

## Seguridad y eficacia de un concentrado de complejo protrombínico en pacientes con coagulopatía y hemorragia

### *Safety and efficacy of a prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy and hemorrhage*

N. Martínez-Calle<sup>1</sup>, M. Marcos-Jubilar<sup>2</sup>, A. Alfonso<sup>1</sup>, M. Hernández<sup>1</sup>, F. Hidalgo<sup>3</sup>, R. Lecumberri<sup>1</sup>, J.A. Páramo<sup>1,2</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Los concentrados de factores del complejo protrombínico (CCP) están indicados para reversión del efecto de antagonistas de vitamina K (AVK). Recientemente se han utilizado en el manejo de la coagulopatía de la hemorragia masiva. El objetivo del presente trabajo es evaluar la seguridad y eficacia del CCP en dos situaciones clínicas, para reversión de AVK y manejo integral de la hemorragia masiva.

**Material y métodos.** Revisión retrospectiva de los casos tratados con CCP entre enero de 2010 y febrero de 2013 en un único centro universitario. El objetivo primario fue la seguridad de administración del CCP en cuanto a reacciones inmediatas y episodios trombóticos. El objetivo secundario fue la eficacia, en 2 grupos: 1) Reversión de AVK y 2) Corrección de coagulopatía en hemorragia masiva.

**Resultados.** El análisis de seguridad incluyó 31 pacientes (22 varones), edad mediana 61 años (rango 30-86). No se registraron reacciones adversas durante la infusión y solo se observó un evento trombótico.

La eficacia en la reversión de AVK fue del 100% (6/6 pacientes), alcanzando normalización del INR en todos los pacientes. En hemorragia masiva, la supervivencia a las 24 horas fue 64% (16/25). Se requirieron procedimientos invasivos adicionales en 28% de los pacientes (7/25). El uso de CCP se asoció a cese de hemorragia en 44% de los pacientes (11/25), que correlacionó positivamente con la supervivencia ( $p=0,01$ ).

**Conclusión.** El uso de CCP es una alternativa segura y eficaz, para la reversión urgente del efecto de AVK, así como para el control de sangrado en situación de hemorragia masiva.

**Palabras clave.** Concentrado de complejo protrombínico. Hemorragia masiva. Reversión anticoagulantes orales. Trombosis. Seguridad.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2014; 37 (3): 363-369*

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
2. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona
3. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Recepción: 25 de abril de 2014

Aceptación provisional: 30 de junio de 2014

Aceptación definitiva: 4 de septiembre de 2014

#### ABSTRACT

**Background.** Prothrombin complex concentrates (PCC) are approved for urgent reversal of vitamin K antagonists (VKA). Recently, PCC have been used in the management of massive bleeding-associated coagulopathy. The present work evaluates safety and efficacy of PCC in a case series of both VKA reversal and massive bleeding.

**Methods.** Retrospective review of cases treated with CCP (January 2010 to February 2013). Safety endpoints were infusion reactions and incidence of thromboembolic events. Efficacy endpoints were: 1) VKA reversal efficacy and 2) Massive bleeding coagulopathy reversal and 24h mortality.

**Results.** Thirty-one patients were included (22 male), median age 61 years (range 30-86). No infusion reactions were detected, and only 1 thrombotic episode was observed.

VKA reversal was effective in 100% of patients (6/6), all of them with complete reversal of INR value. In massive bleeding, 24-hour survival was 64% (16/25). Invasive hemostatic procedures were required in 28% of patients (7/25). CCP use was correlated with bleeding control in 44% of cases (11/25), and also significantly associated with survival ( $p=0.01$ ).

**Conclusion.** CCP are safe and effective for the novel indication of adjuvant treatment in massive bleeding patients, as well as for traditional urgent reversal of VKA.

**Key words.** Prothrombin complex concentrates. Massive hemorrhage. Oral anticoagulant reversal. Safety. Thrombosis.

#### Correspondencia:

José Antonio Páramo  
Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Clínica Universidad de Navarra  
Av. Pío XII, 36  
31008 Pamplona, España.  
Email: japaramo@unav.es

## INTRODUCCIÓN

Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) son preparados altamente purificados de factores de coagulación derivados de plasma humano, que contienen factores vitamina K –dependientes (II, VII, IX y X)– y factores anticoagulantes como las proteínas C, S y Z<sup>1-3</sup>. Los CCP disponibles en el mercado varían según el número de factores (3 o 4 factores, incluyendo o no factor VIIa). La agencia reguladora americana (FDA) ha aprobado únicamente aquellos con 3 factores mientras que la europea (EMA) aprobó los CCP con cuatro factores.

Los CCP están indicados para la reversión urgente del déficit de factores de coagulación secundario al tratamiento con anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K (AVK), en situaciones de sangrado y/o profilaxis perioperatoria<sup>1</sup>. Además, los CCP están indicados para el tratamiento de las deficiencias congénitas de factores de coagulación<sup>2</sup>. Los CCP ofrecen una alternativa a los hemoderivados, aportando factores de coagulación con un volumen menor que el plasma fresco congelado, menor riesgo biológico y con una latencia menor de efecto, dada su alta concentración de factores. El uso de los CCP está aumentando fuera de indicación clínica en el manejo de la coagulopatía de la hemorragia grave<sup>3,4</sup>. Se ha demostrado beneficio del uso de CCP en sangrado masivo, en comparación con otras estrategias que involucran el uso de hemoderivados y otros agentes prohemostáticos, como el factor VIIa recombinante<sup>5</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar la experiencia de un centro en el uso de un CCP de segunda generación (Octaplex®), con respecto a la seguridad y eficacia, tanto en su indicación aprobada, como fuera de ficha técnica para el manejo complementario de la hemorragia masiva.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, incluyendo los pacientes tratados con CCP en el período comprendido entre enero de 2010 y febrero de 2013 en la Clínica Universidad de Navarra.

Se reclutaron un total de 31 pacientes que recibieron CCP tanto para el tratamiento complementario de la hemorragia masiva, como para la corrección urgente de coagulopatía asociada al tratamiento con AVK. Se excluyeron pacientes con deficiencias congénitas de factores de coagulación, inhibidores conocidos contra factores de coagulación, menores de 18 años, mujeres embarazadas y pacientes con historia de alergia a hemoderivados/crioprecipitados.

Todos los sujetos a los que se administró CCP fuera de su indicación aprobada firmaron consentimiento informado de transfusión sanguínea en el que está incluido el uso probable de CCP en caso de sangrado masivo con riesgo vital. El uso de CCP fuera de ficha técnica fue aprobado por el comité de ética de la institución y se ha realizado de acuerdo con la legislación vigente para uso de fármacos en dicha situación (RD 1015/2009). Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

EL CCP utilizado en el presente trabajo fue Octaplex®. Se trata de un CCP de segunda generación (4 factores), que optimiza el proceso inactivación viral utilizando la combinación de nanofiltración y tratamiento con solvente/detergente, y que incluye proteínas anticoagulantes naturales (proteínas C y S) para proporcionar un balance hemostático adecuado<sup>6,7</sup>. Cada ml de Octaplex® contiene factor II (11-38 UI), factor VII (9-24 UI), factor IX (20-30 UI) y factor X (18-30 UI).

La dosis de CCP administrada para hemorragia masiva osciló entre 20 y 50 UI/kg de factor VII a criterio del hematólogo. Para la corrección de AVK se utilizó la tabla de dosis disponible en la ficha técnica del producto en función en INR de partida (Tabla 1) y/o la siguiente fórmula<sup>8</sup>:

$$\text{L. Protrombina (TP) deseado(\%)} - \text{TP basal(\%)} \times \text{peso corporal (kg)} = \text{UI Octaplex } \textcircled{\text{R}}$$

**Tabla 1.** Dosis calculada de Octaplex® según la ficha técnica

	INR basal			
	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
<b>Dosis CCP (ml/kg peso)</b>	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9
<b>Equivalencia (UI/kg peso)</b>	22,5 – 32,5	32,5 – 40	40 – 47,5	> 47,5

CCP: Concentrado de complejo protrombínico.

Fuente: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66447/FT\\_66447.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66447/FT_66447.pdf)

Se reconstituyó cada vial de 500 UI de Octaplex® en 20 ml de solución de inyección y se administró en bolus endovenoso de 20 minutos, de acuerdo con la ficha técnica del producto.

Las pruebas de coagulación de control se realizaron antes y a los 20-30 minutos de finalizada la infusión. Se recolectaron las muestras en tubos citratados en proporción 9/1 (Becton Dickinson), y se centrifugaron a 1.500 g durante 15 minutos para obtener el plasma pobre en plaquetas. Se procedió a la determinación del tiempo de protrombina y el Índice Normalizado Internacional (INR) (Thromborel-S®) en el autoanalizador BCS® (Siemens). Todas las determinaciones se realizaron en la primera hora tras la extracción de la muestra.

Para el objetivo de seguridad se valoró la incidencia de reacciones alérgicas/anafilácticas durante la infusión del medicamento, así como de eventos tromboembólicos relacionados con la administración del fármaco, ambos medidos mediante exploración física completa durante el tiempo de seguimiento (7 días).

Los objetivos de eficacia se analizaron de forma independiente en función de la indicación. En el caso de reversión de AVK, se realizó una determinación basal de INR máximo 1 hora antes de la administración de CCP (INR basal) y otra determinación dentro de las 2 horas siguientes a la administración del fármaco (INR final). La eficacia se midió en función del porcentaje de pacientes en los que se observó reducción de los valores de INR, calificando la respuesta en total (INR final <1,5) o parcial

(INR final superior a 1,5). Adicionalmente se obtuvo el valor del  $\Delta$  INR, antes y después de la administración de CCP (INR basal – INR final).

En el caso de los pacientes en los que se utilizó el CCP como tratamiento para la hemorragia masiva los objetivos fueron el porcentaje de pacientes con cese de la hemorragia dentro de las siguientes 24 horas, y la necesidad de procedimientos invasivos adicionales (quirúrgicos o endovasculares) para el control del sangrado. Como objetivo complementario se incluyó la mortalidad secundaria al sangrado a las 24 horas.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba exacta de Fisher, con el test de Newcombe para la diferencia de proporciones y coeficiente de correlación rho de Spearman mediante el programa SPSS® 15,0.

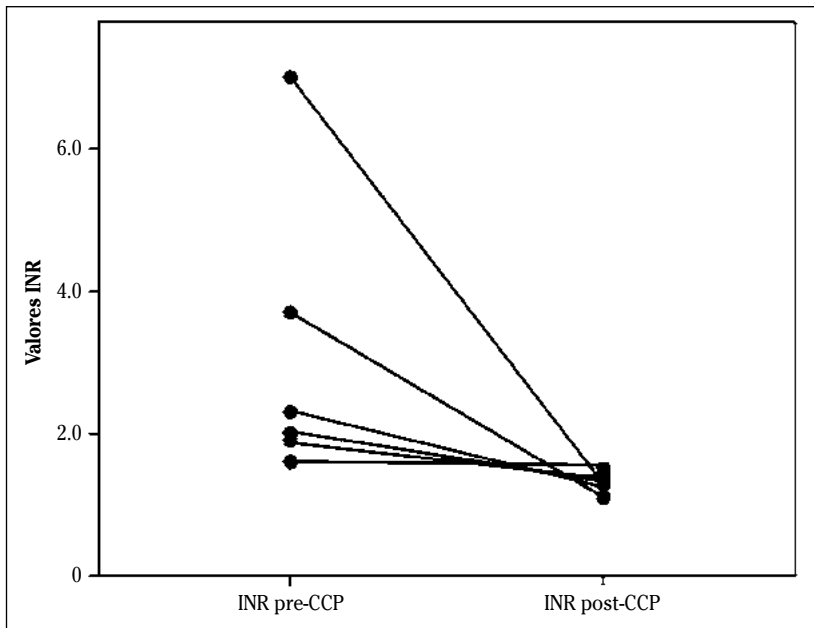
## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 31 pacientes con una mediana de edad de 61 años (rango 30-86); 70% varones (22/31). La mediana de dosis de CCP utilizada fue de 2.000 UI (Rango 500-6.000). Las características de la población del estudio, así como la indicación del uso de CCP y el uso concomitante de hemoderivados, vitamina K y factor Vila (Novoseven®) se resumen en la tabla 2. Globalmente hubo una mediana de consumo de 8 concentrados de hematíes (CH) por paciente, con utilización de plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas en torno al 80% de los pacientes.

**Tabla 2.** Características de la población según la indicación de uso de CCP y tratamiento complementario

	Indicación de uso de CCP	
	Hemorragia masiva (N=25)	Reversión urgente AVK (N=6)
Edad, años (rango)	58 (51-66)	77 (70-82)
Sexo, varones n (%)	17 (68)	5 (83)
Dosis de CCP, UI/kg, mediana (rango)	25 (14,9 - 32)	16,7 (16 - 20,5)
Uso de hemoderivados		
CH, Mediana de unidades (rango)	8 (3-16)	0 (0-5)
PFC, n (%)	22 (88)	1 (16)
PFC, mediana unidades (rango)	6 (1-23)	-
Plaquetas, n (%)	20 (80)	1 (16)
Plaquetas, mediana unidades (rango)	3 (1-8)	-
Uso de fármacos prohemostáticos		
Fibrinógeno, n (%)	19 (76)	-
Fibrinógeno [gr], mediana dosis (Rango)	4 (1-14)	-
Vitamina K, n (%)	12 (48)	1 (16)
rFVIIa (Novoseven®), n (%)	6 (24)	-
Antifibrinolíticos, n (%)	17 (68)	-

CCP: Concentrado de complejo protrombínico; AVK: Antagonistas de la vitamina K; rFVIIa: Factor VII activado recombinante; CH: Concentrados de Hematíes; PFC: Plasma fresco congelado.



**Figura 1.** Cambio de los valores de INR antes y después de la administración de CCP.

**Objetivos de seguridad**

Se observaron eventos tromboembólicos en 1/31 pacientes tratados (3,2%), manifestado con la aparición de trombosis venosa profunda a nivel de las venas tibiales posteriores y empeoramiento de una trombosis portal que era conocida previa a la administración del fármaco. No se presentaron reacciones alérgicas durante la administración del fármaco ni en las 12 horas posteriores.

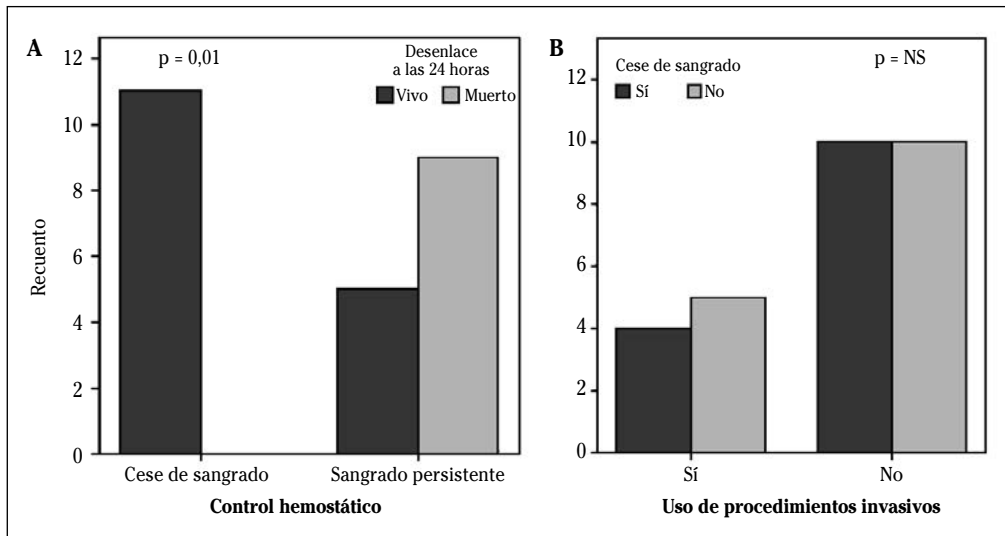
**Objetivos de eficacia**

La eficacia global del CCP para la reversión de la coagulopatía asociada a AVK fue del 100% (6/6 pacientes), normalizando completamente el INR en todos ellos (Fig. 1). Los valores de INR antes y después de la administración del CPP, así como el Δ INR se representan en la tabla 3. Se aprecia una correlación negativa entre el INR final y la dosis de CCP administrada ( $r=-0,893$ ;  $p=0,04$ ).

**Tabla 3.** Uso de CCP para tratamiento de coagulopatía asociada a tratamiento con AVK

Reversión urgente AVK (N=6)	
INR basal, mediana (RIC)	2,1 (1,8 – 4,5)
INR final, mediana (RIC)	1,3 (1,2 – 1,4)
Δ (Delta) INR, mediana RIC	1 (0,5 – 4,1)
Eficacia CCP	
Reversión total (INR < 1,5) n (%)	6 (100)
Reversión parcial (INR 1,6 – 2) n (%)	0
Fallo terapéutico (INR > 2) n (%)	0

CCP: Concentrado de complejo protrombínico; AVK: Antagonistas de la vitamina K; RIC: Rango intercuartil; INR: "International Normalized Ratio".



**Figura 2. A.** Asociación entre hemorragia y supervivencia. **B.** No correlación entre hemorragia y uso de procedimientos hemostáticos.

En hemorragia masiva, la mortalidad a 24 horas fue del 36% (9/25). En todos los casos la muerte estuvo directamente relacionada con el sangrado. Se requirió el uso de procedimientos invasivos adicionales en 28% de los pacientes (7/25).

El uso de CCP se asoció a un cese de hemorragia en 44% de los pacientes (11/25) y en concordancia, el cese de sangrado se asoció de forma estadísticamente significativa a la supervivencia ( $p=0,01$ ; IC 95% 27,9 a 82,33 para la diferencia de proporciones). Sin embargo, no se observó correlación entre el uso de procedimientos invasivos y el cese de sangrado ( $p=0,206$ ; IC 95% -44,9 a 20,8 para la diferencia de proporciones) (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que Octaplex®, un CCP de segunda generación, ha contribuido a la normalización de INR en pacientes tratados con AVK que requieren reversión urgente del efecto, así como al control del sangrado en los pacientes con hemorragia masiva, favoreciendo una hemostasia adecuada y posiblemente evitando procedimientos invasivos para el control de la misma.

La incidencia existente de eventos tromboembólicos relacionados con el uso de CCP varía entre cero y 3,8%<sup>9,10</sup>, siendo de predominio arterial en la mayoría de los casos. Aunque nuestro estudio no está diseñado para establecer con precisión la aparición de eventos trombóticos a largo plazo, en el seguimiento inicial la incidencia se encuentra dentro de lo descrito en la literatura. Los eventos trombóticos encontrados fueron de baja morbilidad y se presentaron en un paciente en situación de hemorragia masiva prolongada, con una trombosis portal conocida y con otros factores adicionales de riesgo trombótico como infección activa e inmovilización prolongada; esto hace imposible atribuir el evento al uso de CCP. En todo caso, el potencial riesgo trombótico del CCP es claramente deparado por el beneficio en situaciones de hemorragia masiva.

En la indicación tradicional del CCP (reversión urgente de AVK)<sup>1,11</sup>, los trabajos con

Octaplex® y otros CCP muestran eficacia que supera siempre el 75% de los pacientes<sup>12,13</sup>. Nuestra serie refleja dichos resultados, con una alta tasa de eficacia para el control de la coagulopatía asociada al empleo de AVK. La correlación negativa entre la dosis de CCP y el INR final, confirma un efecto dependiente de la dosis, lo cual es relevante clínicamente, ya que en ciertas situaciones con elevado riesgo trombótico puede ser deseable evitar la normalización total de las pruebas de coagulación.

Algunos de los pacientes requirieron reversión urgente de AVK previo a procedimientos quirúrgicos urgentes. No se registraron complicaciones hemorrágicas intraoperatorias, lo que supone que el CCP, además de corregir las pruebas de coagulación de forma eficaz, tiene un efecto estable en el tiempo permitiendo la realización de la mayoría de intervenciones quirúrgicas con valores de INR en rangos seguros<sup>12</sup>.

El uso del CCP en hemorragia masiva se encuentra fuera de indicación clínica, si bien existen estudios que han probado su utilidad en este contexto y han demostrado algún beneficio en cuanto a reducción de las pérdidas sanguíneas, requerimientos de hemoderivados y a la corrección de la coagulopatía secundaria a la hemorragia<sup>3,14</sup>. El CCP asegura un aporte rápido de factores de coagulación en mayor concentración que el plasma fresco congelado (PFC), dando como resultado, un periodo de tiempo con niveles plasmáticos de factores de coagulación suficientes para la hemostasia, contribuyendo así al control del sangrado.

El uso de CCP forma parte de una estrategia de manejo integral del sangrado masivo en nuestro centro, cuyos resultados han demostrado una reducción de la mortalidad a las 24 horas (datos no publicados). En este contexto, la utilización de CCP se asoció a uso concomitante de hemoderivados y otros agentes prohemostáticos (antifibrinolíticos y fibrinógeno), lo cual hace imposible individualizar el efecto del CCP sobre el cese del sangrado o sobre la mortalidad. No obstante, los pacientes que requirieron procedimientos invasivos

no tuvieron un aumento significativo del control hemostático, lo cual podría llevar a concluir de forma indirecta, que el control hemostático depende en mayor medida del acto transfusional (dentro del que está contemplado el uso de CCP) que de las medidas intervencionistas.

Por otra parte, se debe resaltar la alta tasa de control de sangrado asociado al uso de CCP en nuestra serie; su uso, siendo fuera de ficha técnica, se reservó para pacientes con sangrado masivo y coagulopatía asociada que no ha revertido con el uso de hemoderivados, *a priori* un grupo de pacientes de mal pronóstico y elevada mortalidad.

De forma complementaria, la utilización de CCP en este grupo de pacientes en situación crítica se ha asociado a un bajo riesgo añadido de complicaciones tromboembólicas y por tanto, podría ser considerado como una estrategia complementaria con buen perfil riesgo-beneficio, cuya eficacia deberá ser confirmada en estudios prospectivos.

El estudio presenta limitaciones derivadas del pequeño tamaño de la muestra y aquellas propias de un análisis retrospectivo; sin embargo, los resultados sugieren un perfil de seguridad aceptable para los CCP tanto en su indicación aprobada como en hemorragia masiva.

El cese del sangrado es crucial para la supervivencia de los pacientes con sangrado crítico y el uso de CCP parece incidir directamente en este aspecto, por tanto, estos datos son el punto de partida para estudios que demuestren beneficio del uso de CCP, permitiendo ampliar su indicación al manejo rutinario del sangrado masivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LEISSINGER CA, BLATT PM, HOOTS WK, EWENSTEIN B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137-143.
2. LIUMBRUNO G, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, PICCOLI P, ROSSETTI G et al. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transf* 2009; 7: 325-334.
3. RODGERS GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012; 87: 898-902.
4. BRUCE D, NOKES TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008; 12: R105.
5. LEAL-NOVAL SR, MUÑOZ M, ASUERO M, CONTRERAS E, GARCÍA-ERCE JA et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the Seville Document. *Blood Transf* 2013; 11: 585-610.
6. JOSIĆ D, HOFFER L, BUCHACHER A, SCHWINN H, FRENZEL W, BIESERT L et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res* 2000; 100: 433-441.
7. KEY NS, NEGRIER C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007; 370: 439-448.
8. RIESS HB, MEIER-HELLMANN A, MOTSCH J, ELIAS M, KURSTEN FW et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121: 9-16.
9. DENTALI F, MARCHESI C, PIERFRANCESCHI MG, CROWTHER M, GARCIA D et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. *Thromb & Haemost* 2011; 106: 429-438.
10. MAJEED A, EELDE A, ÅGREN A, SCHULMAN S, HOLMSTRÖM M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012; 129: 146-151.
11. KEELING D, MACKIE I, MOORE GW, GREER IA, GREAVES M and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012; 157: 47-58.
12. PABINGER I, BRENNER B, KALINA U, KNAUB S, NAGY A, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex®P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 622-631.
13. AGENO W, GALLUS AS, WITTKOWSKY A, CROWTHER M, HYLEK EM et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e44S-88S.
14. SCHICK KS, FERTMANN JM, JAUCH K-W, HOFFMANN JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care* 2009; 13: R191.