Complex protrombina

Correcció ràpida del dèficit de factors de la coagulació dependents de vitamina K

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data 14/01/2010 Codi 02/10

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:
Servei: Anestesia i Reanimació
Justificació de la sol·licitud: avantatges respecte a manipulació i velocitat d'administració.
Data recepció de la sol·licitud: 26/08/2009
Autors: María Eugenia Palacio, Juan Carlos Juárez i Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Complex de protrombina: factors de la coagulació II, VII, IX, X, proteïna C i S.
Nom comercial: Beriplex®
Laboratori: CSL Behring S.A.
Grup terapèutic: Factors de la coagulació IX, II, VII i X en combinació Codi ATC: B02BD01
Via d'administració: Intravenosa
Dispensació: Ús hospitalari
Via de registre: Reconeixement mutu.

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVP amb IVA (€)	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Beriplex® 500 UI pols i dissolvent per a solució injectable	Vial 1 + 1	6611111	266.15 €	218,40 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció[1]

Els factors II, VII, IX i X de la coagulació, que es sintetitzen al fetge amb ajuda de la vitamina K, es denominen comunment *complex de protrombina* i formen part de la via extrínseca de la coagulació, que té com objectiu la formació del coàgul (hemostàsia primària). La manca d'algun d'aquests factors provocarà una major tendència al sagnat.
Las proteïnes C i S, que també es sintetitzen al fetge, inhibeixen la coagulació por inactivació dels factors Va i VIIIa. La deficiència d'aquestes proteïnes s'associa amb risc de trombosi.

La deficiència adquirida d'aquests factors apareix durant el tractament amb antagonistes de la vitamina K i pot donar lloc a hemorràgies, principalment retroperitoneals o cerebrals.

La insuficiència hepàtica greu també origina nivells notablement reduïts d'aquests factors i una tendència al sagnat clínicament rellevant que sol ser complexa a causa de la coagulació intravascular de grau menor simultània, nivells reduïts de plaquetes, deficiència dels inhibidors de la coagulació i fibrinòlisi alterada.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS[1]:

- Tractament i profilaxi perioperativa de sagnats en deficiència adquirida dels factors de la coagulació del complex de protrombina, com la deficiència causada pel tractament amb antagonistes de la vitamina K, o en cas de sobredosi d'antagonistes de la vitamina K, quan és necessària una ràpida correcció de la deficiència dels mateixos.

- Tractament i profilaxi perioperativa en casos de sagnats en la deficiència congènita d'algun dels factors de la coagulació dependents de la vitamina K, quan no es disposa de productes purificats del factor específic.

No es disposa del informe EPAR de l'EMEA ni del informe CEDER de la FDA.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració[1]

Posologia

La posologia i la durada de la teràpia de substitució depenen de la gravetat de la deficiència, de la localització i importància de l'hemorràgia i del quadre clínic del pacient.

- **Tractament i profilaxi perioperativa de sagnats durant el tractament amb medicaments antagonistes de la vitamina K.**

  La posologia dependrà del valor de l'INR abans del tractament i de l'INR que es vol aconseguir. En la següent taula es donen dosis aproximades (ml de solució reconstituïda del producte/ kg de pes corporal i UI de FIX/ kg de pes corporal) que es requereixen per normalitzar l'INR (p.ex.<1.3) a diferents nivells inicials d'INR.

INR inicial	2.0 - 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosi aproximada (ml/ kg de pes corporal)	1	1.4	2
Dosi aproximada de factor IX (UI)/ kg de pes corporal	25	35	50

  La dosi màxima recomanada és de 5000 UI de FIX.

  L'efecte del fàrmac apareix com a molt tard 30 minuts després de la seva administració i persistirà durant 6-8 h aproximadament. L'efecte de la vitamina K s'assoleix normalment a les 4-6 h, per lo que normalment no es requereix, si s'administren concomitantment, un tractament repetit amb el complex protrombínic.

  Es obligatori monitoritzar l'INR durant el tractament.

- **Tractament i profilaxi perioperativa en casos en deficiència congènita d'alguns dels factors de la coagulació dependents de la vitamina K, quan no es disposa de productes del factor de la coagulació específic.**

  El càlcul de la dosi requerida del concentrat del complex de protrombina es basa en dades d'assaigs clínics:
  - 1 UI de FIX per kg de pes corporal incrementa l'activitat plasmàtica del FIX en un 1,3% (0,013 UI/ ml) de l'activitat normal (Prothromplex® 0,8%).
  - 1 UI de FVII per kg de pes corporal incrementa l'activitat plasmàtica del FVII en un 1,7% (0,017 UI/ ml) de l'activitat normal (Prothromplex® 2%).
  - 1 UI de FII per kg de pes corporal incrementa l'activitat plasmàtica del FII en un 1,9% (0,019 UI/ ml) de l'activitat normal. (Prothromplex® 1,5%).
  - 1 UI de FX per kg de pes corporal incrementa l'activitat plasmàtica del FX en un 1,8% (0,018 UI/ ml) de l'activitat normal. (Prothromplex® 1,5%).

  Una Unitat Internacional (UI) d'activitat d'un factor de la coagulació és equivalent a la quantitat continguda en un ml de plasma humà normal.

  Per exemple, el càlcul de la dosi requerida de factor X es basa en que 1UI de factor X per kg de pes corporal incrementa l'activitat plasmàtica del factor X en 0,018 UI/ ml.

  La dosi requerida es calcula mitjançant la següent fórmula:

  Unitats requerides = pes corporal (Kg) x increment desitjat de FX (UI/ml) x 56

  On 56 (ml/kg) és el valor recíproc de la recuperació estimada; però, si es coneix la recuperació individual s'ha de fer servir aquest valor al càlcul.

Forma de preparació i d'administració

S'ha de reconstituir segons s'especifica a la fitxa tècnica i s'ha d'administrar via intravenosa (no més de 3 UI/Kg/min, màx 210 UI/min, aprox 8 ml/ min).

3.4 Farmacocinètica[1]

Els valors de semivida plasmàtica són (valors mitjans i rang):

- Factor II: 60 (25 – 135) hores
- Factor VII: 4 (2 – 9) hores
- Factor IX: 17 (10 – 127) hores*
- Factor X: 31 (17 – 44) hores
- Proteïna C: 47 (9 – 122) hores*
- Proteïna S: 49 (33 – 83) hores*

*vida mitja terminal, model bicompartimental

L'administració intravenosa implica que el preparat està disponible de manera immediata i la biodisponibilitat és proporcional a la dosi administrada.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

La deficiència adquirida dels factors de la coagulació dependents de vitamina K és pot produir com conseqüència de un dany hepàtic, dèficit de vitamina k o l'ús d'antagonistes de la vitamina k en el tractament amb anticoagulants orals (TAO)[2].

Les hemorràgies greus associades al TAO amb antagonistes de la vitamina K és produeixen amb una taxa de 2,4 - 8% per pacient-any[3]. De fet, el risc d'una hemorràgia intracranial, una de les conseqüències més greus del TAO, s'associa amb una taxa de mortalitat d'aproximadament el 60%[4].

Les opcions terapèutiques actuals per revertir la hemorràgia associada amb el TAO són la vitamina K, el plasma fresc congelat (PFC) i els concentrats de complex de protrombina (CCP).

L'efecte de la vitamina K és lent (24h via oral i 4-8 h via ev) i imprevisible per revertir l'anticoagulació i, encara que és poc freqüent, pot donar reaccions al·lèrgiques[5]. Altes dosis de vitamina K no escurcen el temps de reversió de l'anticoagulació i poden disminuir tant l'INR que produeixen una resistència al TAO que pot persistir fins a 1 setmana[6].

L'ús de PFC està associat amb diversos inconvenients com són el temps necessari per descongelar el producte i el volum que s'ha d'administrar (15 ml/ kg) és gran i s'ha de infondre ràpidament; en conseqüència, es pot observar un retard en la correcció de l'anticoagulació, una sobrecàrrega de volum i, en molts casos, una correcció insuficient de la coagulació, especialment en aquells pacients amb un INR molt alt[3,5,7]. Cal tenir en compte que el PFC conté isohemaglutinines per lo que s'ha d'utilitzar el del grup sanguini específic i a més hi ha un risc potencial de transmissió de virus. Per tot això, les guies de pràctica clínica Europea, Britànica i dels EEUU recomanen l'ús de CCP en combinació amb vitamina K, en comptes de PFC com primera línia per a la reversió de l'anticoagulació d'emergència (RAE) en cas d'hemorràgia[8-11].

Els preparats de CCP, com a Beriplex®, contenen els factors de la coagulació dependents de vitamina K (II, VII, IX i X) i són derivats del plasma humà que han estat sotmesos durant la fabricació a etapes de inactivació/ eliminació de virus[3,7]. La presència d'almenys una proteïna inhibidora de la de coagulació (proteïna C, proteïna S, proteïna Z, antitrombina III i/o heparina) en la majoria de preparats de CCP pot tenir un paper clau en el manteniment de l'equilibri hemostàtic en el moment en que hi hagi un augment dels factors de la coagulació[12,13]. La àmplia experiència clínica ha demostrat que CCP s'associa amb una reversió del TAO més ràpid que el PFC[3]. D'altra banda, el risc que comporta les reaccions transfusionals i la sobrecàrrega de líquids es redueix notablement amb el CCP amb una reducció del volum necessari per normalitzar el INR 30 vegades menor amb un CCP que con PFC (60 vs 2.000 ml).[13] D'altra banda, el tractament amb CCP s'associa amb un risc molt baix de esdeveniments adversos trombòtics comparat amb PFC[3,13].

El factor VII activat (rFVIIa) ha estat proposat com una altra alternativa per a la RAE de la warfarina[14,15]. Els resultats de un nombre petit de series de casos indiquen que el bolus de rFVIIa a dosis de 10-90 µg/ kg reverteix ràpidament la toxicitat amb warfarina en pacients amb INR alts[14] o amb una hemorràgia cerebral.[15] La dosi òptima de rFVIIa encara no s'ha determinat; a més, la curta semivida del rFVIII (aprox 3 h en adults)[16] pot donar lloc a la necessitat de dosis múltiples i pot augmentar-ne el risc de trombosi.[17] Preocupa el fet que el rFVIIa pugui disminuir i corregir INRs elevats sense corregir les deficiències dels FII, FIX i FX ja que no és coneix si es podrà aconseguir una hemostàsia clínica sostinguda en cas de nivells molt baixos dels factors de la coagulació dependents de la vitamina K. A més, no hi ha estudis clínics prospectius i aleatoritzats on es compari l'eficàcia i la seguretat del rFVIIa amb CCP o PFC per a la RAE o en cas d'hemorràgia aguda.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants				
Nom		**Beriplex®[1]**	**Octaplex®[18]**	**Prothromplex®[19]**
Presentació		500 UI	500 UI	600 UI
Posologia		1-2 ml/ kg	1-2 ml/ kg	No especificada
Composició	FII (UI/ vial)	400-960	220-760	600
	FVII (UI/ vial)	200-500	180-480	500
	FIX (UI/ vial)	400-620	500	600
	FX (UI/ vial)	440-1200	360-600	600
	Prot C (UI/ vial)	300-900	140-620	mín 400
	Prot S (UI/ vial)	260-520	140-640	ND
	AT-III (UI/ vial)	ND	ND	15-30
	Prot totals (mg/ vial)	120-280	260-820	300-750
	Excipients	Heparina, albúmina humana, ATIII, NaCl, citrat sòdic i HCl o NaOH	Heparina, citrat i sodi	Heparina sòdica, citrat trisòdic 2H2O i NaCl
Conservació		< 25ºC	< 25ºC	Entre +2 y +8 ªC
Trasbalsador		Mix 2 vial	Set de transferència estàndard	Set de transferència estàndard
Velocitat d'administració		8 ml/ min (210 UI/ min)	Inici 1 ml/ min seguit de 2-3 ml/ min.	S'ha de temperar el vial. ≤ 5 ml/ min
Desactivació vírica (inactivació + eliminació)		Pasteurització + nanofiltració	Solvent/ detergent + nanofiltració + precipitació amb etanol	Calor per vapor, 60ºC-10h a 190mbar, luego 80ºC-1 h a 375mbar + nanofiltació

Kalina i col[12] van realitzar un estudi in vitro on van comparar set presentacions comercials de CCP, que inclouen les presentacions comercialitzades a l'Estat Espanyol Beriplex®, Octaplex® i Prothromplex®. Van mirar els nivells dels factors de coagulació (FII, FVII, FIX i FX) i dels inhibidors (proteïna C, proteïna S i proteïna Z), els factors de coagulació activats, la quantitat d'heparina, la capacitat inhibidora de trombina i el contingut en proteïna total.
Les concentracions més altes de FX i FIX es van trobar a Beriplex®, així com de les proteïnes inhibidores. Cap d'ells va donar positiu en la detecció dels factors de la coagulació activats. La capacitat inhibidora de la trombina va ser similar entre Beriplex® i Prothromplex® i molt inferior per Octaplex®. Beriplex® i Prothromplex® contenen concentracions similars d'AT-III, Octaplex® conté molt poc d'AT-III però d'heparina és el que més en té. Beriplex® conté quantitats similars d'ATIII i d'heparina. Tots contenen albúmina humana, ja sigui com una proteïna residual del plasma o com additiu per a l'estabilització del preparat. Beriplex® conté les majors concentracions d'albúmina i va ser el més pur, amb una mitjana del 42% de totes les proteïnes postreconstitució terapèuticament actives. La puresa es va determinar mitjançant l'anàlisi SDS-PAGE. En el cas de Beriplex®, només es van trobar dues bandes de proteïnes que contenen les proteïnes terapèutiques més importants i l'altra banda correspon a l'albúmina humana. Octaplex® i Prothromplex® van presentar un gran nombre de bandes de proteïnes amb pesos moleculars més alts i més baixos que les proteïnes terapèutiques, el que indica major quantitat d'impureses. Cal destacar que aquest estudi ha estat realitzat per CSL Behring, laboratori fabricant de Beriplex®.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Autors i disseny	Nº Pac.	Objectiu/ Motiu del tractament	Maneig	Resultats d'eficàcia i seguretat
Pabinger i col 2008[20], prospectiu multicèntric multinacional	43	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en pac amb TAO. 26 pac amb un INR>2 requerint un procediment intervencionista i 17 pac amb hemorràgia aguda.	Dosi 25-50 UI/ kg segons INR al inici. TC: vitamina K (38 pac)	Veloc mitjana d'infusió 7,5 ml/ min (188 UI/ min). Als 30 min l' INR va disminuir ≤ 1,3 en el 93% dels pac i es va mantenir fins a les 48 h. Es va observar un increment ràpid i mantingut dels factors de la coagulació i de les proteïnes anticoagulants circulants. Els marcadors de trombogenicitat F1+2 i TAT es van incrementar ràpidament però de manera transitòria desprès de la infusió de CCP, malgrat que els nivells van disminuir 6 h després de la infusió i es van mantenir fins a les 48 h. Hi ha haver canvis mínims en els nivells plasmàtics de dímer-D i en els paràmetres hematològics (Hb, recompte plaquetari i Hto). Un cas de mort per embolisme pulmonar. Cap transmissió de virus.
Lorenz i col 2003[21], prospectiu, multicèntric	22	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en pac amb afectació hepàtica. Pac amb IQ<50 i hemorràgia aguda o que requereixen un procediment intervencionista.	Dosi i duració del tractament segons intensitat coagulopatia, grau i localització del sagnat i per aspectes clínics. Es van permetre 1 o 2 infusions de CCP. TC: ATIII (5 pac)	Dosi mitjana inicial 1500 UI. Veloc mitjana de infusió 150 UI/ min o 6 ml/ min. A la segona infusió, dosi mitjana 2000 UI. En total 27 infusions. Un increment mig d'IQ de 36,6% a 70,2% als 10 min de la infusió de CCP; es va observar un increment semblant desprès de la segona infusió. Un cas de vòmits es va associar amb el tractament. Es va observar un increment de FVIIa, F1+2 i TAT després de la primera infusió; el monómer de fibrina va romandre sense canvis. El D-dímer es va incrementar de forma transitòria i el TTPA va disminuir lleugerament de 38s a 33s. La resta de paràmetres (hematocrit, recompte plaquetar i signes vitals) sense canvis. No es va observar cap esdeveniment tromboembòlic ni cap transmissió de virus.
Preston i col 2002[22], prospectiu, multicèntric	42	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en pac que requereixen una reversió urgent del seu TAO (warfarina).	Dosi 25-50 UI/ kg segons INR al inici. TC: vit K	La correcció complerta de l'INR (<1,3) es va assolir als 20 min en 33 pac; els 9 pac restants tenien un INR entre 1,3 i 1,9. Els nivells d'AT eren baixos en 18 pac abans del tractament amb CCP, i van disminuir un poc més en 4 pac, del quals 1 pac es va acompanyar amb disminució del fibrinògen, recompte plaquetari i dímer-D, però aquest pac no va presentar cap efecte advers. Un pacient amb malaltia vascular perifèrica greu, sèpsis i insuf renal i cardíaca va morir d'un atac cerebral trombòtic després de l'amputació de la cama, 48 hores després de rebre CCP.

ATIII: antitrombina III CCP: concentrat del complex protrombínic (Beriplex®), F1+2: fragment F1+2 de protrombina, IQ: índex de Quick, pac: pacients, REA: reversió de l'anticoagulació d'emergència, TAO: teràpia anticoagulant oral, TC: tractament concomitant, TP: temps de protrombina, TPPA: temps de protrombina parcial activat, TAT: complex trombina-antritrombina

Autors i disseny	Nº Pac	Objectiu/ Motiu del tractament	Maneig	Resultats d'eficàcia i seguretat
Staudinger i col 1999[23], prospectiu, unicèntric	16	Avaluar la trombogenicitat de CCP en pac crítics. Pac amb TP<50% i hemorràgia aguda o procediment intervencionista que ocasioni risc de sagnat.	Dosi 2000 UI (FIX) en 60 min.	TP, proteïna C, FII, FVII, FIX, FX, TAT i F1+2 van mostrar un increment significatiu després de l'administració de CCP. Tots aquests paràmetres van descendir fins als valors bassals a les 24 h. La resta de paràmetres (TTPA, fibrinògen, recompte plaquetar, AT-III, dímer D) no van tenir un canvi significatiu en els nivells. No es va observar cap esdeveniment tromboembòlic.
Schick i col 2009[24], retrospectiu i unicèntric	50	Avaluar l'eficàcia i seguretat en pac que requereixen RAE (12) o amb hemorràgia greu (38). Grup RAE: objectiu arribar a un INR de 1,7 abans de la cirurgia. Grup hemorràgia: objectiu arribar a un INR > 1,2. Transfusió sanguínia si Hb ≤ 9 o ≤ 7 g/ dl en pacient amb risc cardíac o no, respectivament.	Dosi de CCP (UI) = IQ desitjat (%) – IQ actual (%) x pes corporal (Kg). Adm en 10-20 min. Es van permetre dosis repetides. TC: eritròcits, plaquetes, concentrat de fibrinogen, PFC, desmopresina i vitamina K.	Les característiques bassals van ser similars en ambdós grups, excepte que l'INR mitjà i els nivells d'Hb a l'inici van ser significativament majors en els pac que requereixen RAE que els pac amb hemorràgia. *Grup RAE (12 pac):* l'INR va disminuir significativament (de 2,8 a 1,5) després d'una infusió de CCP (dosi mitjana 1.500 UI). No es va produir cap hemorràgia perioperatòria. Dos pac va rebre plaquetes, eritròcits i PFC abans i després de l'administració de CCP. 7 pac van rebre vitamina K. *Grup amb hemorràgia (38 pac):* la infusió de CCP (dosi mitjana 2000 UI) va reduir significativament l'INR (de 1,7 a 1,4). 5 pac van rebre vitamina K. Es van administrar teràpies conservadores addicionals en 27 pac dins de les 6 hores abans i 22 pac dins de les 6 hores després del tractament amb CCP. Vint d'aquest últims 22 pac van rebre: eritròcits sols (8), eritròcits i PFC (5); PFC sol (4); eritròcits, PFC i plaquetes (2); eritròcits i plaquetes (1). No es va trobar una reducció significativa de l'INR entre els pac que havien rebut PFC o vitamina K. Van deixar de sagnar 4/ 11 pac amb sagnat quirúrgic i 26/27 pac amb hemorràgia difusa després de l'administració de CCP. Els nivells d'Hb van augmentar significativament respecte als nivells bassals en pac amb sagnat i la pressió arterial es va estabilitzar. Cap esdeveniment trombòtic ni cap canvi en la funció renal ni hepàtica.
ATIII: antitrombina III CCP: concentrat del complex protrombínic (Beriplex®), F1+2: fragment F1+2 de protrombina, IQ: índex de Quick, pac: pacients, REA: reversió de l'anticoagulació d'emergència, TAO: teràpia anticoagulant oral, TC: tractament concomitant, TP: temps de protrombina, TPPA: temps de protrombina parcial activat, TAT: complex trombina-antritrombina				

Autors i disseny	Nº Pac	Objectiu/ Motiu del tractament	Maneig	Resultats d'eficàcia i seguretat
Bruce i col 2008[25], retrospectiu, unicèntric	24	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en el tractament d'hemorràgies greus en cirurgia cardíaca, tractament amb warfarina i altres cirurgies.	Cirurgies: si el pac respon malament a PFC, plaquetes i crioprecipitat). RAE: tots els pac amb hemorràgia greu.	El 83,3% dels pac no va rebre més de 1.500 UI; les dosis més altes es van donar en pac sotmesos a by-pass coronari o que requerien RAE. Reducció considerable en l'administració d'altres productes de la sang, amb l'excepció de les plaquetes en pac sotmesos a by-pass coronari, durant les 24 h després del tractament amb CCP. La major reducció percentual del TP es va observar en el grup de warfarina i del TPPA en el grup de reemplaçament de la valvular. El fibrinogen no va disminuir en cap pacient després del tractament amb el CCP. Els resultats d'hemostàsia es van obtenir de 18 pac, dels quals 14 van assolir una hemostàsia parcial o complerta. Cap esdeveniment tromboembòlic.
Lorenz i col 2007[26], retrospectiu, multicèntric	8	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en pac en TAO (fenprocoumon). 7 pac requerien RAE i 1 pac amb hemorràgia cerebelosa pontina.	Dosi i duració del tractament segons intensitat coagulopatia, grau i localització del sagnat i per aspectes clínics. Es van permetre 1 o més infusions de CCP. TC: 5 pac (REA) van rebre 1000 UI ATIII i 2 d'aquest també heparina. El pac amb hemorràgia va rebre vitamina K.	Primera infusió: dosi mitjana 3600 UI (57,0 UI/ kg), duració mitjana 6 min i velocitat mitjana 17 ml/ min (426 UI/ min). Dosis segona infusió 1500 UI i 3500 UI (2 pac). Als 10 min de la primera infusió, INR ≤ 1,3 en 7 pac i d'1,4 en 1 pacient. Es va observar un augment ràpid estadísticament significatiu de l'IQ de 57% a 84% i va ser acompanyat per una reducció mitjana significativa de 31 s en el temps de TTPA. Cap esdeveniment tromboembòlic ni cap transmissió de virus.
Evans i col 2001[27], retrospectiu, unicèntric	10	Avaluar l'eficàcia i seguretat de CCP en pac amb INR>8 amb hemorràgia greu o que requereixen cirurgia urgent.	30 UI/ kg en 10-15 min. TC: 5 mg vit K	Tots els INR van ser <1,3 als 30 min, però a les 48 h, els nivells dels factors van començar a caure lleugerament, i cinc pac tenien un INR de 1'6 i un de 1'7. El potencial de trombina endògena estava completament normalitzat als 30 min, però a les 24 hores estava caient de nou. Això indica que 5 mg de vitamina K via ev no són suficients per mantenir la correcció completa de la descoagulació en pac greument descoagulats. Cap esdeveniment trombòtic.

ATIII: antitrombina III CCP: concentrat del complex protrombínic (Beriplex®), F1+2: fragment F1+2 de protrombina, IQ: índex de Quick, pac: pacients, REA: reversió de l'anticoagulació d'emergència, TAO: teràpia anticoagulant oral, TC: tractament concomitant, TP: temps de protrombina, TPPA: temps de protrombina parcial activat, TAT: complex trombina-antritrombina

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Encara que els estudis clínics publicats conclouen que Beriplex® és un fàrmac eficaç i segur, el nombre de pacients en que s'ha estudiat és reduït. En tots ells, Beriplex® proporciona una normalització ràpida i sostinguda de l'INR, amb una baixa incidència de esdeveniments tromboembòlics i sense cap registre de transmissió de virus.
La dosi òptima de CCP encara no està establerta i l'ús concomitant de vitamina K , així com la dosi d'aquesta, varia d'un estudi a un altre.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

Leissinger CA i col[3] van fer una revisió dels estudis publicats sobre l'ús de CCP en la reversió de l'anticoagulació oral amb warfarina. Inclou 14 estudis, dels quals 3 són assaigs clínics, aleatoritzats, prospectius, 4 són estudis no aleatoritzats, prospectius, 1 és un estudi de casos i controls i els 7 restants són estudis retrospectius. En 7 estudis es demostra l'eficàcia i seguretat de CCP, aconseguint un efecte hemostàtic immediat i sostingut en la majoria dels pacients i un risc baix d'efectes trombòtics. En 2 estudis es compara CCP vs vitamina K i en 4 estudis CCP vs PFC aconseguint-ne un efecte més ràpid i complet amb CCP. Aquesta revisió inclou diferents presentacions comercials de CCP amb una composició qualitativa i quantitativa diferent en els factors de la coagulació dependents de la vitamina K; només 2 estudis s'han realitzat amb Beriplex® (Evans i col[27] i Preston i col[22], ja esmentats al apartat 4.2.a)

4.4 Avaluació de fonts secundàries

La guia britànica sobre anticoagulació oral (warfarina)[8] recomana l'administració de CCP en comptes de PFC en cas de hemorràgia greu conjuntament amb l'administració endovenosa de vitamina K.
La guia europea per a el tractament de l'hemorràgia desprès de un trauma greu[9] recomana l'ús de rFVIIa en cas d'hemorràgia greu que persisteix malgrat els intents per controlar el sagnat amb els components sanguinis (eritròcits, plaquetes, PFC,...). Recomanen l'ús de CCP salament en cas de RAE.
La guia de la *American Heart Association* sobre el tractament amb warfarina[10] recomana l'ús de CCP en cas d'hemorràgia potencialment mortal o sobredosi greu amb warfarina suplementat amb 10 mg de vitamina K1 intravenós lent.
La guia de la *American College of Chest Physicians*[6] recomana en pacients amb hemorràgia greu o potencialment mortal i INR elevat donar vitamina K (10 mg) intravenós lent complementat amb PFC, CCP o rFVIIa depenent de la urgència de la situació. En cas d'elevació persistent de l'INR, es recomana repetir l'administració de vitamina K cada 12 h.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)[1]

- S'han notificat casos aïllats de síndrome nefròtic després d'intentar la inducció de tolerància immune en pacients amb hemofília B amb inhibidors del factor IX i historial de reaccions al·lèrgiques.
- Hi ha un risc de complicacions tromboembòliques després de l'administració del complex de protrombina humà.
- En casos molt rars s'ha observat augment de la temperatura corporal.
- Molt rarament s'ha observat hipersensibilitat o reaccions al·lèrgiques en pacients tractats amb productes que contenen factor IX.
- En casos molt rars es pot produir el desenvolupament d'anticossos enfront d'un o diversos factors del complex de protrombina, que es posa de manifest a través d'una escassa resposta clínica.
- Es pot desenvolupar trombocitopènia de tipus II induïda per heparina (TIH, tipus II). Un signe característic de la TIH és un descens del recompte plaquetari superior al 50 per cent i/o

l'aparició de noves complicacions tromboembòliques inesperades durant el tractament amb heparina.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials[1]

Precaucions

- En pacients amb deficiència adquirida de factors de la coagulació dependents de la vitamina K només s'ha d'utilitzar quan sigui necessària una ràpida correcció dels nivells del complex de protrombina, com són les hemorràgies greus o la cirurgia d'urgència.
- A la deficiència congènita de qualsevol dels factors dependents de la vitamina K s'han d'utilitzar productes del factor de coagulació específic, sempre que estiguin disponibles.
- En cas d'una reacció de tipus al·lèrgic o anafilàctic, s'ha d'interrompre immediatament l'administració.
- S'ha d'administrar amb cura en pacients amb antecedents de malaltia cardíaca coronària o d'infart de miocardi, a pacients amb malaltia hepàtica, a pacients en el postoperatori, a nounats o pacients amb risc de fenòmens tromboembòlics o de coagulació intravascular disseminada o deficiència simultània d'inhibidor de la coagulació.
- En el cas d'una coagulació intravascular disseminada, només es poden administrar després de que finalitzi la situació de consum.
- S'ha de considerar l'administració profilàctica d'heparina quan s'utilitzi Beriplex® per a normalitzar la coagulació alterada.
- No s'ha establert la seguretat de Beriplex® durant l'embaràs ni la lactància materna.

Seguretat vírica

Beriplex® es un fàrmac derivat de plasma humà, per lo que no es pot excloure totalment la possibilitat de transmissió d'agents infecciosos. Les mesures aplicades es consideren eficaços per a els virus embolicats com són el VIH, VHB i VHC. Però, les mesures aplicades poden resultar insuficients en front als virus no embolicats com el HAV i el parvovirus B19.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat coneguda a algun dels components d'aquest medicament.
- Antecedents de trombocitopènia induïda per heparina.

Interaccions

- El complex de protrombina humà neutralitza l'efecte del tractament amb antagonista de la vitamina K, però no es coneixen interaccions amb altres medicaments.
- Quan es realitzen proves de coagulació sensibles a l'heparina, en pacients tractats amb altes dosis de complex de protrombina humà, s'ha de tenir en compte l'heparina continguda en el producte administrat.

6. ÀREA ECONÒMICA

A continuació s'indica el cost per dosi de CCP segons INR, suposant un pes del pacient de 70 Kg.

INR	Dosi/ kg	Beriplex® 500 UI 218,40€/ vial	Octaplex® 500 UI 218,40€/ vial	Prothromplex® 600 UI 226,19€/ vial
2.0-3.9	**25 UI/ kg**	873,6€ (4 vials)	873,6€ (4 vials)	904,76€ (4 vials)
4.0-6.0	**35 UI/ kg**	1092€ (5 vials)	1092€ (5 vials)	1.130,95€ (5 vials)
>6.0	**50 UI/ kg**	1528,8€ (7 vials)	1528,8€ (7 vials)	1.583,33€ (7 vials)

Nota: Càlculs realitzats amb PVL amb IVA. Com no s'especifica a la fitxa tècnica la dosificació de Prothromplex®, s'ha considerat la mateixa dosificació que Beriplex® i Octaplex® multiplicat per 1,2, ja que 1 UI/kg incrementa el % de FIX en un 0,8%.

Com es pot comprovar, el cost del tractament és similar i no és un factor decisiu.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Beriplex® ha estat eficaç i segur en estudis clínics de baixa qualitat, com la resta de CCP (Prothromplex® i Octaplex®). No hi cap estudi clínic que compari als tres preparats entre si. Hi ha un estudi in vitro, amb conflicte t'interesses, en que Beriplex® mostra la major capacitat inhibitòria de trombina i és el més pur de tots ells.
En quant a la seguretat, els tres preparats han estat sotmesos a mètodes d'inactivació vírica, i mai s'ha notificat cap transmissió de virus en pacients tractats. En tots ells, el risc d'esdeveniments tromboembòlics és baix.
Des de el punt de vista d'administració, Beriplex® es pot administrar fins a 8 ml/ min i no és necessari temperar el vial ja que es pot conservar a temperatura ambient.
Cal tenir en compte que el canvi del preparat actual inclòs a la GFT (Prothromplex®) suposaria un canvi a la pauta de dosificació que afectaria a tots el serveis del hospital que el facin servir als seus protocols (que no estan aprovats per la CFT i creiem que s'haurien de revisar).
Els tres preparats es poden considerar equivalents terapèutics, encara que els mes nous (Beriplex®, Octaplex®) no precisen conservació en frigorífic i es poden administrar a velocitats superiors.

8. BIBLIOGRAFIA

[1] Fitxa tècnica de Beriplex®. Disponible a www.agemed.es, accés 18 de desembre de 2009.
[2] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl.): 204-33S
[3] Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol 2008; 83 (2): 137-43
[4] Appelboam R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. Blood Rev 2009; 23: 1-9
[5] Makris M. Optimisation of the prothrombin complex concentrate dose for warfarin reversal. Thromb Res 2005; 115 (6): 451-3.
[6] Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001;119:22S–38S.
[7] Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. J Thromb Haemost 2006; 4 (5): 967-70
[8] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. Br J Haematol 2006; 132 (3): 277-85
[9] The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part 1: spontaneous intracranial haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2006; 22: 294-316 11.
[10] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation. Guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107 (12): 1692-711
[11] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl.): 160-98S
[12] Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. Int J Clin Pract 2008; 62 (10): 1614-22
[13] Vigue´ B. Bench-to-bedside review: optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. Crit Care 2009; 13 (2): 209
[14] Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. Ann Intern Med 2002;137:884–888.
[15] Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. Mayo Clin Proc 2004;79:1495–1500.
[16] Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. Clin Pharmacol Ther 1994;55:638– 648.
[17] Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. J Thromb Haemost 2004;2:1700–1708.
[18] Fitxa tècnica de Octaplex®. Disponible a www.agemed.es, accés 18 de desembre de 2009.
[19] Fitxa tècnica de Prothromplex®. Disponible a www.agemed.es, accés 18 de desembre de 2009.
[20] Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H; Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. J Thromb Haemost. 2008 Apr;6(4):622-31. Epub 2008 Jan 15.

[21] Lorenz R, Kienast J, Otto U, 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 (1): 15-20

[22] 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 Mar;116(3):619-24.

[23] Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. Intensive Care Med 1999; 25 (10):1105-10

[24] Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. Crit Care. 2009 Nov 30;13(6):R191.

[25] Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. Crit Care. 2008;12(4):R105. Epub 2008 Aug 15.

[26] Lorenz R, Kienast J, Otto U, Kiehl M, Schreiter D, Haertel S, Barthels M. Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2007 Sep;18(6):565-70.

[27] 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 Dec;115(4):998-1001.