

Complejo Protrombínico UNC, una nueva alternativa terapéutica: experiencia de uso en dos instituciones de Argentina

Complejo Protrombínico UNC, a new therapeutic alternative: experience in two argentinian institutions

S. Minoldo¹, J. Jara¹, H. Gugliemone², C. Barros³, R. Rivero³, D. Fontana³, M.E. Bernardi⁴, M. Martínez⁴, S. Vitali⁴, C. Duboscq⁵, J.M. Ceresetto⁵

¹ Servicio de Medicina Transfusional, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina;

² Laboratorio de Hemostasia, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina;

³ Dpto. de Farmacoepidemiología e Información Científica, Laboratorio de Hemoderivados, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina;

⁴ Dirección de Desarrollo de Productos y Procesos, Laboratorio de Hemoderivados, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina;

⁵ Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: carolina.barros@unc.edu.ar

Fecha recepción: 06/09/2019

Fecha aprobación: 23/12/2019



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 23 n° 3: 70-75

Septiembre - Diciembre 2019

Palabras claves: hemoderivados, hipoprotrombinemia, trasplante de hígado.

Keywords: prothrombin complex concentrates, hypoprotrombinemia, oral anticoagulants, liver transplantation.

Resumen

Complejo Protrombínico UNC (CP-UNC) es un concentrado plasmático constituido por los factores de coagulación II, IX y X, elaborado en la Argentina y aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). El objetivo de este reporte de casos es describir la experiencia del uso de CP-UNC en la reversión de hipoprotrombinemia previo al trasplante hepático (dos pacientes) y por antagonistas de la vitamina K (dos pacientes). Para ello se utilizó el CP-UNC en diferentes dosis de acuerdo al peso, situación clínica del paciente y datos de laboratorio. Se evaluaron parámetros de efectividad, reacciones adversas medicamentosas (RAM) y marcadores virales en cada caso. Los resultados demostraron que

CP-UNC logró, en los pacientes estudiados, mejorar los parámetros de laboratorio dentro de los valores esperados. Se reportó un síndrome coronario agudo en un paciente, categorizado como RAM posible, según el algoritmo de Naranjo. En el resto de los pacientes no se manifestaron complicaciones hemorrágicas. Hasta la actualidad no se han recibido reportes de RAM en el marco del Programa de Farmacovigilancia implementado para este medicamento.

Summary

Complejo Protrombínico UNC (CP-UNC) is a plasma derived concentrate containing coagulation factors II, IX and X. It is prepared in Argentina and has the approval of the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (ANMAT). In

the present case report we described the use of CP-UNC for reversal of hypoprothrombinemia prior to liver transplantation (two patients) and vitamin K antagonists (two patients). CP-UNC was used in different doses according weight, patient's clinical situation and laboratory data. The parameters of effectiveness, adverse drug reactions (ADR) and viral markers (MV) were evaluated in each case. The results showed that the CP-UNC improved the laboratory parameters within the expected values. An acute coronary syndrome was reported in one patient. It was categorized as possible using the Naranjo algorithm. There were no hemorrhagic complications in the other patients. Until now, no RAM reports have been received under the Pharmacovigilance Program implemented for this concentrate.

Introducción

Complejo Protrombínico UNC (CP-UNC) es un medicamento elaborado a partir de plasma humano normal, constituido por los factores de coagulación (FC) II-IX-X, los inhibidores fisiológicos proteína C (PC) y proteína S (PS), y heparina (H) adicionada en su formulación.

Este concentrado, producido por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, fue aprobado por la autoridad sanitaria correspondiente (ANMAT) y utilizado por primera vez en el año 2015.

CP-UNC se obtiene a través de técnicas cromatográficas que permiten obtener índices de purificación de aproximadamente 200. A fin de garantizar su seguridad biológica, durante el proceso de producción es sometido a dos etapas de inactivación viral que incluyen solvente/detergente y shock térmico, con el fin de inactivar virus envueltos y no envueltos.

Las principales indicaciones⁽¹⁾ son:

1. Profilaxis y tratamiento en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de FC dependientes de la vitamina K.
2. Daño hepático severo.
3. Sobredosis de cumarínicos.
4. Profilaxis de la hemorragia quirúrgica en pacientes bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK).
5. Hemorragia del recién nacido por deficiencia par-

cial o total de FC del complejo protrombínico.

6. Hipoprothrombinemia por deficiencia de vitamina K (diarrea, obstrucción de la vía biliar, etc.).

En este reporte de casos se presentan las respuestas obtenidas en cuatro pacientes en los que se administró CP-UNC para corregir hipoprothrombinemia previa al trasplante hepático y por antagonistas de la vitamina K.

Materiales y métodos

En cada caso se registraron datos demográficos, indicaciones, antecedentes clínicos, pautas de uso del CP-UNC, parámetros de laboratorio (Tablas 1 a 4), marcadores virales (MV) para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), evaluación de la reducción de sangrado y reacciones adversas medicamentosas (RAM). Se analizó la relación de causalidad entre la administración del CP-UNC y la generación de RAM utilizando el algoritmo de Naranjo⁽²⁾.

PACIENTES:

- PACIENTE 1:
 - Sexo: masculino
 - Edad: 60 años
 - Peso: 70 kg
 - *Diagnóstico*: cirrosis criptogénica
- PACIENTE 2:
 - Sexo: femenino
 - Edad: 60 años
 - Peso: 63 kg
 - *Diagnóstico*: cirrosis autoinmune

Por el cuadro clínico y el índice MELD^(a) se indica trasplante hepático en ambos casos.

- PACIENTE 3:
 - Sexo: masculino
 - Edad: 62 años
 - Peso: 60 kg
 - *Diagnóstico*: abdomen agudo – hipoprothrombinemia por AVK
 - *Antecedentes personales*: trombosis venosa profunda de miembros inferiores, colitis ulcerosa, carcinomatosis peritoneal

Por el cuadro clínico se indica laparotomía exploradora.

^a Sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica; sigla del inglés, Model For End-Stage Liver Disease.

• PACIENTE 4:

- Sexo: masculino
- Edad: 70 años
- Peso: 100 kg
- *Diagnóstico: hemorragia digestiva – hipoprotrombinemia por AVK*
- *Antecedentes personales: síndrome antifosfolípido (SAF), síndrome de Sneddon; neoplasia (próstata, laringe), hipertensión arterial*

Forma de administración:

Vía endovenosa (velocidad de infusión: 2 mL/min)

Paciente	Dosis de CP-UNC (UI)
1	1500
2	4500
3	2000
4	3000

POSOLOGÍA CP-UNC y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Fórmula para calcular el número de UI de CP-UNC:

- *Incremento deseado de la actividad protrombínica del plasma (APP) x PC (peso corporal en kg) x 1,2*

Resultados y discusión

Los resultados observados en esta primera experiencia de uso de CP-UNC fueron alentadores en relación al manejo de la hipoprotrombinemia previa al trasplante hepático y por AVK.

En los pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático se observó una corrección adecuada de la hemostasia secundaria e incremento de los valores de los FC II, IX y X en las primeras horas postinfusión (Tablas 1 a 4).

Tabla 1. Paciente 1

Determinación	Ba-sal	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h	24 h	48 h	Valores de referencia
APP (%)	63	43	73	58	44	39				70-100
KPTT (s)	40	41	36	37	43	44				27-37
Fibrinógeno (mg/dl)	264	272	303	328	210	213				200-400
Hemoglobina (gr/dl)	7.6	9.3	11.1	9.4	5.9	9.1				12.0-15.0
Recuento de plaquetas (mm ³)	62	91	104	134	135	150				200-400
Factor II (UI/ml)	0.33	0.75	0.75	0.68	0.45	0.49	0.52	0.58	0.55	0.7-1.2
Factor IX (UI/ml)	0.59	0.65	0.90	0.80	0.49	0.59	0.63	1.07	0.95	0.7-1.2
Factor X (UI/ml)	0.54	0.84	0.86	0.78	0.48	0.50	0.61	0.68	0.65	0.7-1.2

Tabla 2. Paciente 2

Determinación	Ba-sal	1 h	2 h	3 h	4 h	12 h	24 h	48 h	Valores de referencia
APP (%)	18	63	34	38					70-100
KPTT (s)	63	53	59	60					27-37
Fibrinógeno (mg/dl)	70	219	178	180					200-400
Hemoglobina (gr/dl)	8.4	6.3	7.2	5.6					12.0-15.0
Recuento de plaquetas (mm ³)	45	44	37	57					200-400
Factor II (UI/ml)	0.15	0.86	0.67	0.53	0.65	0.64	0.76	0.73	0.7-1.2
Factor IX (UI/ml)	0.24	0.79	0.42	0.46	0.58	0.85	1.16	1.25	0.7-0.12
Factor X (UI/ml)	0.28	0.75	0.58	0.45	0.49	0.55	0.68	0.78	0.7-0.12

Tabla 3. Paciente 3

Determinaciones	Guardia	1 h	30 min	6 h	24 h	72 h	Valores de referencia
APP (%)	45	48	56		64	73	70-100
KPTT (s)	45	44	40		51	42	27-37
RIN	1.77	1.71	1.51		1.35	1.23	
Factor II (UI/ml)			60	61	51		0.70-1.2
Factor IX (UI/ml)			107	139	149		0.70-1.2
Factor X (UI/ml)			53	56	55		0.70-1.2

Tabla 4. Paciente 4

Determinaciones	Pre infusión	30 min	24 h	Valores de referencia
APP (%)	34	70	66	70-100
KPTT (s)	115	160	139	27-37
RIN	2.31	1.28	1.34	
Factor II (UI/ml)		114	71	0.70-1.2
Factor IX (UI/ml)		111	64	0.70-1.2
Factor X (UI/ml)		100	84	0.70-1.2
Ac anticardiolipinas (LAC)	(+) Positivo			

No se detectó la presencia de MV para VIH-VHB-VHC posterior a la administración de CP-UNC en ningún paciente.

Se reportó RAM (síndrome coronario agudo - SCA) en el paciente 4, que fue catalogada como *posible* según el índice obtenido aplicando el algoritmo de Naranjo (escala: dudosa; posible; probable; definitiva). Se debe considerar que el paciente presentaba como antecedente SAF y síndrome de Sneddon, que incrementan el riesgo de eventos trombóticos⁽³⁾.

Lo anteriormente descripto no permite obtener conclusiones definitivas respecto a la administración de CP-UNC y su relación con el SCA. Es probable que la suspensión brusca del tratamiento anticoagulante en un paciente añoso, con alto riesgo trombótico por SAF, haya contribuido al evento trombótico coronario. Si bien la infusión de concentrados de factores protrombóticos se ha asociado, en la literatura, a un riesgo mayor de trombosis y de isquemia en territorio arterial y venoso, es necesaria la realización de estudios controlados en una población sin otros factores de riesgo, para definir el rol del CP como factor protrombótico.

Dado que una de las complicaciones más temidas con el uso de concentrados de CP es la trombosis, la

Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda el agregado de heparina (H) en su formulación a fin de reducir su riesgo trombogénico⁽⁴⁾. Además, es aconsejable que contenga niveles adecuados de PC y PS, posea cantidades proporcionales de los diferentes FC que componen la preparación y se demuestre la ausencia de factores activados en las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Al respecto, estudios previos en animales de experimentación demostraron que el CP-UNC no posee propiedades trombogénicas según los resultados obtenidos en un modelo de trombosis *in vivo*⁽⁵⁾. En este trabajo se observó que la probable tromboгенicidad, asociada a la administración de CP-UNC, puede disminuirse significativamente con el agregado de heparina a la preparación <0,5 UIH/UIFIX. Estudios *in vitro* realizados en diferentes lotes de CP-UNC fueron satisfactorios y complementaron el estudio *in vivo*, ya que no se detectó actividad de trombina libre, FC activados, ni actividad proteolítica residual del FIIa y FXa.

Un aspecto a resaltar es que, a diferencia de otras marcas comerciales presentes en el mercado argentino que contienen cuatro FC (II, VII, IX y X), el CP-UNC está constituido por tres FC (II, IX y X)

y cantidades variables de PC y PS, sin cantidad detectable de FVII. Dado que la vida media del FVII es aproximadamente de 2 hs y que el nivel requerido en plasma normal, para un correcto equilibrio hemostático, es de 5-10%, se considera que la ausencia del mismo no influiría significativamente en la efectividad terapéutica del medicamento. Diferentes estudios han utilizado concentrados de tres/cuatro FC en la reversión de anticoagulación por AVK, observándose resultados dispares en relación a su eficacia y seguridad. Barillari y cols⁽⁶⁾, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes que recibían tromboprolifaxis con AVK, demostraron que la utilización de concentrados de CP de tres FC fue efectiva para una rápida reversión de la hipoprotrombinemia cuando los pacientes requirieron ser sometidos a cirugías de emergencia o técnicas invasivas. En un estudio comparativo Levi y cols⁽⁷⁾, pudieron evidenciar que tanto los concentrados elaborados con tres y cuatro FC fueron efectivos para lograr la reversión de los efectos de AVK.

En lo referido a la detección de MV, cabe aclarar que los hemoderivados son producidos a escala industrial a partir de grandes volúmenes de plasma humano normal, lo que incrementa las posibilidades de transmisión de infecciones virales. Por este motivo organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales y la Farmacopea Europea, han establecido requisitos para optimizar todas las actividades relacionadas con la producción de estos medicamentos y garantizar su calidad y seguridad transfusional. Estas acciones comienzan con la selección de hemodonantes calificados en el Banco de Sangre y se continúa con un nuevo análisis serológico del plasma en la planta

industrial mediante el empleo de técnicas de biología molecular para la detección de virus, métodos de inactivación viral durante el proceso de producción, control de procesos durante el camino de elaboración y control de calidad de los productos finales.

Se debe remarcar la importancia de contar con un producto de origen nacional, lo que representa una ventaja frente a los posibles problemas de logística y aprovisionamiento de otros concentrados de complejo protrombínico importados, además de suponer un ahorro significativo a nuestro sistema de salud, tanto por diferencia de costos como por sustitución de importaciones.

Conclusiones

Este concentrado de CP es una nueva alternativa en nuestro medio para pacientes que requieren con urgencia el aporte de factores vitamina K dependiente por hipoprotrombinemia.

Se debe tener en cuenta el riesgo trombótico asociado a los CP, especialmente en pacientes expuestos a otros factores de riesgo.

La ausencia de seroconversión permite evidenciar la seguridad viral del medicamento, reafirmando la eficacia de las medidas y acciones descriptas.

Los datos reportados corresponden a un grupo pequeño de pacientes, por lo que se debería considerar la realización de estudios fármaco-epidemiológicos que permitan obtener un mayor volumen de información sobre la efectividad y seguridad biológica de este medicamento.

Acciones de farmacovigilancia de CP-UNC se realizan en el marco de la Disposición ANMAT N° 5358/12, no habiéndose recibido hasta el momento reportes de RAM.

Conflictos de interés: Lic. Carolina Barros Herrero, Mgter Maria Eugenia Bernardi, Lic. Marcela Martínez, Farm. Esp. Roxana Rivero, Dra. Daniela Fontana declaran ser empleadas del Laboratorio de Hemoderivados de Universidad Nacional de Córdoba, institución en donde se elabora el medicamento evaluado. La Mgter Maria Susana Vitali declara haber sido empleada del Laboratorio de Hemoderivados de Universidad Nacional de Córdoba, institución en donde se elabora el medicamento evaluado. La Dra Cristina Dubosq declara ser asesora científica de LUM Argentina para su producto Instrumentation Laboratory. El Dr José Ceresetto declara ser asesor de laboratorio Pfizer y honorarios por conferencias del laboratorio Boehringer Ingelheim. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ceresetto, JM. Manejo Racional de los concentrados de complejo protrombínico. *Hematología* 2002; 6(3):72-82.
2. Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1981; 30:239-45.
3. Sevilla B, Roldan I, Baello P et al. Síndrome antifosfolípido con infarto de miocardio y afectación valvular aórtica. *Rev Esp Cardiol.* 2000; Vol 53:1534-36.
4. Menache, D. Report of the Task-Force on the clinical use of FIX concentrates. International Committee Communication. *Thrombosis and Haemostasis.* 1976; 35, 748-750.
5. Bernardi ME, Vitali MS, Moya C, Guglielmone HA, Cuadra GR. Studies in animal model on the thrombogenicity of a new prothrombin complex concentrate from Argentina. *Transf Med.* 2007; 17:420-422.
6. Barillari G, Pasca S, Barillari A, De Angelis V. Emergency reversal of anticoagulation: from theory to real use of prothrombin complex concentrates. A retrospective Italian experience. *Blood Transfus.* 2012; 10(1):87-94.
7. Levi M, Moore K, Castillejos C et al. Comparison of three factor and four factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(9):1428-36.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.