

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (12/2009)

### COMPLEJO DE PROTROMBINA

#### Datos del solicitante

Dr. xxx, Jefe de Sección del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Almansa, solicita la inclusión del Complejo Protombínico para prevenir o controlar hemorragias en pacientes con déficit adquirido o congénito de factores de la coagulación vitamina K dependientes, pacientes anticoagulados con dicumarínicos que requieran revertir en forma urgente la anticoagulación, en situaciones donde hay consumo o dilución de estos factores por sangrado masivo y, en ciertas ocasiones, en pacientes con hepatopatía severa o trasplante hepático.

#### Datos del medicamento

**DCI:** Complejo de protrombina humana.

**Grupo terapéutico:** B02BD01. Factores de coagulación sanguínea II, VII, IX y X en combinación.

**Forma farmacéutica:** Polvo y disolvente para solución inyectable.

**Vía de administración:** Intravenosa.

#### Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio
661111	BERIPLEX®	500 UI	1 vial de 20 mL	Csl Behring S.A.
650398	OCTAPLEX®	500 UI	1 vial de 20 mL	Octapharma S. A.
935890	PROTHROMPLEX IMMUNO TIM4®	600 UI	1 vial de 10 mL	Baxter S. L.

#### Composición cualitativa y cuantitativa / mL de solución reconstituida:

	Proteínas totales (mg)	Factor II	Factor VII	Factor IX	Factor X	Proteína C	Proteína S	AT-III
BERIPLEX®	6 – 14	20 – 48	10 – 25	20 – 31 <sup>(1)</sup>	22 – 60	15 – 45	13 – 26	SI
OCTAPLEX®	13 – 41	11 – 38	9 – 24	25 <sup>(2)</sup>	18 – 30	7 – 31	7 – 32	NO
PROTHROMPLEX IMMUNO TIM4®	30 – 75	60	50	60	60	40	-	SI

<sup>(1)</sup> La actividad específica del factor IX es de 2,5 UI / mg de proteína total.

<sup>(2)</sup> La actividad específica del factor IX es de 0,6 UI / mg de proteína total.

### **Acción farmacológica:**

Los factores II, VII, IX y X de la coagulación, que se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K, reciben comúnmente la denominación de Complejo de Protrombina.

El Factor VII es el zimógeno del Factor VIIa proteasa de serina activa mediante la cual se inicia la ruta extrínseca de coagulación sanguínea. El complejo Factor tisular-Factor VIIa activa los factores de coagulación X y IX, por medio de los cuales se forman el factor IXa y Xa. Con la posterior propagación de la cascada de coagulación se activa la protrombina (factor II) y se transforma en trombina. Por acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina y se forma un coágulo. La normal generación de trombina es también de vital importancia para la función plaquetaria como parte de la hemostasis primaria.

El déficit grave aislado del factor VII conduce a una reducción de la formación de trombina y a una tendencia al sangrado debido al deterioro en la formación de fibrina y en la hemostasis primaria. El déficit aislado del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). El déficit aislado del factor II o del factor X es muy raro pero en la forma grave puede causar una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica. El déficit adquirido de varios factores de coagulación del complejo de protrombina se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia se convierte en grave se produce una tendencia al sangrado grave, caracterizada por hemorragias cerebrales, retroperitoneales más que por hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática grave también da lugar a niveles muy reducidos de los factores de coagulación del complejo de protrombina y a una

tendencia clínica al sangrado que, sin embargo suele ser compleja debido a una coagulación intravascular continua de bajo grado, a los bajos niveles plaquetarios, al déficit de inhibidores de la coagulación y a la fibrinólisis alterada. La administración del concentrado de complejo de protrombina humana proporciona un aumento en los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de esos factores.

### **Farmacocinética:**

La administración intravenosa implica que el preparado está disponible de forma inmediata y la biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada. Se distribuye y se metaboliza en el organismo del mismo modo que los factores endógenos. Los intervalos de semivida plasmática son:

- Factor II: 48-60 horas
- Factor VII: 1,5 – 6 horas
- Factor IX: 20-24 horas
- Factor X: 24-48 horas

### **Indicaciones clínicas:**

- Profilaxis y tratamiento de la hemorragia perioperativa en caso de deficiencia adquirida de los factores de la coagulación del complejo de protrombina, como la causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en casos de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando es necesaria una rápida corrección de la deficiencia de los mismos.
- Tratamiento y profilaxis perioperativa en casos de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de productos purificados del factor específico.

### **Dosificación:**

La posología individual se calculará basándose en la determinación regular de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés o en el análisis global de los niveles del complejo de protrombina (ej. tiempo Quick), y en la monitorización continua de la condición clínica del paciente. Para el déficit congénito del factor, debe determinarse los niveles del factor deficitario en los intervalos recomendados para la deficiencia adquirida.

- Déficit adquirido de los factores del complejo de protrombina: la posología y la duración dependen de la gravedad del trastorno de la coagulación, de la localización e intensidad de la hemorragia y de la condición clínica del paciente. La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deberán adaptarse a la efectividad clínica en cada caso.

Se considerará la administración de vitamina K de forma concomitante con el concentrado de complejo de protrombina. Dependiendo de la situación clínica debe determinarse un INR diana, relacionado con un cierto nivel de la actividad del factor IX de coagulación. La dosis requerida del concentrado de complejo de protrombina se puede calcular según la siguiente fórmula: UI requeridas del factor IX = peso corporal x [actividad deseada de factor IX - actividad real de factor IX (%)]. Generalmente puede establecerse que en caso de una hemorragia grave se requiere una actividad del Factor IX del 50% (INR 1,2); en el caso de intervenciones quirúrgicas, se requiere una actividad del Factor IX del 20 - 25% (INR 1,7).

En caso de tratamiento para contrarrestar el efecto de las cumarinas con semivida larga, se debe tener en cuenta que la actividad de las cumarinas puede ser más prolongada que el efecto de este medicamento, debido a que el factor VII en el concentrado del complejo de protrombina tiene una semivida relativamente

corta. Por tanto, se requiere la determinación regular del INR, incluso aunque se haya conseguido la corrección del INR en poco tiempo tras la perfusión de este medicamento.

- Deficiencia congénita de los factores de complejo de protrombina cuando no se dispone de concentrado de coagulación específico purificado: la dosis requerida también depende de la semivida in vivo del factor requerido. La actividad en plasma de un factor de coagulación específico se expresa o bien en porcentaje (referido al plasma normal) o en UI (referido a un estándar internacional para el factor de coagulación específico). Una UI de actividad de un factor de coagulación equivale a la cantidad del factor presente en un ml de plasma humano normal.

Las dosis iniciales requeridas se obtienen a partir de la siguiente recomendación: dosis inicial: 1 UI/kg aumenta las actividades de los factores VII y IX en 1 UI./dl y de los factores II y X en 1,7 UI./dl. Para la determinación de la dosis requerida:

FIX: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX(UI/dl) x 1(dl/kg)

FVII: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VII(UI/dl) x 1 (dl/kg)

FII: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor II(UI/dl) x 0,59(dl/kg)

FX: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor X(UI/dl) x 0,59(dl/kg)

La dosis de mantenimiento depende de la situación clínica, de las semividas y los niveles de actividad requeridos. La experiencia en el tratamiento de la deficiencia congénita de los factores II, VII ó X es limitada. Debido a la prolongada semivida de los factores II y X, en pacientes con déficit congénito de los factores II ó X, hay que administrar el concentrado de complejo de protrombina a intervalos de tiempo más largos. La semivida del factor VII es muy corta. Por tanto los pacientes con déficit

congénito del factor VII requieren concentrado del complejo de protrombina a intervalos de tiempo más cortos. Después del tratamiento inicial hay que determinar el nivel del factor deficitario mediante un análisis específico, para evaluar la respuesta del tratamiento y planificar el tratamiento posterior.

#### NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

Perfusión iv a una velocidad de 1 ml por minuto, seguida de 2-3 ml por minuto, utilizando una técnica aséptica.

#### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.
- Pacientes con riesgo de trombosis o cualquier enfermedad tromboembólica reciente, como angina de pecho o infarto agudo de miocardio, salvo en el caso de hemorragias que supongan un riesgo para la vida tras la sobredosis con anticoagulantes orales, y antes del tratamiento fibrinolítico.
- Coagulación intravascular diseminada. El complejo protrombina sólo se administrará cuando el consumo masivo de factores de coagulación se haya resuelto.

#### **Precauciones:**

- Pacientes con historial de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica, enfermedad hepática, en postoperatorio, neonatos o pacientes con riesgo de tromboembolismo o CID, o en déficit del inhibidor de coagulación. Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo ante la posibilidad de producir una trombosis. En caso de deficiencia del inhibidor de coagulación y sepsis, el tratamiento con antitrombina III se recomienda antes de la administración de este medicamento.
- Tratamiento con antagonistas de vitamina K. En

estos pacientes podría existir una predisposición hacia la hipercoagulación, situación que podría precipitarse al administrar el complejo de protrombina.

- Trombosis. La administración repetida de factores de coagulación podría conllevar a la aparición de trombosis o coagulación intravascular diseminada. Esta situación es especialmente frecuente en caso de déficit de factor VII, ya que el resto de los factores se pueden acumular en mayor medida sin aparecer dichos cuadros trombóticos. Se recomienda vigilar al paciente por si apareciesen síntomas trombóticos.

- Reacciones alérgicas. Se han descrito casos de anafilaxia tras la administración de factores de coagulación. En caso de aparecer, se interrumpirá la administración y se instaurará un tratamiento adecuado.

- Seguridad vírica. Estos factores de coagulación se obtienen a partir de sangre de donantes. Las medidas de protección habituales son eficaces frente a virus envueltos como el VIH o los virus de la hepatitis B y C, pero su eficacia podría ser más limitada contra otros virus no envueltos como el virus de la hepatitis A o el parvovirus B19. Es aconsejable anotar el lote del producto cada vez que se administra este medicamento, para mantener la trazabilidad, y recomendar la vacunación contra hepatitis A en pacientes tratados de forma repetida con este medicamento.

#### **Interacciones**

Hasta el momento no se conocen interacciones del concentrado del complejo de protrombina humana con otros medicamentos, aparte de los anticoagulantes orales tipo cumarina. Cuando se realicen los test de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben dosis elevadas de concentrado del complejo de protrombina, la heparina administrada como un componente del producto debe considerarse.

## **Reacciones Adversas**

- Cardiovasculares: Existe un riesgo de aparición de tromboembolismo.

-Urinarias (muy raras <0,01%): síndrome nefrótico.

-Alérgicas (muy raras <0,01%): reacciones de hipersensibilidad, con angioedema, irritación cutánea y dolor punzante en el punto de la inyección, escalofríos, sofocos, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, aparición de manchas cutáneas, náuseas y vómitos, taquicardia, angina de pecho, parestesia, agitación o disnea. En casos puntuales han evolucionado hacia anafilaxia.

También podrían producirse muy raramente reacción autoinmune con la formación de anticuerpos frente a uno o varios factores de coagulación, produciéndose menor respuesta de la esperada. En estos casos se aconseja remitir a centros especializados en hematología.

-Hematológicas: Podría aparecer trombocitopenia

inducida por heparina, con recuentos inferiores al 50% y/o aparición de complicaciones tromboembólicas. Esta rara reacción adversa suele aparecer a los 4-14 días de tratamiento, aunque en ocasiones ha aparecido a las 10 horas de la administración.

- Generales (muy raras <0,01%): fiebre.

## **Sobredosis**

Para evitar la sobredosis durante el tratamiento deben monitorizarse con cuidado los parámetros de coagulación, ya que el empleo de dosis elevadas de concentrado de complejo de protrombina plasmática humana (sobredosis) se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. Por tanto, en caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas o de coagulación intravascular diseminada en pacientes de riesgo.

## **Evaluación de la eficacia**

No se dispone del informe EPAR de la EMEA. Se dispone de 6 ensayos clínicos publicados y de 5 revisiones sistemáticas. De los ensayos clínicos estudiados 2 comparan el fármaco evaluado con vitamina K y 1 con plasma congelado.

- Yasaka estudia el efecto de el concentrado de protrombina y la vitamina K, o ambos, en pacientes con hemorragia mayor complicada durante el tratamiento con warfarina y aunque presenta un comparador activo a las dosis habituales de tratamiento, el ensayo no es aleatorizado, dejando a elección del médico investigador la inclusión de los pacientes en uno u otro grupo de tratamiento. Se especifican los abandonos y exclusiones del estudio pero el análisis no se realiza por intención de tratar.

- En el trabajo de Lubetsky et al. se prueba la eficacia y seguridad de Octaplex® en 10

pacientes anticuagulados con hemorragia mayor y 10 pacientes anticuagulados que requerían cirugía. Este estudio sólo presenta un grupo de tratamiento, no posee comparador, además este estudio fue financiado por el laboratorio titular de la comercialización de Octaplex®.

- El trabajo de Boulis et al., es un estudio randomizado y controlado que compara la velocidad en la corrección rápida de la anticuagulación con warfarina. Se trata de un ensayo aleatorizado, donde se describen las exclusiones, además posee comparador activo. Aunque el número de pacientes resulta un tanto escaso: 5 pacientes en el brazo del concentrado de protrombina y 8 en el de plasma + vitamina K.

- También fue financiado por Octapharma el estudio de Hanno B. Riess que analiza la eficacia y seguridad de Octaplex® en 60 pacientes pero no presenta ningún comparador.

A pesar del reducido número de ensayos clínicos publicados varios estudios demuestran la mayor eficacia de los concentrados de protrombina frente a la vitamina K o el plasma. Estos dos últimos, aunque demuestran ser efectivos en revertir la anticoagulación emplean un tiempo mucho mayor, crítico en este tipo de pacientes.

El uso de plasma en cantidades terapéuticas aporta a los pacientes una sobrecarga de volumen que puede ser nociva sobre todo en aquellos con cardiopatías.

En cuanto a la aplicabilidad clínica cabe resaltar que el perfil de pacientes estudiados en estos ensayos corresponde con la indicación para la que se solicita el fármaco; tanto pacientes con hemorragia en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, como pacientes anticoagulados que requieren una intervención quirúrgica urgente.

La variable evaluada (INR) es un resultado medido habitualmente en la clínica y la pauta de tratamiento es la recomendada que tiene en cuenta el peso del paciente y el INR diana.

### **Revisiones sistemáticas**

-Lessinger CA et al. en su revisión presentan los resultados de 14 estudios de los cuales solo tres son prospectivos, randomizados y controlados, cuatro son prospectivos no randomizados y 1 casos y controles; las restantes revisiones sistemáticas son retrospectivas. Concluyen que

los complejos de protrombina son rápidos y específicos en reemplazar los factores dependientes de la vitamina K y son necesarios más ensayos y más guías basadas en la evidencia. Mientras se hacen estos estudios los complejos de protrombina son superiores al plasma para la reversión de la hemorragia muy grave por warfarina, especialmente en aquellos pacientes con una suspensión importante de los factores dependientes de la vitamina K. El factor VII podría ser otra alternativa pero se necesitan estudios comparativos con el complejo de protrombina.

Las guías del American College of Chest Physicians de 2004, recogidas en Micromedex, para el manejo de un INR elevado o sangrado en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K recomiendan que si el INR es mayor de 9 y hay sangrado importante suspender el antagonista de la vitamina K, dar vitamina K iv 10 mg en infusión lenta y administrar plasma o complejo de protrombina según la urgencia de la situación, el Factor VII se puede considerar como alternativa, y la infusión de vitamina K se puede repetir cada 12 h. Si el sangrado pone en riesgo la vida recomiendan dar concentrado de protrombina más vitamina K.

## **Evaluación de la seguridad**

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes y graves son la coagulación intravascular diseminada y el riesgo de transmisión de agentes virales en especial de parvovirus B19 y hepatitis.

En los 14 estudios de la revisión de *Cindy A. Lessinger et al.* que incluían 460 pacientes que

recibieron concentrado de complejo de protrombina no hubo evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada, pero se describen 7 complicaciones trombóticas. Estos efectos adversos incluyen un infarto de miocardio 48 horas tras la administración del complejo de protrombina en un hombre con sepsis severa y fallo renal y cardiaco.

Riess HB et al evalúan la seguridad monitorizando las reacciones adversas, los signos vitales tras la infusión, los marcadores de trombogenicidad, hematológicos y marcadores virales a distintos tiempos. Cuarenta de los 60 pacientes (67,5%) experimentaron un total de 126 reacciones adversas relacionadas con su situación clínica, en tres pacientes estas reacciones adversas podían estar relacionadas con la administración de Octaplex®. Un paciente (1,9%) mostró PCR positiva para parvovirus B19 el día 21 tras la infusión sin síntomas asociados, sin que fuera positiva la muestra tomada el día 1. Este mismo paciente recibió 2 transfusiones el día 10 tras la administración de Octaplex® que no fue posible analizar mientras que la fuente de plasma y el resto de viales de ese mismo lote dieron negativa la PCR para parvovirus B19.

Los otros 2 eventos adversos relacionados con Octaplex® fueron: sensación de quemazón en el punto de infusión en un paciente y empeoramiento de la HTA de base en una paciente.

En el estudio llevado a cabo por Aaron Lubetsky et al. de los 20 pacientes 18 tenían serología positiva para el virus de la Hepatitis A y 9 para parvovirus B-19 antes de comenzar el estudio. No se registró ninguna seroconversión para la hepatitis A mientras que 3 pacientes adicionales dieron positivo para parvovirus B19, todos recibieron el mismo número de lote de Octaplex® en el mismo centro. El análisis posterior de los viales no pudo descartar totalmente la posibilidad de transmisión de parvovirus B19.

## Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste de adquisición y el coste por UI de Factor IX de las 3 marcas comercializadas de Complejo de Protrombina. El coste diario aproximado por tratamiento, dada la gran variabilidad de dosificación según la situación clínica del paciente, sería de 1000 -1500 €.

Nombre comercial	Dosis Factor IX	PVL € (+4% IVA)	€/ UI Factor IX
BERIPLEX®	500 UI	218,40	0,44
OCTAPLEX®	500 UI	218.40	0,44
PROTHROMPLEX IMMUNO TIM4®	600 UI	226.19	0,38

## Conclusiones

Las hemorragias son la mayor causa de morbilidad/mortalidad en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Revertir la anticoagulación es de vital importancia en pacientes con hemorragia activa o que requieren una intervención urgente. Las alternativas terapéuticas incluyen la administración de

vitamina K o de plasma congelado. Ambos requieren un tiempo elevado para alcanzar el objetivo terapéutico de disminuir el INR. El plasma es potencialmente efectivo pero conlleva riesgos por la gran carga de volumen que supone, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos y un largo tiempo de administración.

Los concentrados de complejo de protrombina han demostrado ser eficaces en la corrección rápida del INR en pacientes anticoagulados. Hay pocos estudios comparativos con controlador activo, randomizados, y todos incluyen muy pocos pacientes por lo que es difícil establecer la eficacia comparativa. En uno de

estos estudios (Boulis et al) añadir complejo de protrombina, al plasma y vitamina K, redujo el tiempo de corrección de aproximadamente 9 a 3 horas.

El complejo de protrombina también tiene el potencial riesgo que existe de transmisión de agentes virales y trombogenicidad.

## Bibliografía

1. Masahiro Yasaka, Ttosiyuki Sakata, Kazuo Minematsu, Hiroaki Naritomi. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis research* 108 (2003) 25-30.
2. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113–1118; discussion 1118–1119.
3. Taberner DA, Thomson JM, Poller L. Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K1 in oral anticoagulant reversal. *Br Med J* 1976;2:83–85.
4. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313–320.
5. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371–378.
6. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): Efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619–624.
7. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998–1001.
8. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458–461.
9. Aryeh Shander M.D., FCCP, FCCM and Lawrence T. Goodnough, M.D. Update on Transfusion Medicine. *Pharmacotherapy* 2007;27 575-685.
10. Cindy A. Lessinger, Philip M. Blatt, W. Keith Hoots, Bruce Ewenstein. "Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature". *Am. J. Hematol.* 83:137-143,2008.
11. Thorsten steiner et al. Intracerebral Hemorrhage associated With oral Anticoagulant Therapy. *Current Practices and Unresolved Questions. Stroke* .2006;37:256-262.
12. Ross I Baker et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Austrian Society of Thrombosis and Hemostasis. *MJA* 2004;181:492-497.

13. Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates .Throm Res ,1999 Aug 15;95 (4 suppl1)
14. Hanno B. Riess et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex ®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation.Thrombosis Research (2007)121, 9-16
15. Ficha técnica de Beriplex®
16. Ficha técnica de Octaplex®
17. Ficha técnica de Prothromplex Immuno Tim4®
18. BOT. Base de Datos del Medicamento
19. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Clínica Universitaria de Navarra.