seitz, R., & König, H. (2004). Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 15(5), 405-11. [16]. Elliott, J. & Smith, M. (2010). The acute management of intracerebral hemorrhage: A clinical review. *Anesthesia and*

- U., & Smith, W. (2010). The acute management of intracerebral hemorrhage. *Chemical Review: Anesthesia and Analgesia*, 110(5), 1419-27. doi:10.1213/ANE.0b013e3181d568c8. [17].Flaherty, M. L., Tao, H., Haverbusch, M., Sekar, P., Kleindorfer, D., Kissela, B., Woo, D. (2008). Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*, 71(14), 1084-9. doi:10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27. [18].Foerch, C., Arai, K., Van Cott, E. M., van Leyen, K., & Lo, E. H. (2009). Rapid reversal of anticoagulation reduces hemorrhage volume in a mouse model of warfarin associated intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29(5), 1015-21. doi:10.1038/jcbfm.2009.27.
- [19].Fric-Shamji, E. C., Shamji, M. F., Cole, J., & Benoit, B. G. (2008). Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage. *Canadian Family Physician*, 54(8), 1138.
- [20].Goldstein, J. N., Rosand, J., & Schwamm, L. H. (2008). Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*, 9(2), 277-83. doi:10.1007/s12028-008-9049-z. [21].Grobler, C., Callum, J., & McCluskey, S. A. (2010). Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 57(5), 458-67. doi:10.1007/s12630-009-9250-3.
- [22].Huttner, H. B., Schellinger, P. D., Hartmann, M., Köhrmann, M., Juettler, E., Wikner, J., Steiner, T. (2006). 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; A Journal of Cerebral Circulation*, 37(6), 1465-70. doi: 10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6.
- [23].Kirkman, M. A., Mahattanakul, W., Gregson, B. A., & Mendelow, A. D. (2008). The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in newcastle. *British Journal of Neurosurgery*, 22(6), 739-46; discussion 747. doi: 10.1080/02688690802346091.
- [24].Kraai, E. P., Lopes, R. D., Alexander, J. H., & Garcia, D. (2009). Perioperative management of anticoagulation: Guidelines translated for the clinician. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 28(1), 16-22. doi: 10.1007/s11239-009-0313-7.
- [25].Leissinger, C. A., Blatt, P. M., Hoots, W. K., & Ewenstein, B. (2008). Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *American Journal of Hematology*, 83(2), 137-43. doi:10.1002/ajh.21046. [26].Levi, M. (2009). Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 7 Suppl 1, 103-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03389.x.
- [27].Levi, M., Levy, J. H., Andersen, H. F., & Truloff, D. (2010). Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1791-1800. [28].Levy, J. H., Tanaka, K. A., & Dietrich, W. (2008). Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology*, 109(5), 918-26. doi:10.1097/ALN.0b013e3181895bd8. [29].Liumbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., Rossetti, G., & Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. (2009). Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfusion*, 7(4), 325-34. doi:10.2450/2009.0116-09. [30].Lubetsky, A., Hoffman, R., Zimlichman, R., Eldor, A., Zvi, J., Kostenko, V., & Brenner, B. (2004). Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research*, 113(6), 371-8. doi:10.1016/j.thromres.2004.04.004. [31].Maria, H., & Wexler, S. (2008). Guidelines for the management of

warfarin reversal. Royal United Hospital Bath.

14 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- [32].Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diring, M. N., FAST Trial Investigators. (2008). Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, 358(20), 2127-37. doi:10.1056/NEJMoa0707534. [33].Mayer, S. A., Davis, S. M., Skolnick, B. E., Brun, N. C., Begtrup, K., Broderick, J. P., FAST trial investigators. (2009). Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 40(3), 833-40. doi:10.1161/STROKEAHA.108.524470.
- [34].Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., Murray, G. D., Teasdale, G. M., Hope, D. T., Barer, D. H. (2005). STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): A randomised trial. *Lancet*, 365(9457), 387-97.
- [35].Morgenstern, L. B., Hemphill, J. C., Anderson, C., Becker, K., Broderick, J. P., Connolly, E. S., American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. (2010). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 41(9), 2108-29. doi: 10.1161/STR.0b013e3181ec611b.
- [36].Narayan, R. K., Maas, A. I., Marshall, L. F., Servadei, F., Skolnick, B. E., Tillinger, M. N., & rFVIIa Traumatic ICH Study Group. (2008). Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: Results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery*, 62(4), 776-86; discussion 786-8. doi:10.1227/01.neu.0000316898.78371.74.
- [37].Pieracci, F. M., Eachempati, S. R., Shou, J., Hydo, L. J., & Barie, P. S. (2007). Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. *The Journal of Trauma*, 63(3), 525-30. doi:10.1097/TA.0b013e31812e5216. [38].Roback, J. D., Caldwell, S., Carson, J., Davenport, R., Drew, M. J., Eder, A., American Society of Hematology. (2010). Evidence-Based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50(6), 1227-39. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x.
- [39]. Rosovsky, R. P., & Crowther, M. A. (2008). What is the evidence for the offlabel use of recombinant factor viia (rfviiia) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 36-8. doi:10.1182/asheducation-2008.1.36. [40]. Rønning, P., Sorteberg, W., Nakstad, P., Russell, D., & Helseth, E. (2008). Aspects of intracerebral hematomas; an update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(6), 347-61. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01023.x. [41].Schick, K. S., Fertmann, J. M., Jauch, K. W., & Hoffmann, J. N. (2009). Prothrombin complex concentrate in surgical patients: Retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care (London, England)*, 13(6), R191. doi:10.1186/cc8186.
- [42].Schulman, S., Beyth, R. J., Kearon, C., Levine, M. N., & American College of Chest Physicians. (2008). Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 257S-298S. doi:10.1378/chest.08-0674. [43].Siddiq, F., Jalil, A., McDaniel, C., Brock, D. G., Pineda, C. C., Bell, R. D., & Lee, K. (2008). Effectiveness of factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*, 8(1), 36-41. doi:10.1007/s12028-007-9011-5.
- [44].Sjöblom, L., Hårdemark, H. G., Lindgren, A., Norrving, B., Fahlen, M., Samuelsson, M., Wallrup, L. (2001). Management and prognostic features of

- intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 32(11), 2567-2574. doi:10.1161/hs1101.098523. [45].Spyropoulos, A. C., & Turpie, A. G. (2005). Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(5), 373-9. [46].Stanworth, S. J. (2007). The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 179-86. doi:10.1182/asheducation-2007.1.179. [47].Stanworth, S. J., Grant-Casey, J., Lowe, D., Laffan, M., New, H., Murphy, M. F., & Allard, S. (2011). The use of fresh-frozen plasma in england: High levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion*, 51(1), 62-70. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02798.x.
- [48].Steiner, T., & Bösel, J. (2010). Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 41(2), 402-9. doi:10.1161/STROKEAHA.109.552919. [49].Steiner, T., Kaste, M., Katse, M., Forsting, M., Mendelow, D., Kwicinski, H., Hacke, W. (2006). Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: Spontaneous intracerebral haemorrhage. The European stroke initiative writing committee and the writing committee for the EUSI executive committee. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 22(4), 294-316. doi:10.1159/000094831. [50].Steiner, T., Rosand, J., & Diringer, M. (2006). Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: Current practices and unresolved questions. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation*, 37(1), 256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8. [51].Tanaka, K. A., Szlam, F., Dickneite, G., & Levy, J. H. (2008). Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thrombosis Research*, 122(1), 117-23. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.002. [52].Vigué, B. (2009). Bench-To-Bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage from theory to practice. *Critical Care (London, England)*, 13(2), 209. doi:10.1186/cc7001. [53].Zubkov, A. Y., Mandrekar, J. N., Claassen, D. O., Manno, E. M., Wijidicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2008). Predictors of outcome in warfarin related intracerebral hemorrhage. *Archives of Neurology*, 65(10), 1320. doi: 10.1001/archinte.156.4.409. [54].Dowlatshahi, D., Demchuk, A.M., Flaherty, M.L., Ali, M., Lyden, P.L., Smith, E.E.,(2011). Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 76:1238 – 1244. [55].Kuwashiro, T., Yasaka, M., Itabashi, R., Nakagaki, H., Miyashita, F., Naritomi, H., Minematsu, K., (2011). Effect of Prothrombin Complex Concentrate on Hematoma Enlargement and Clinical Outcome in Patients with Anticoagulant – associated Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Disease*, 31:170 – 176. Doi: 10.1159/000321766.
- [56].Campbell, S.A., Altman, D.G., (1995). Estimating simple sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *British Medical Journal*, 311:1145 – 8. [57].Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19: 604 – 607. [58].Goldhaber, S.Z., (2006). “Bridging” and mechanical heart valves: Perils, promises, and predictions. *Circulation*, 113: 470 – 472. Doi: 10.1161/ circulationaha.105.598268. [59].Stead, L., Jain, A., Bellolio, MF., Odufuye, AO., Dhillon, RK., Manivannan, V., Gilmore, RM., Rabinstein, AA., Chandra, R., Serrano, L., Yerragonda, N., Palamari, B., Decker, W. (2010). Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome?. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112, 275 - 281. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.002. [60].Banerjee, A., Lip, G. (2011). Intracerebral Hemorrhage and Warfarin: Perceived Versus Actual Risk. *Stroke*, 42, 2382 – 84.

Hemorrhage and mortality: perceived versus actual risk. *Stroke*, 42, 2000 - 04.

doi:10.1161/STROKEAHA.111.626739. [61]. Davis, S.M., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N.C., Diringer, S.A. Mayer, ; K. Begtrup, ; and T. Steiner. (2006). Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66, 1175 – 1181. 10.1212/01.wnl.0000256290.15120.37.