

# Aplicaciones Clínicas Concentrado Protrombínico

Dra. Pamela Zúñiga

Especialista en Hemostasia y Trombosis

Profesor Asociado Pontificia Universidad Católica de Chile .

pzuniga@med.puc.cl



# Generalidades

- PCC se producen por cromatografía de intercambio iónico a partir del sobrenadante de crioprecipitado de plasma, después de la eliminación de la antitrombina y el factor XI.
- Diferentes técnicas de procesamiento que implican intercambio de iones permiten la producción de concentrados de tres factores ( II, IX y X) o de cuatro factores ( II, VII, IX y X) con una concentración global final del factor de coagulación de aproximadamente 25 veces mayor que en plasma normal en un volumen pequeño (20ml).
- Para prevenir la activación de estos factores, la mayoría de PCC contienen heparina. El PCC también puede contener los inhibidores naturales de la coagulación, la proteína C y la proteína S.
- Se estandariza a partir de la concentración de FIX.

# Concentrados Protrombina

Table 1.

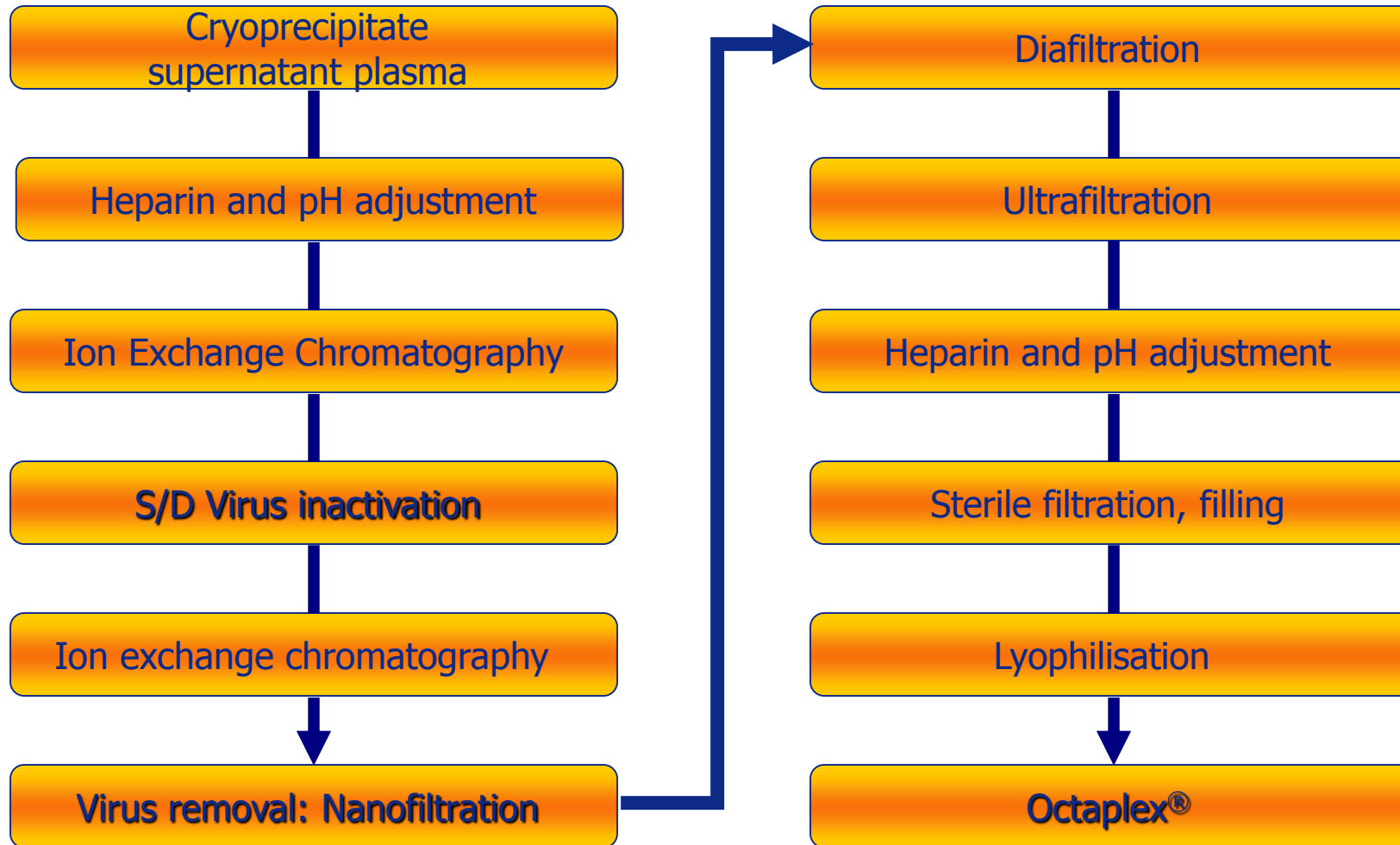
**Approximate Clotting Factor Content<sup>a</sup> of Selected Prothrombin Complex Concentrate Products<sup>9,10,13-15,b</sup>**

| Product                  | Factor II                         | Factor VII                       | Factor IX            | Factor X                          |
|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| <i>Three-Factor PCCs</i> |                                   |                                  |                      |                                   |
| Bebulin                  | 24–38 units/mL                    | <5 units/mL                      | 24–38 units/mL       | 24–38 units/mL                    |
| Profilnine SD            | NMT 150 units/100 factor IX units | NMT 35 units/100 factor IX units | 100 units            | NMT 100 units/100 factor IX units |
| <i>Four-Factor PCCs</i>  |                                   |                                  |                      |                                   |
| Beriplex P/N             | 20–48 units/mL                    | 10–25 units/mL                   | 20–31 units/mL       | 22–60 units/mL                    |
| Cofact                   | 14–35 units/mL                    | 7–20 units/mL                    | 25 units/mL          | 14–35 units/mL                    |
| Kanokad                  | 14–35 units/mL                    | 7–20 units/mL                    | 25 units/mL          | 14–35 units/mL                    |
| Octaplex                 | 14–38 units/mL                    | 9–24 units/mL                    | 25 units/mL          | 18–30 units/mL                    |
| <i>aPCC</i>              |                                   |                                  |                      |                                   |
| FEIBA NF                 | 1.3 units/FEIBA unit              | 0.9 unit/FEIBA unit              | 1.4 units/FEIBA unit | 1.1 units/FEIBA unit              |

<sup>a</sup>All concentrations are approximate and vary from one lot to another.

<sup>b</sup>aPCC = activated prothrombin complex concentrate, NMT = not more than, PCC = prothrombin complex concentrate.

# Octaplex® - Manufacturing Process



# COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

OCTAPLEX se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable conteniendo complejo de protrombina humana. Octaplex contiene nominalmente:

| <b>Nombre del principio activo</b> | <b>OCTAPLEX<br/>Cantidad por vial<br/>(UI)</b> | <b>OCTAPLEX<br/>Cantidad tras<br/>reconstitución con 20<br/>ml de agua para<br/>inyectables (UI/ml)</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                |                                                                                                         |
| <i>Principios activos</i>          |                                                |                                                                                                         |
| Factor II de coagulación humano    | 280 - 760                                      | 14 - 38                                                                                                 |
| Factor VII de coagulación humano   | 180 - 480                                      | 9 - 24                                                                                                  |
| Factor IX de coagulación humano    | 500                                            | 25                                                                                                      |
| Factor X de coagulación humano     | 360 - 600                                      | 18 - 30                                                                                                 |
| <i>Otros componentes activos</i>   |                                                |                                                                                                         |
| Proteína C                         | 260 - 620                                      | 13 - 31                                                                                                 |
| Proteína S                         | 240 - 640                                      | 12 - 32                                                                                                 |

El contenido total en proteína por vial es de 260-820 mg.

La actividad específica del medicamento es de  $\geq 0,6$  UI/ mg de proteínas, expresado en actividad de factor IX..

# Indicaciones.

- Inicialmente desarrollado para tto de Hemofilia B.
- Terapia de reemplazo para déficit de Factores Vitamina K dependientes, (II, VII, IX, X) congénitos o adquiridos.
- Indicado para la prevención o tratamiento de sangrado en pacientes con déficit congénitos de factor de coagulación , siempre que no exista el Factor específico purificado ( Chile II, X).
- La mayor indicación actual está dada por la reversión RAPIDA de sangrado secundario a anticoagulantes orales dependientes de vitamina K .
- Recomendado para reversión rápida de NOAC.

# Deficit congénito de F Vit K dependiente

- El déficit aislado del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B).
- El déficit grave aislado del factor VII ( menor a 20%) 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 hemostasia primaria.
- El déficit aislado del factor II o del factor X es muy poco frecuente pero en la forma grave puede causar una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

# Dosis :

- El cálculo de la dosis requerida para el tratamiento se basa en el dato empírico de que aproximadamente 1 UI de factor II o X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II o X en 0,02 y 0,017 UI/ml, respectivamente.
- Forma de administración
- Disolver el producto. Octaplex debe administrarse por vía intravenosa. La perfusión debe comenzar a una velocidad de 1 ml por minuto, seguida de 2-3 ml por minuto, utilizando una técnica aséptica.

# Déficit adquiridos de F Vit K dependiente

- ❖ Se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si el déficit llega a ser grave, se produce una tendencia al sangrado , caracterizada por hemorragias cerebrales, digestivas o retroperitoneales .
- ❖ Existen pacientes de mayor riesgo:
  - Mayor edad.
  - Primer año de tratamiento .
  - INR altos (mayor de 3).
  - Antecedentes de sangrado (digestivo , cerebral)
  - HTA

# Factores de riesgo de sangrado

Table II. Annual rates for bleeding event (fatal or non-fatal requiring hospital admission) following acute myocardial infarction (MI), according to anti-thrombotic therapy [adapted from Sorensen *et al* (2009), copyright (2009), with permission from Elsevier].

| Antithrombotic regimen           | Bleeding admission rate (% per year) |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Aspirin                          | 2·6                                  |
| Clopidogrel                      | 4·6                                  |
| Warfarin                         | 4·3                                  |
| Aspirin + clopidogrel            | 3·7                                  |
| Aspirin + warfarin               | 5·1                                  |
| Clopidogrel + warfarin           | 12·3                                 |
| Aspirin + clopidogrel + warfarin | 12·0                                 |

# Anticoagulantes orales vitamina k dependientes

- En Chile:  
Acenocumarol (**Neosintron**) y  
Warfarina (**Coumadin**).
- Actúan por la inhibición de la  
enzima vitamina K epóxido  
reductasa, con lo cual inhiben la  
activación de factores vitamin  
K-dependientes FII, VII, IX y X y  
los anticoagulantes naturales  
Proteínas C and S.

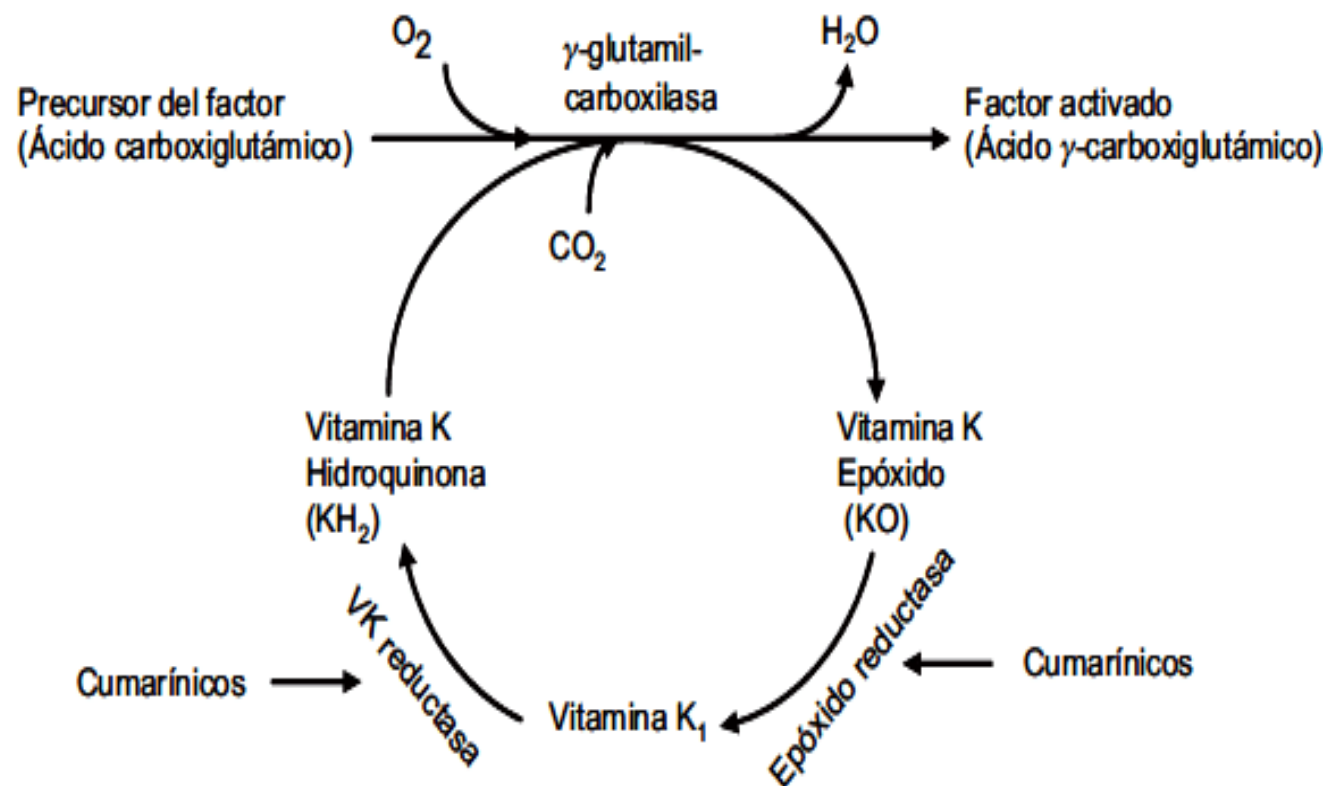
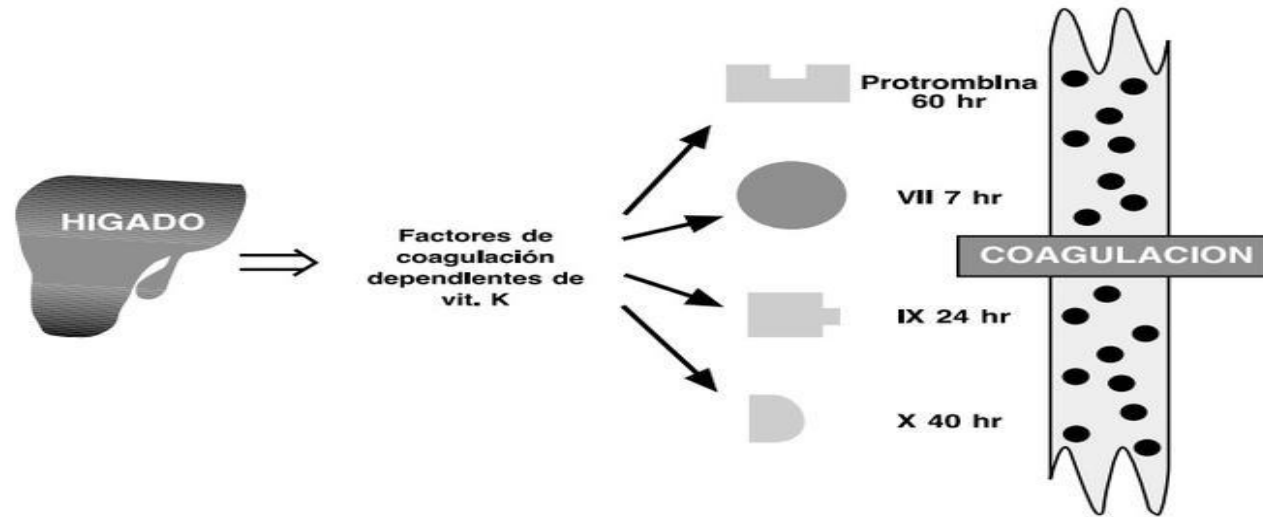


Fig. 1. Ciclo de la vitamina K.

# Dieta y resistencia al TACO

- La vitamina K también puede ser reducida por una vía alterna dependiente de NADH. Esta vía no es inhibida por los anticoagulantes y opera con **niveles plasmáticos de vitamina k muy altos**



Vida media Factores vitamina K dependientes.

# Reversión de anticoagulantes vit K dependientes

**Tabla 4.** Comparación entre las diferentes medidas disponibles para la reversión del efecto de los antihistamínicos K

| Parámetro<br>Producto              | PFC                                                                   | CCP                                                                      | rFVIIa               | Vitamina K                  |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Volumen                            | Grande                                                                | Pequeño                                                                  | Pequeño              | Pequeño                     |
| Velocidad administración           | Lenta                                                                 | Rápida                                                                   | Rápida               | Bolo lento/perfusión rápida |
| Disponibilidad                     | No inmediata (variable alrededor de 30 minutos)                       | Inmediata                                                                | Inmediata            | Inmediata                   |
| Seguridad transmisión de patógenos | Menor<br>(1 solo paso de inactivación/eliminación viral o cuarentena) | Alta (S/D, nano-filtración, dos pasos de inactivación/eliminación viral) | No riesgos descritos | Efecto tardío<br>Total      |
| Compatibilidad de grupo            | Sí                                                                    | No                                                                       | No                   | No                          |

PFC: Plasma fresco congelado; CCP: concentrado complejo protrombínico; S/D: Solvente/detergente; rFVIIa: Factor VII activado recombinante.

# TACO

- Pacientes en tratamiento con warfarina, el riesgo de sangrado mayor es de 3-6,5% y es mortal en el 1% (Leissinger et al).
- La vitamina K intravenos revierte el sangrado en 4-8 h, puede NO bajar el valor de INR a lo normal y se puede dar resistencia a la warfarina durante 1 semana posterior a la aplicación.
- El plasma teóricamente mejora en INR pero la cantidad de plasma que se requiere con INR altos puede producir sobrecarga de volumen, especialmente pacientes cardíacos (Leissinger et al).
- El Novoseven (factor VII) al ser un solo factor no se sabe si realmente puede ser una solución. Vida media corta (aprox 3 horas)

# Administración y farmacocinética .

Administrado por vía endovenosa , directo (10 min) tiene efecto prácticamente inmediato y su efecto persiste durante unas 6-8 horas .

Los efectos de la vitamina K, si se administra al mismo tiempo, se consiguen habitualmente dentro de las 4-6 horas. Con cual puede no ser necesaria una segunda dosis.

En caso de requerirla monitorizar y considerar vidas medias de factores de coagulación.

Los intervalos de semivida plasmática son:

| Factor de coagulación | Semivida      |
|-----------------------|---------------|
| Factor II             | 48 - 60 horas |
| Factor VII            | 1,5- 6 horas  |
| Factor IX             | 20 - 24 horas |
| Factor X              | 24 - 48 horas |

Dosis para reversión , considerar INR :

|                                                           |                  |                  |                  |                 |
|-----------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <b>INR inicial</b>                                        | <b>2-2,5</b>     | <b>2,5-3</b>     | <b>3-3,5</b>     | <b>&gt; 3,5</b> |
| <b>Dosis aproximada (ml de Octaplex/Kg peso corporal)</b> | <b>0,9 – 1,3</b> | <b>1,3 – 1,6</b> | <b>1,6 – 1,9</b> | <b>&gt; 1,9</b> |

La dosis unitaria no debe exceder las 3.000 U.I. (120 mL de Octaplex)

[illegible]

# Complicaciones:

- ❖ Trombosis
- ❖ Formación de anticuerpos ( déficit congénitos) ( $>0,01\%$  y  $<0,1\%$ )
- ❖ HTA (1%),
- ❖ Cefalea (1%)
- ❖ Eritema o calor local (1%)
- ❖ Seroconversión Parvovirus B19

# Complicaciones Trombóticas

## Adverse Events Following International Normalized Ratio Reversal in Intracerebral Hemorrhage

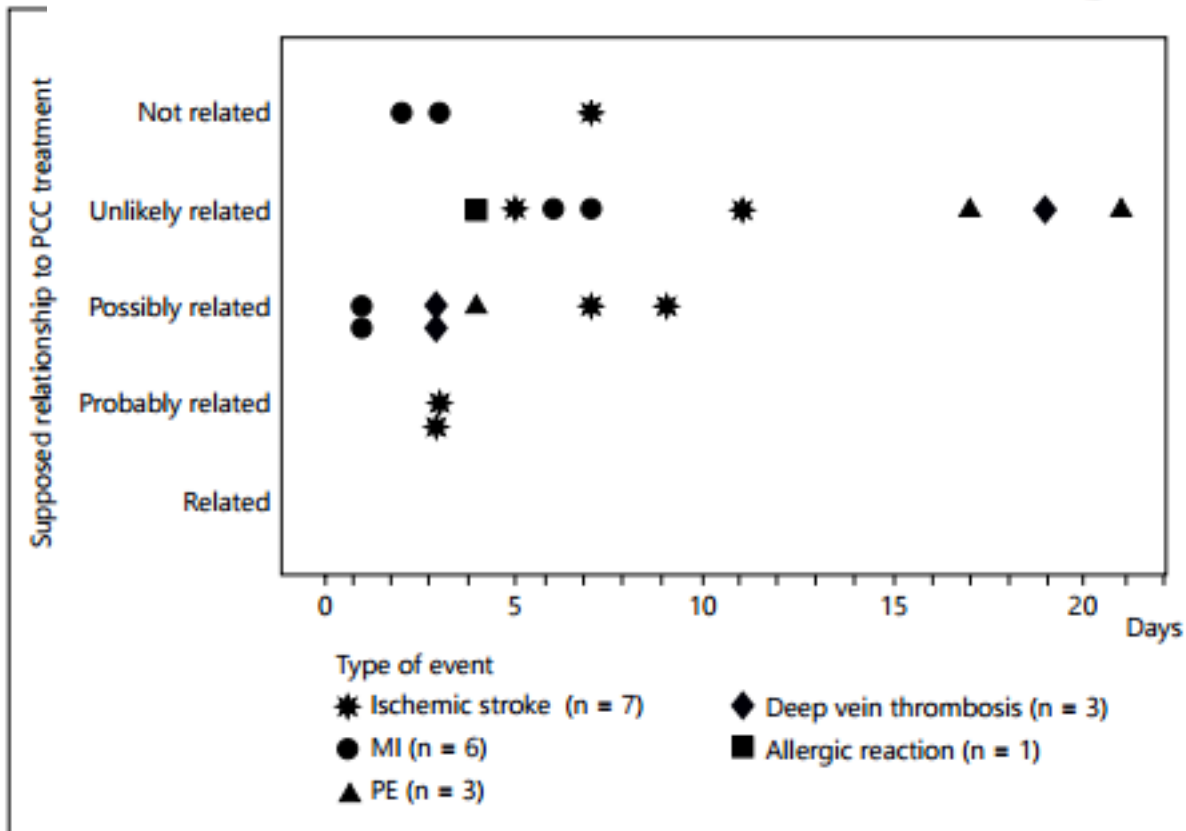
Cerebrovasc Dis 2016;42:446–454  
DOI: 10.1159/000448815

### Discussion

The major findings of this study are that (1) TEs after PCC treatment were observed in 9.3% of patients but none were classified as 'related' to the treatment with PCC. (2) None of the TEs were classified as 'related' but

higher PCC dosing and development of TEs was observed, PCC doses between >2,000 and 3,000 IU and higher morbidity at ICH onset was associated with TEs.

Hence, individual titration of PCC to avoid exposure to unnecessarily high doses using point-of-care devices should be prospectively explored.



**Fig. 1.** TE and allergic event during the hospital stay and results of causal relationship to PCC treatment.

# Complicaciones Trombóticas

*Franchini M, Lippi G*

**Table II** - Thromboembolic complications with the use of the PCC Confidex

| Author, year<br>(reference) | Study design               | Inclusion criteria                                                            | N. of patients | Thromboembolic<br>events (%) |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|
| Evans, 2001 (37)            | Prospective non-randomised | Major bleeding and INR > 14                                                   | 10             | 0/10                         |
| Preston, 2002 (38)          | Prospective non-randomised | Major bleeding or need for urgent reversal of anticoagulation                 | 42             | 1/42 (2.4)                   |
| Lorenz, 2007 (39)           | Prospective cohort         | Need for urgent reversal of anticoagulation                                   | 8              | 0/8                          |
| Pabinger, 2008 (40)         | Prospective multicentre    | Emergency anticoagulation reversal                                            | 43             | 1/43 (2.3)                   |
| Bruce, 2008 (41)            | Retrospective analysis     | Severe bleeding                                                               | 24             | 0/24                         |
| Schick, 2008 (42)           | Retrospective              | Major bleeding or urgent anticoagulation reversal                             | 50             | 0/50                         |
| Staudinger, 1999 (43)       | Prospective                | Overt bleeding or planned invasive procedures in critically ill patients      | 16             | 0/16                         |
| Lorenz, 2003 (44)           | Prospective multicentre    | Acute bleeding or surgical/invasive procedures in patients with liver disease | 22             | 0/22                         |
| <b>Total</b>                |                            |                                                                               | <b>165</b>     | <b>2/215 (0.9)</b>           |

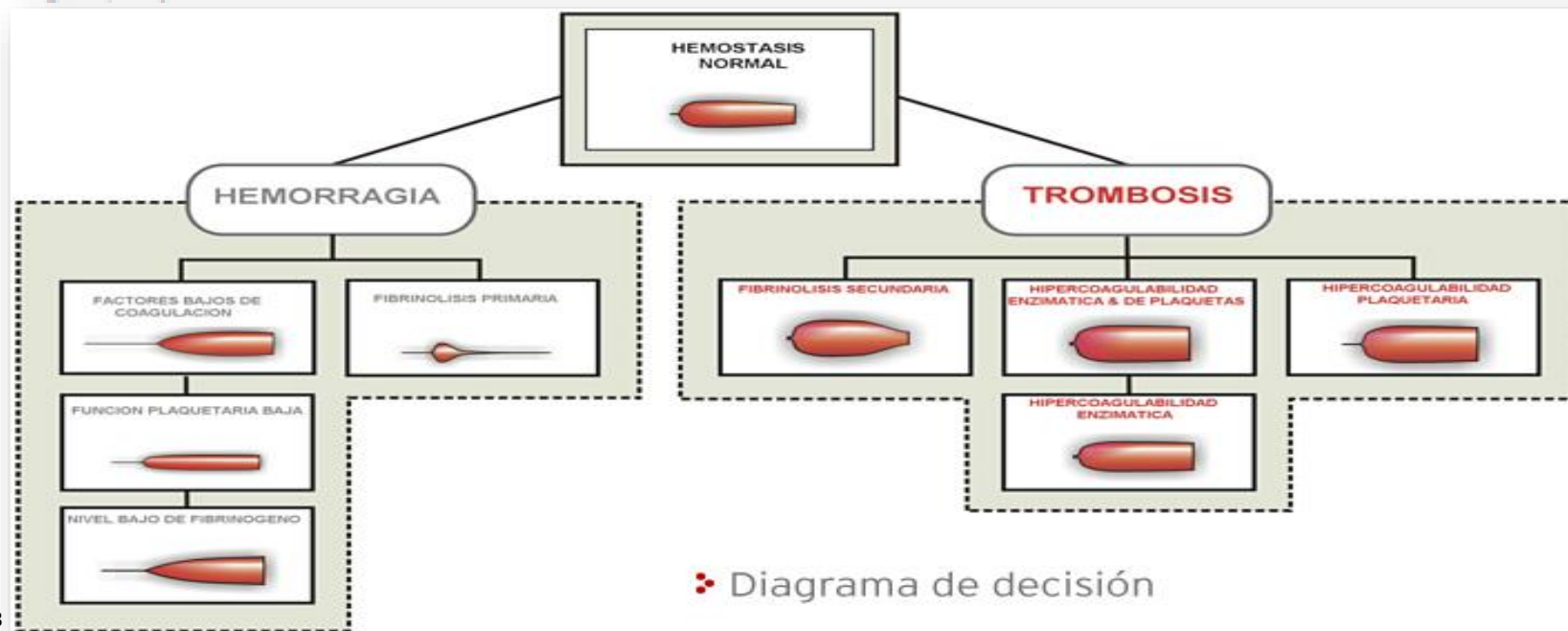
# Consideraciones de exámenes de laboratorio.

- En INR se correlaciona bien con el grado de anticoagulación en pacientes con TACO , sin embargo la correlación con la reversión del efecto no es buena .
- Es así como el FVIIa corrige rápidamente el INR pero en efecto a nivel de la vía intrínseca y común es incierto.
- Mejor evaluación del efecto CCP con pruebas viscoelásticas (TEG y ROTEM)

**Table 3. Outcomes Associated with PCC and TEG-guided Therapy of Trauma Patients (39)**

| Outcome               | FFP<br>(n = 601) | PCC + TEG<br>(n = 80) | Significance |
|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|
| Transfusion avoidance | 3%               | 29%                   | $p < 0.0001$ |
| Platelet transfusions | 44%              | 9%                    | $p < 0.0001$ |
| Hospital stay (days)  | 32               | 23                    | $p = 0.005$  |
| Mortality             | 10%              | 7.5%                  | ns           |

FFP = fresh frozen plasma; PCC = prothrombin complex concentrate; TEG = thromboelastography.





# Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants

Marcel Levi<sup>1,2</sup>

**Table 1** Pharmacological options for reversing the effect of the direct-acting oral anticoagulants

| Inhibitor                                          | Conventional dose |
|----------------------------------------------------|-------------------|
| Nonspecific reversal (prohemostatic interventions) |                   |
| Prothrombin complex concentrates                   | 50 U/kg           |
| Activated prothrombin complex concentrates         | 50 U/kg           |
| Recombinant factor VIIa                            | 90 µg/kg          |
| Specific reversal                                  |                   |
| Directed at dabigatran                             |                   |
| Idarucizumab                                       | 5 g               |
| Directed at rivaroxaban, apixaban, and edoxaban    |                   |
| Andexanet-alfa                                     | 600–800 mg        |
| Ciraparantag                                       | 100 mg            |

# FVII a

- Faltan estudios .
- Se ha asociado con mayor frecuencia de trombosis (12.8–24).especialmente arteriales 5% mas que grupo control.

Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hem- orrhage. N Engl J Med. 2008;358:2127–37.

Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. JAMA. 2006;295:293–8

. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270-382 [PMID: 23656742 DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b]



REVIEW ARTICLE

## Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage

### A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine

**Table 5** Summary of recommendations for reversal of antithrombotic agents in patients with intracranial hemorrhage

| Antithrombotic              | Reversal agent                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamin K antagonists       | If INR $\geq 1.4$ :<br>Vitamin K 10 mg IV, plus<br>3 or 4 factor PCC IV<br>(dosing based on weight, INR and PCC type) OR FFP 10–15 ml/kg IV if PCC not available |
| Direct factor Xa inhibitors | Activated charcoal (50 g) within 2 h of ingestion,<br>Activated PCC (FEIBA) 50 units/kg IV OR 4 factor PCC 50 units/kg IV                                        |

# Precaución:

- En el déficit congénito de cualquier factor dependiente de la vitamina K se deberá utilizar un producto de factor de coagulación específico cuando se dispone de él.
- En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K utilizar Octaplex solo si es necesario una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los casos de hemorragias mayores o cirugía de emergencia. RECORDAR QUE MUCHOS DE ESTOS PACIENTES SON PROCOAGULANTES .Evaluar riesgo/beneficio.
- En embarazadas, inmunosuprimidos y portadores de anemia hemolítica considerar que las técnicas de inactivación viral pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como VHA o el parvovirus B19.
- Estrecha monitorización a pacientes con historia de enfermedad cardíaca coronaria, a los pacientes con enfermedad hepática, a pacientes peri o postoperatorios, a neonatos, o a pacientes con riesgo de evento tromboembólico o de coagulación intravascular diseminada.

# Costos

## 7. AREA ECONÓMICA

|                                  | <b>Octaplex</b><br>1 vial 20 ml (0,6 UI) | <b>Novoseven®</b><br><b>VIAL 2,4MG (120KUI)</b> | <b>Novoseven®</b><br><b>VIAL 1,2 MG (60 KUI)</b> |
|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Precio unitario (PVL+IVA)</b> | 218,40                                   | 1324,48                                         | 668,93                                           |
| <b>Posología*</b>                | 7 viales                                 | 3 viales                                        |                                                  |
| <b>Coste día*</b>                | 1528,80                                  | 3973,44                                         |                                                  |

\*la dosis de octaplex se ha calculado para un paciente de 70 kg y según ficha técnica, y la de Novoseven según la práctica en la CUN

Table 2.

### Comparative Acquisition Costs of Concentrated Clotting Factor Products for Urgent Warfarin Reversal<sup>a,b</sup>

| Agent (dose)                   | Regimen                |                           |        |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
|                                | FFP + Three-Factor PCC | Three-Factor PCC + rFVIIa | aPCC   |
| FFP (15 mL/kg)                 | \$300                  | N/A                       | N/A    |
| Three-factor PCC (25 units/kg) | \$1932                 | \$1932                    | N/A    |
| rFVIIa (20 µg/kg)              | N/A                    | \$2820                    | N/A    |
| aPCC (1000 units)              | N/A                    | N/A                       | \$1800 |
| Total cost of regimen          | \$2232                 | \$4752                    | \$1800 |

<sup>a</sup>aPCC = activated prothrombin complex concentrate, FFP = fresh frozen plasma, N/A = not applicable, PCC = prothrombin complex concentrate, rFVIIa = recombinant factor VIIa.

<sup>b</sup>Costs of medications are for an 80-kg patient based on the suggested wholesale price (three-factor PCC = \$0.97/unit, rFVIIa = \$1410/mg, aPCC = \$1800/1056 units) with doses rounded to nearest vial size and do not reflect the costs of administering the drug or treating adverse effects associated with the drug. Source of medication cost information: Amerisource-Bergen online product catalog; October 2012. <https://passport.amerisourcebergen.com/irj/portal> (accessed 2012 Aug 31). Cost of FFP = approximately \$60 per unit (200–250 mL/unit), available through blood banks.