

## Concentrado de complejo protrombínico

Dr. Oscar Iván Flores-Rivera,\* Dra. Rosalinda Neri-Maldonado,\*\* Dr. Juan Alberto Díaz-Ponce-Medrano,\*\*\*  
Cadete Iván de Jesús Barragán-Hernández,\*\*\*\* Elías Hernández-Trujillo\*\*\*\*

\* Medicina Interna. Medicina Crítica. Escuela Médico Naval.  
\*\* Anestesiología. Medicina Crítica. Fundación Clínica Médica Sur.  
\*\*\* Director Escuela Médico Naval.  
\*\*\*\* Cadete Estudiante de Medicina. Escuela Médico Naval.

### Solicitud de sobreiros:

Dr. Oscar Iván Flores-Rivera  
Escuela Médico Naval  
Callejón Virgilio Uribe Núm. 1800 Puerta 6A,  
Col. Alianza Popular Revolucionaria, Coyoacán,  
México, D.F.  
E-mail: firox83@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

### RESUMEN

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un medicamento purificado con actividad hemostática derivada del plasma. El CCP está recomendado como una alternativa en relación al uso del plasma fresco congelado (PFC) y factor VII activado recombinante (rfVIIa) para el tratamiento de la hemorragia que pone en riesgo la vida debido al uso de antagonistas de la vitamina K (AVK). Se considera un fármaco seguro en indicaciones recomendadas y con dosis adecuadas y las precauciones conocidas para su empleo, con un efecto de reversión óptimo. El objetivo de este trabajo es dar a conocer las características generales del CCP, sus principales indicaciones, modo de empleo y áreas de oportunidad en la anestesiología y la medicina intensiva.

**Palabras clave:** Concentrado de complejo protrombínico, hemorragia, antagonistas de la vitamina K.

### SUMMARY

*Prothrombin complex concentrates (PCCs) are purified drug products with hemostatic activity derived from a plasma pool. PCCs are recommended as an alternative to FFP and recombinant factor VIIa for the treatment of serious or life-threatening bleeding related to vitamin K antagonist therapy. They may be considered as safe preparations if they are used for their approved indications at the recommended dosage with adequate precautions for administration, and have been shown to be effective for reversing the effect of VKAs. The aim of this paper is to present the general characteristics of the CCP, its main indications for use and areas of opportunity in anesthesiology and intensive care medicine.*

**Key words:** Prothrombin complex concentrates, bleeding, vitamin K antagonist therapy.

El uso de las antagonistas de la vitamina K (AVK) se ha incrementado en los últimos 20 años. De 1993 a 2008, el aumento ha sido de 300%. Los AVK se utilizan con el fin de disminuir la incidencia de evento vascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular permanente, válvulas de corazón mecánicas, prevención de embolismo recurrente después de un evento de tromboembolismo venoso y para tratar enfermedades genéticas procoagu-

lantes<sup>(1)</sup>. Varios estudios en diferentes escenarios clínicos han demostrado una disminución significativa del riesgo de sangrado en los pacientes tratados con warfarina, riesgo que va de 1 a 3% del año de sangrado fatal en pacientes con alto riesgo<sup>(2)</sup>. Sin embargo, la complicación más frecuente derivada de la anticoagulación crónica es la hemorragia grave; su incidencia es variable de acuerdo con la población que se estudia, pero va desde 0.9 a 1.35

por cada 100 pacientes al año. Además, es necesario tomar en cuenta el incremento de la hemorragia intracraneana y el sangrado fatal asociado a éstos, el cual va de 0.46 a 0.7 por cada 100 pacientes por año y de 0.25 a 0.3 por cada 100 pacientes al año, respectivamente<sup>(3)</sup>. Los factores relacionados con el incremento en el riesgo de sangrado incluyen: el grado, variabilidad y duración de la anticoagulación, la edad, comorbilidades y tratamientos concomitantes. El riesgo de sangrado se incrementa significativamente cuando el promedio internacional estandarizado (INR por sus siglas en inglés *International Standardized Ratio*) es de 4.5 o mayor<sup>(4)</sup>.

El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un fármaco purificado con actividad hemostática derivada de una mezcla de plasma. Empezó a utilizarse con fines clínicos desde 1970 como una fuente de factor IX para tratar pacientes con hemofilia B<sup>(5)</sup>. Los primeros CCP obtenidos comercialmente contenían tres factores de la coagulación II, IX y X, aunque algunos concentrados en Europa contenían cuatro factores, en los que se incluía el factor VII en pequeñas porciones. Actualmente los CCP contienen los factores de coagulación dependiente de la vitamina K (II, VII, IX y X) y están indicados principalmente para revertir los efectos de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarina y warfarina). Indicación que ha demostrado un efecto superior al plasma fresco congelado (PFC) al disminuir la tasa de transfusión/hemorragia en pacientes con sangrado activo que se encontraban bajo tratamiento con estos componentes y que requerían procedimientos quirúrgicos<sup>(6,7)</sup>. El objetivo de esta revisión es dar a conocer las características generales de los CCP, indicaciones, estrategias de uso y sus ventajas con las técnicas convencionales en la hemorragia perioperatoria.

## CARACTERÍSTICAS

Con el tiempo la composición y preparación de los CCP han evolucionado para que su administración sea más eficaz y segura. El concentrado de complejo protrombínico está enriquecido con protrombina y los factores VII, IX, X, además contienen porciones de factores como VIIa y IXa. Sin embargo, el contenido específico de factores de coagulación (particularmente FVII) de cada uno de los CCP varía entre los diferentes concentrados disponibles comercialmente. Los anticoagulantes dependientes de la vitamina K, como la proteína C y S, antitrombina y heparina, también se encuentran en los CCP a diferentes concentraciones<sup>(8)</sup> con el fin de reducir la trombogenicidad y prevenir la activación de factores de coagulación por vía endógena<sup>(9)</sup>. Las características específicas de los CCP disponibles comercialmente se agrupan en el cuadro I.

Todos los factores incluidos en los CCP son esenciales en los procesos hemostáticos. De éstos, el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa se produce durante la fase inicial del proceso de coagulación y a la vez se encarga de activar el factor IX y el X. El factor Xa genera pequeñas cantidades de trombina (por la activación de protrombina), esto amplifica y propaga la señal procoagulante, hasta que se forma el complejo protrombinasa (Xa-Va, fosfolípidos y calcio). Este complejo induce una formación rápida y efectiva de grandes cantidades de trombina y subsecuentemente de fibrinógeno en el sitio de daño endotelial<sup>(10)</sup>. Después de la administración se presenta una rápida (30 minutos) y sostenida corrección de la hemostasia debida a deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, favoreciendo una normalización del INR (< 1.3) del tiempo de protrombina siempre y cuando se administre a una dosis adecuada. Este efecto de reversión provocado por CCP es más rápido y más

**Cuadro I.** Contenido de factores de coagulación y anticoagulación en el plasma fresco congelado y en los concentrados de complejo protrombínico disponibles en el mercado.

	PFC* (IU/mL)	Prothomplex Inf (IU/mL)	Beriplex (IU/mL)	Octaplex (IU/mL)	Confidex (IU/mL)
FII	1	30	20-48	11-38	20-48
FVII	1	25	10 a 25	9-24	10-25
FIX	1	30	20 a 31	25	20-31
FX	1	30	22 a 60	18-30	22-60
Proteína C	1	> 20	15 a 45	7-31	15-45
Proteína S	1	14-16	13 a 26	7-32	12-38
AT	1	0.75 -1.5	9.2 a 1.5	-	Sí. No específica
Heparina	-	15.5	0.4 a 2.0	5-12.5	Sí. No específica
Inactivación viral	AM	Tratamiento con vapor	Pasteurización	Detergente-solvente	Sí
Eliminación	-	Nanofiltración	Nanofiltración	Nanofiltración	Nanofiltración

PFC = Plasma fresco congelado; AM = Azul de metileno, AT = Antitrombina.

\* Por definición el plasma fresco congelado consiste en 1 UI/mL de cada uno de los factores de coagulación estables y lábiles.  $\pm$  25%. Excepto fibrinógeno.

completo que cuando se administra PFC; en diferentes ensayos se ha observado que el efecto de revertir la hemostasia por el PFC valorado por el INR es dosis-dependiente pero no lineal, ya que las dosis estándar de PFC (15-20 mL/kg) logran una reducción significativa del INR pero no logran normalizarlo<sup>(11)</sup>, tal vez sea necesaria la infusión de un volumen más grande de PFC (30 mL/kg). Las diferencias entre los CPP y el PFC podrían resumirse al observar que los CPP proveen efectos más completos de reversión, están disponibles de manera inmediata (no requieren pruebas cruzadas ni descongelamiento), son completamente seguros, ya que no inducen lesión pulmonar inducida por transfusión y son administrados de manera más rápida. (El volumen necesario es menor con CCP evitando sobrecarga hídrica.)

### EFFECTOS ADVERSOS

El principal efecto adverso de los CPP es el potencial que tiene para causar eventos tromboembólicos. Aunque en general su uso se considera seguro, existen reportes de casos de evento vascular cerebral isquémico, síndrome coronario agudo, enfermedad tromboembólica venosa y coagulación intravascular diseminada. La incidencia actual es de alrededor de 2% derivada de información analizada en el contexto de pacientes con alto riesgo tromboembólico tratados con AVK y que requieren reversión inmediata. El riesgo de eventos trombóticos está directamente relacionado con la dosis utilizada de CCP. Se considera de manera global que la dosis calculada a razón de 30 IU/kg es segura<sup>(12)</sup>.

La inactivación viral y los procedimientos de erradicación se utilizan durante el proceso de manufactura de los CCP, aunque no es posible descartar por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, los CCP deben considerarse seguros durante el tratamiento en este sentido<sup>(13)</sup>.

### DOSIS

La dosis adecuada de CCP en pacientes sin hemofilia en diferentes escenarios clínicos aún no está bien dilucidada debido a la variabilidad en el contenido de los factores en las diferentes versiones de CCP, evitando extrapolar la efectividad en la dosis de un lado a otro. Existen algoritmos que sugieren la dosis de acuerdo con distintos factores y el estado de coagulación (Figura 1). La información disponible en los productos se deriva del contexto de reemplazo de factores para pacientes con hemofilia B y con base en las expectativas en el incremento del factor IX en el plasma<sup>(14)</sup>. La dosis óptima debe calcularse de acuerdo con los siguientes factores: estado clínico, INR inicial, INR objetivo y el peso del paciente. La duración y el intervalo en la administración de la dosis total calculada debe establecerse con base en los criterios de labora-

torio y clínicos de cada paciente para evitar la autocorrección innecesaria durante algunos procedimientos quirúrgicos y que sí pueden incrementar el riesgo trombótico.

### APLICACIONES CLÍNICAS

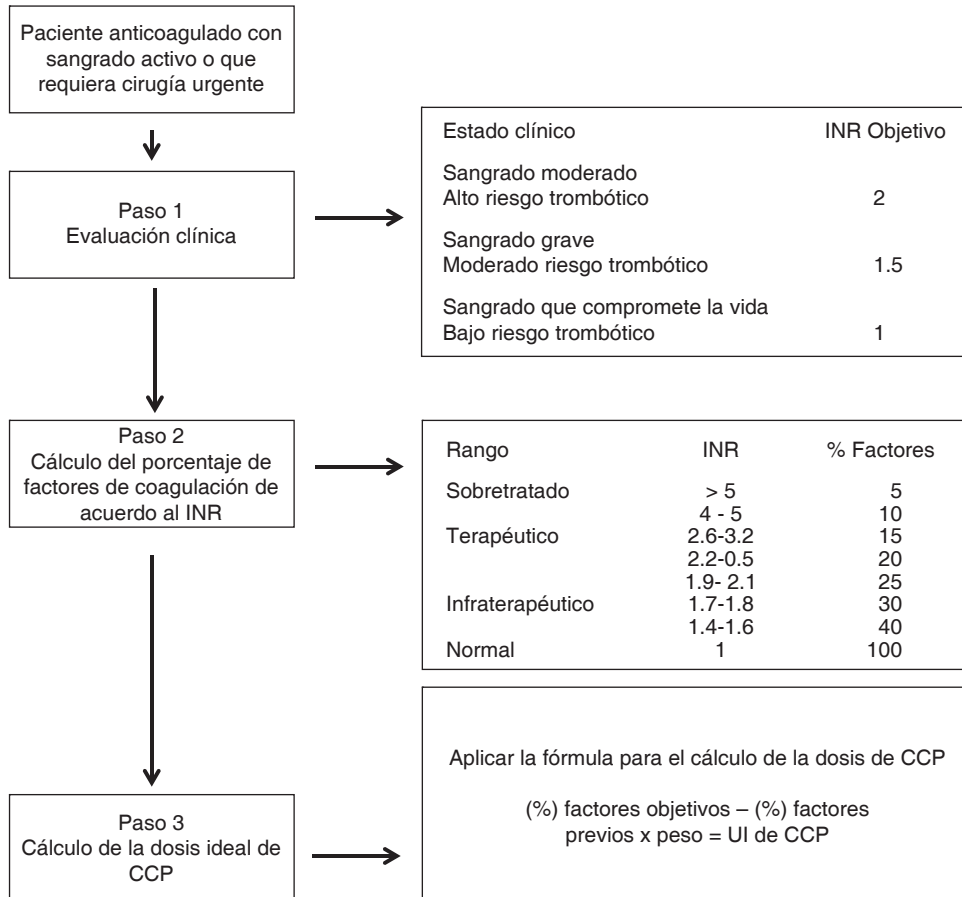
En sus inicios, los CCP estaban indicados en el tratamiento de las deficiencias congénitas de factores de coagulación; actualmente están indicados para la reversión urgente del déficit de factores de coagulación secundario al tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en situaciones de sangrado perioperatorio y en profilaxis perioperatoria. Los hemoderivados se consideran una excelente alternativa porque aportan factores de coagulación necesarios con un volumen menor que el PFC, y representan menor riesgo biológico, por su rápida disponibilidad y menor latencia en su efecto debido a su alta concentración de factores. Sin embargo, en los últimos años el número de indicaciones y escenarios de hemorragia grave ha ido en aumento. Actualmente existen cinco guías de práctica clínica para el tratamiento del sangrado asociado a la sobreanticoagulación con AVK que recomiendan el uso de CCP sobre el PFC<sup>(15)</sup>.

### REVERSIÓN DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

La reversión del efecto anticoagulante de los AVK en casos de sobredosis sintomática con episodios de sangrado activo, o la necesidad de cirugía de urgencia es la indicación más importante y aceptada de los CCP. Leissinger<sup>(16)</sup> realizó una revisión sistemática de 14 estudios, la mitad de naturaleza retrospectiva y sólo uno de ellos con más de 100 pacientes. En todos ellos se administró CCP para sangrado mayor en los pacientes bajo tratamiento con AVK (3 estudios con hemorragia intracraneana) y que requerían reversión inmediata del efecto anticoagulante. Las principales conclusiones fueron las siguientes: 1) la administración de CCP en pacientes tratados con AVK logró revertir en menos de 30 minutos el efecto anticoagulante, un INR < 1.3 en la mayoría de los pacientes, disminución del sangrado, del volumen de la hemorragia intracraneana y el grado de transfusión; 2) el efecto reversible con los CCP es más rápido y más completo que el que se logra con PFC, ya que se necesitan dosis entre 25-30 mL/kg de PFC para alcanzar un efecto similar al logrado con el CCP, incrementando así el riesgo de sobrecarga hídrica. Es importante mencionar que en la mayoría de estudios en los que se utilizó CCP para revertir los efectos de los AVK se empleó el CCP de 4 factores.

### SANGRADO MASIVO

Los CCP se han utilizado fuera de su aprobación para sangrado masivo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, vascular o

**Figura 1.**

Algoritmo sugerido para el ajuste en la dosis durante la utilización de CCP<sup>(13)</sup>.

cualquier otra. La administración de CCP en pacientes que no responden a la infusión de PFC, plaquetas y crioprecipitados logra una adecuada hemostasia hasta en 78% de los casos con una reducción concomitante en requerimiento de transfusión de hemoderivados<sup>(17)</sup>.

### MANEJO DE LA SOBREDOSIS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

El dabigatrán fue el primer anticoagulante en su clase aprobado por la FDA. Es un inhibidor directo de la trombina que no requiere monitoreo, tiene menos interacciones farmacológicas y algunos estudios sugieren que tiene menor riesgo de evento vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular<sup>(18)</sup>. Poco tiempo después, fue aprobado el rivaroxabán como un inhibidor directo del factor Xa. Desde entonces, el uso, indicaciones y surgimiento de nuevos anticoagulantes han ido en aumento. No obstante, aún existen deficiencias y evidencias para el monitoreo adecuado y para la reversión de los eventos hemorrágicos graves asociados al empleo de esta clase de anticoagulantes.

Se ha ensayado en diversos estudios el empleo de los CCP con el fin de probar el efecto de reversión contra los nuevos anticoagulantes orales. Eerenberg administró rivaroxabán o dabigatrán en 12 adultos sanos monitoreando de manera estrecha los parámetros de coagulación, demostrando contundentemente que el empleo de CCP de 4 factores a dosis de 50 UI/kg puede revertir de manera adecuada el efecto de los inhibidores directos de factor Xa; sin embargo, con poco efecto contra dabigatrán<sup>(19)</sup>. Actualmente algunas guías han aprobado el empleo de CCP de 4 factores para revertir el efecto de anticoagulación en situaciones de hemorragia grave con buenos resultados en la práctica clínica<sup>(20)</sup>.

### INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El hígado produce tanto factores procoagulantes como proteínas anticoagulantes (proteína C y proteína S). Sin embargo, en las fases terminales de la enfermedad hepática existe una reducción en la producción de los factores de coagulación y otras proteínas, lo que puede predisponer a los pacientes a sangrado masivo y trombosis. La presencia de disfunción plaquetaria y la hiperfibrinólisis son comunes

en estos pacientes. Aunque estos pacientes se consideran autoanticoagulados, la evidencia demuestra que un índice TP/INR elevado no previene la trombosis<sup>(21)</sup>. Aun así, se utiliza esta prueba de manera convencional para identificar y reemplazar los factores necesarios en los pacientes con cirrosis que presentan sangrado o requieren una rápida reversión para procedimientos quirúrgicos. Lo recomendado en estos escenarios es la administración de PFC y factor VIIa recombinante, recomendación basada en opinión de expertos por la escasa evidencia demostrada hasta el momento. Además de disminuir notoriamente el volumen necesario para conseguir un efecto adecuado, no existen estudios controlados con el uso de CCP para esta población de enfermos. En una serie de casos, se administró CCP de 4 factores a 22 adultos con insuficiencia hepática grave demostrando su seguridad y su efectividad<sup>(22)</sup>; aunque se requiere aún más evidencia para evaluar su seguridad.

### HEMORRAGIA TRAUMÁTICA Y CHOQUE HEMORRÁGICO

La coagulopatía asociada al daño traumático es multifactorial y se exacerba por la presencia de acidosis e hipotermia. La deficiencia absoluta de factores y la disfunción de los mismos es derivada de un consumo de factores de coagulación, dilución por el uso de cristaloides durante la reanimación, además de la sobreexpresión de proteína C. Actualmente el sangrado que pone en peligro la vida es manejado con la transfusión masiva que incluye PFC, concentrados eritrocitarios, plaquetas y crioprecipitados<sup>(23)</sup>. Algunas opciones farmacológicas pueden ser el factor VIIa y antifibrinolíticos. Ciertos estudios demuestran beneficios en el desenlace de los pacientes cuando se utiliza CCP,

sobre todo aquellos con antecedente de uso de anticoagulantes. Algunos estudios que han empleado el modelo porcino de trauma; el CCP de 4 factores revierte de manera adecuada el TP, mejora la formación de trombina, acorta el tiempo de hemostasia y reduce el volumen de sangre perdida, comparado con el PFC<sup>(24)</sup>.

### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

En la coagulación intravascular diseminada existe una combinación complicada de eventos trombóticos y diátesis hemorrágica. El tratamiento se basa en la administración de heparina en pacientes con signos clínicos de trombosis, y por otro lado, PFC y plaquetas en aquellos con sangrado. En estos casos no se recomienda utilizar CCP por su capacidad procoagulante, excepto en situaciones en las que esté comprometida la vida y en donde la reposición de factores a través de PFC no sea suficiente o no esté disponible. En dichos casos se recomienda utilizar heparina antes de la aplicación de CCP<sup>(13)</sup>.

### CONCLUSIONES

El concentrado de complejo protrombínico es un producto médico que contiene diferentes factores de coagulación. Se considera un medicamento de uso seguro bajo las indicaciones recomendadas con las precauciones adecuadas para su administración. Aunque originalmente fue creado para usarse en hemofilia y actualmente recomendado para la reversión de AVK, aún existen múltiples áreas de oportunidad en donde ha demostrado su efectividad y seguridad, por lo que se recomienda como terapia en pacientes con hemorragia crítica, individualizando en cada caso comorbilidades y características del enfermo.

### REFERENCIAS

1. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011;42:2431-2435.
2. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL, Kulinski NM, Hutson KE, Thorson MA. Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother*. 2011;45:869-875.
3. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe hemorrhage, from theory to practice. *Crit Care*. 2009;13:209.
4. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:171-181.
5. 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.
6. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anesthesiol*. 2008;25:784-789.
7. Liumbruno G, Bernnardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009;7:325-334.
8. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract*. 2008;82:1614-1622.
9. Patanwala AE, Acquisto NM, Erstad BL. Prothrombin complex concentrate for critical bleeding. *Ann Pharmacother*. 2011;45:990-999.
10. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*. 2009;53:19-23.
11. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management fresh frozen plasma. *Best Prac Res Clin Anesthesiol*. 2010;24:51-64.
12. Gatt A, Riddell A, van Veen JJ, Kitchen S, Tuddenham EG, Makris M. Optimizing warfarin reversal: an ex-vivo study. *J Thromb Hemostas*. 2009;7:1123-1127.
13. Colomina MJ, Díez Lobo A, Garutti I, Gómez-Luque A, Llau JV, Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:358-368.
14. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675-683.
15. Goodnough LT. A reappraisal of plasma, prothrombin complex concentrates, and recombinant Factor VIIa in patient blood management. *Crit Care Clin*. 2012;28:413-426.

16. 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.
17. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care.* 2008;12:R105.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
19. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-1579.
20. Nitzki D, Wozniak I, Caprini J. Current state of knowledge on oral anticoagulant reversal using procoagulant factors. *Ann Pharmacother.* 2013;47:841-855.
21. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest.* 2010;137:1145-1149.
22. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:15-20.
23. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma.* 2006;60:S91-S96.
24. Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth.* 2009;102:345-354.