

XJORNADA MULTIDISCIPLINAR DE ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL SANGRADO



Actualización en la utilización y manejo de CCP

Conceptos prácticos

María J. Colomina, MD, PhD

Anesthesia Department - University Hospital Bellvitge - Barcelona

Organiza:
octapharma



Generalidades & Indicaciones



Escenarios de uso



Efectividad y Condiciones de administración



Aspectos relevantes de seguridad

Generalidades



El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es un derivado proteínico de alta pureza, con actividad hemostática, el cual se origina a partir de grandes cantidades de plasma sobrenadante de crioprecipitados, contiene los factores de la coagulación: (F) II, (F) VII, (F) IX y (F) X.

El CCP fue desarrollado en 1950 como fuente del factor IX para el tratamiento de la hemofilia B y su principal indicación actualmente es la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales tipo antagonistas de la vitamina K en situaciones de urgencia.

*Kamrouz Ghadimi, Jerrold H. Levy and Ian J. Welsby.
Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. Anest Analg 2016;122:1287.*

Generalidades



Según la farmacopea europea, la producción de CCP debe ser estandarizada en base al contenido del (F) IX expresado en unidades internacionales (UI).

La actividad específica del CCP debe tener al menos 20 UI de FIX por mililitro; la actividad del FII y del FX no debe exceder la potencia del FIX en más del 20%, la potencia del FVII no debe ser menor al 40% de la potencia del FIX, cuando el vial es reconstituido, además contiene proteína C y S y heparina en dosis 0.5 UI por unidad de factor IX.

Levi J, Tanaka K, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin k antagonists. Anesthesiology. 2008;109:918-926.

Colomina M, Diez A, Garutti I, Gómez A, Llau J, Pita A. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. Minerva Anestesiol. 2012;78:358-368.

Indicaciones

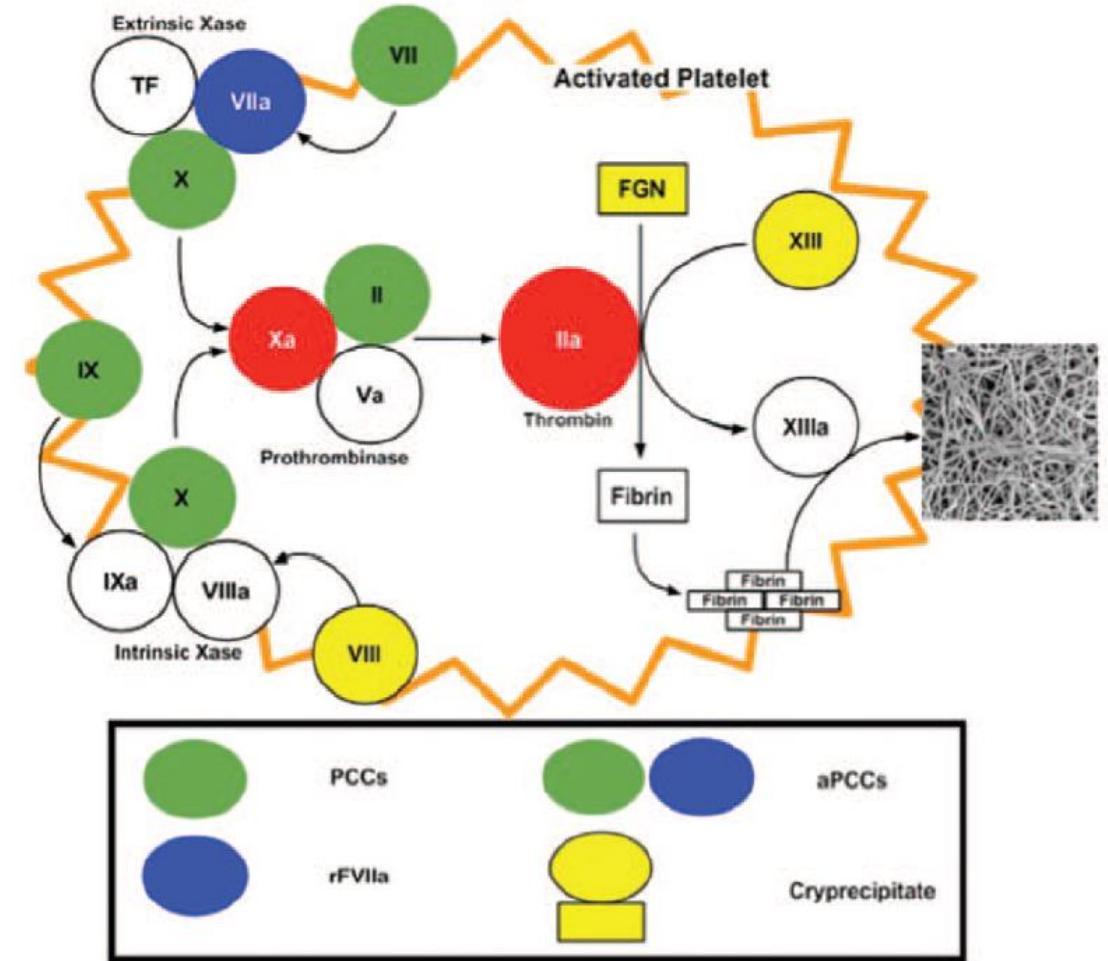
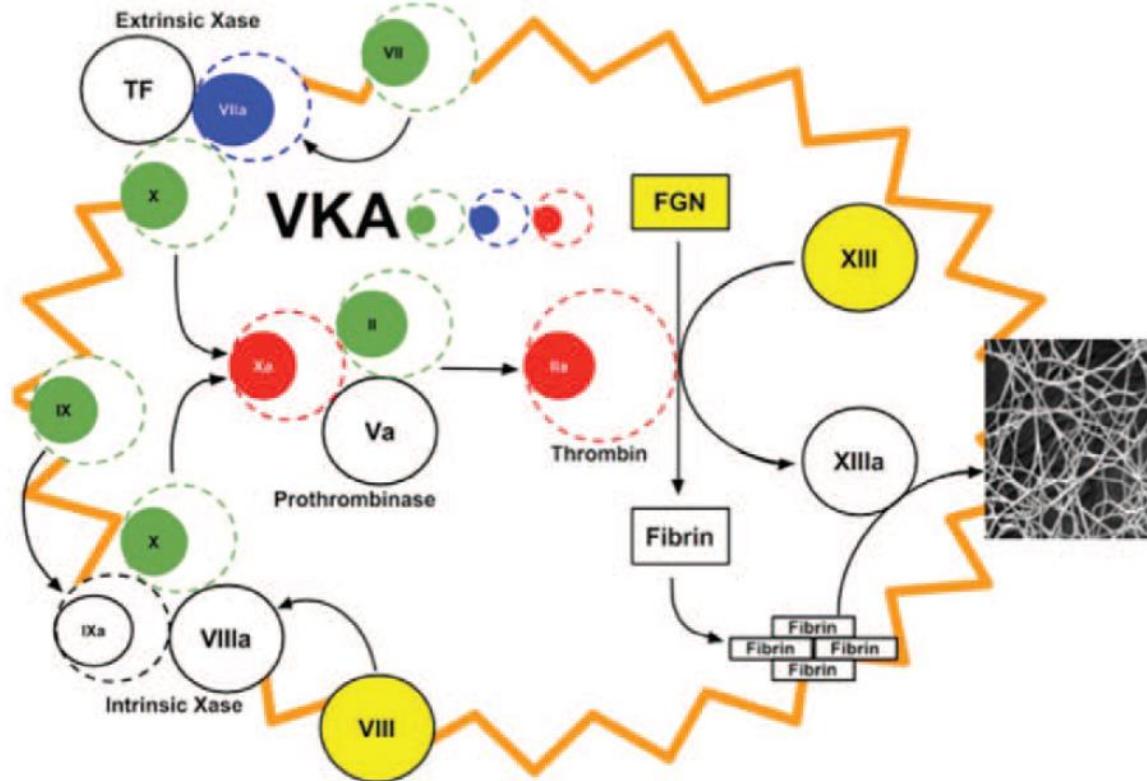


Table 2. Guideline Recommendations for the Administration of Prothrombin Complex Concentrates

Society clinical practice guideline	Year	Recommendation for PCCs	Dose of PCCs and other agents ^a
American Society of Anesthesiologists ⁵²	2015	Urgent VKA reversal or excessive bleeding and increased INR	No specific dosing regimen; consider FFP or PCCS for urgent warfarin reversal
European Task Force for Advanced Bleeding in Trauma ⁴⁷	2013	Reversal of VKA and factor Xa inhibitors (but not recommended for reversal of DTIs)	Dosing based on point-of-care testing algorithm (e.g., TEG®, ROTEM®)
American College of Chest Physicians ⁴⁵	2012	First-line agent for urgent VKA reversal	Vitamin K 5–10 mg IV + 4F-PCCS (no specific dosing regimen)
STS/Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation ⁴⁴	2011	First-line for urgent VKA reversal (4F-PCCS) (may substitute FFP for 3F-PCCS if continued bleeding)	No specific dose provided
Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products ⁵⁰	2011	VKA reversal for bleeding manifestations or surgical intervention required <6 h of presentation	INR unknown: 80 mL (4F-PCCS, 2000 IU) INR <3.0: 40 mL (4F-PCCS, 1000 IU) INR = 3.0–5.0: 80 mL (4F-PCCS, 2000 IU) INR >5.0: 120 mL (4F-PCCS, 3000 IU)
AHA/American Stroke Association ⁴⁹	2010	VKA-associated ICH, elevated INR	3F-PCCS or FFP (no specific dosing regimen)
French Clinical Practice Guidelines ³⁶	2010	First-line agent for urgent VKA reversal	Vitamin K 5–10 mg orally + INR unknown: 4F-PCCs, 25 IU/kg; INR known: use SPC
European Stroke Initiative ⁵¹	2006	VKA-associated ICH, increased INR	Vitamin K 5–10 mg IV + 4F-PCCs 10–50 IU/kg or 10–40 mL/kg FFP (initial INR-dependent dose)
British Committee for Standards in Haematology ⁴²	2005	First-line agent for VKA reversal	Vitamin K 5–10 mg orally + “factor concentrate” (3F- or 4F-PCCs not specified, no specific dosing regimen)
Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis ⁴³	2004	VKA reversal if any significant bleeding or INR > 9	Vitamin K 1 mg IV + 3F-PCCs 25–50 IU/kg + 150–300 mL FFP

DTIs = direct thrombin inhibitors; FFP = fresh-frozen plasma; ICH = intracranial hemorrhage; INR = international normalized ratio; PCCs = prothrombin complex concentrates; ROTEM = rotational thromboelastometry; SPC = summary of product characteristics (document required by European Commission and available online); STS = Society of Thoracic Surgeons; TEG = thromboelastography; VKA = vitamin-K antagonist; 3F-PCC = 3-factor PCCs; 4F-PCC = 4-factor PCCs.

^aVitamin K alone continues to be recommended by



Dosificación

Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S–e184S.

National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Recommendations for use of prothrombin complex concentrates in Canada. 29 June 2011. https://caep.ca/wpcontent/uploads/2016/03/2011_prothrombin.pdf (accessed 05/05/2020).

Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 311–24.

Baker R, Coughlin P, Gallus A, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Medical Journal of Australia* 2004; 181: 492–7.

Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P. French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin k antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thrombosis Research* 2010; 126: e167–e174

Table 2 International dosing recommendations for prothrombin complex concentrate (IU) to reach a target INR in patients taking vitamin K antagonists [22].

Guideline	Dose for vitamin K antagonist reversal	Targeted INR
American College of Chest Physicians [72]	No recommendation	
National Advisory Committee Canada [73]	1000 2000 3000	< 3.0 3.0–5.0 > 5.0
British Committee for Standards in Haematology [74]	25–50 IU.kg ⁻¹	not specified
Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [75]	25–50 IU.kg ⁻¹	not specified
French National Authority for Health [76]	25 IU.kg ⁻¹ (first dose) repetition based on INR/bodyweight	

Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E, Martinez Lopez De Arroyabe B, Ahmed A, Lance MD, Ranucci M, von Heymann C, Agarwal S, Ravn HB. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2021 Mar;76(3):381-392.

Experiencia del uso de los concentrados de complejo protrombínico en un servicio de urgencias hospitalario

MANUEL QUINTANA DÍAZ^{1,3}, ALBERTO M. BOROBIA^{2,3}, CLAUDIA ZEGARRA²,
MARÍA ANGÉLICA RIVERA NÚÑEZ^{1,3}, ANA MARÍA MARTÍNEZ VIRTO^{1,3}, JOSÉ ANTONIO GARCÍA-ERCE⁴



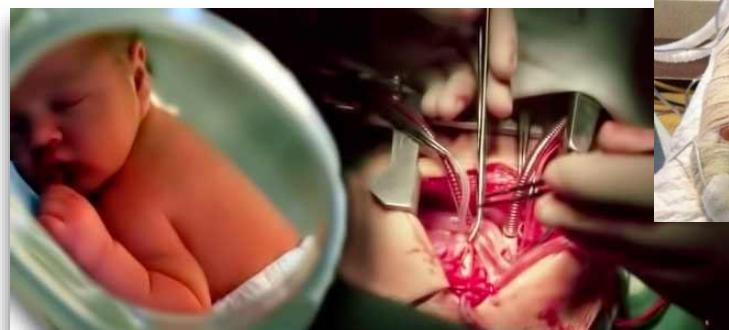
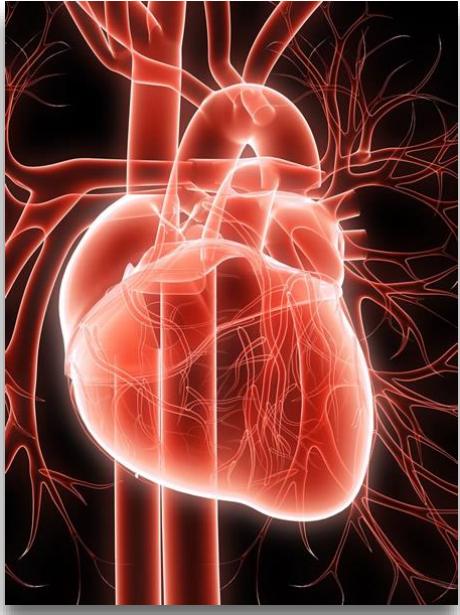
Tabla 2. Parámetros analíticos pre y postadministración de concentrado de complejo protrombínico

		Total pacientes analizados	Hemorragia mayor (N = 48)	Hemorragia menor (N = 8)	Cirugía o procedimiento invasivo (N = 15)	Elevación INR sin hemorragia (N = 2)	Otras (N = 2)	p
Todos los pacientes c CCP en un SUH entre y el 31 de julio de 2010	Hemoglobina (g/dL) [media (DE)]	Pre 74 Post 62	11,09 (3,4) 10,95 (2,6)	10,49 (2,1) 10,12 (1,5)	12,22 (2,6) 11,34 (1,9)	12,10 (3,8) 11,7	8,55 (5,6) 8,7 (3,1)	0,374
Prescripción a dosis bajas (800-1.600 UI), en conjunción con el tratamiento estandar, efectiva en los pacientes atendidos tanto en la reversión de la hemorragia como en el control	Hematocrito (%) [media (DE)]	Pre 74 Post 62	33,97 (10,3) 33,52 (8,0)	32,55 (5,9) 30,85 (4,6)	37,45 (7,3) 34,33 (5,8)	37 (11,7) 35,7	26,15 (18,3) 24,70 (7,6)	0,236
	INR [media (DE)]	Pre 73 Post 67	3,62 (2,7) 1,31 (0,2)	3,83 (1,7) 1,26 (0,2)	2,69 (1,5) 1,49 (0,4)	8,75 (0,3) 2,35 (0,2)	2,95 (0,2) 1,15 (0,2)	<0,001
	Ratio tiempo Cefalina [media (DE)]	Pre 72 Post 66	1,92 (1,9) 1,15 (0,4)	1,79 (0,4) 1,07 (0,1)	1,45 (0,4) 1,26 (0,2)	260 (0,1) 180 (0,1)	1,75 (0,5) 1,20 (0,1)	<0,001
	ASAT (UI/L) [media (DE)]	Pre 39 Post 17	29,79 (21,0) 45,86 (33,7)	33,67 (22,9) 27,0 (13,1)	37,91 (33,0) 76,29 (76,5)	22 NR	NR NR	0,126
	ALAT (UI/L) [media (DE)]	Pre 40 Post 17	24,46 (11,3) 39,71 (26,8)	42,33 (21,7) 23,67 (14,2)	42,25 (46,1) 65 (91,7)	17 NR	NR NR	0,204
	GGT (UI/L) [media (DE)]	Pre 36 Post 17	79,61 (140,3) 206,47 (306,6)	15 30,33 (9,3)	131 (150,9) 180 (97,5)	60 NR	NR NR	0,500
	Bilirrubina (mg/dl) [media (DE)]	Pre 67 Post 42	1,09 (1,1) 1,23 (0,9)	0,91 (0,5) 1,11 (0,5)	1,22 (0,5) 1,22 (0,8)	0,6 (0) 0,5	0,7 1,3	0,035

Pre: antes de la administración de CCP; Post: primera analítica tras administración de CCP; NR: no registrado.

Hemorragia quirúrgica: *escenarios*

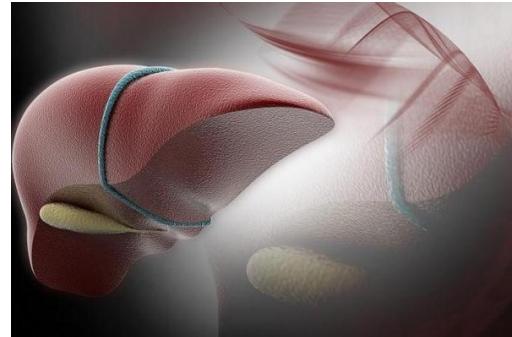
Cirugía Cardiaca



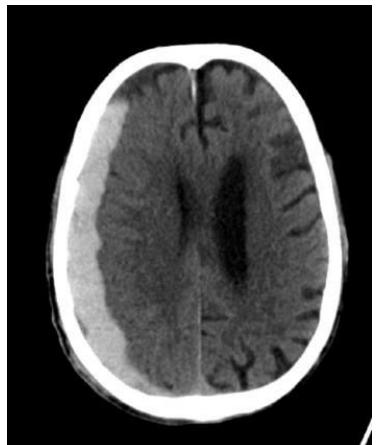
Paciente Politraumático



Paciente hepatopata



Anticoagulantes orales





Comparison of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate With Frozen Plasma for Management of Hemorrhage During and After Cardiac Surgery: A Randomized Pilot Trial

Keyvan Karkouti, MD; Justyna Bartoszko, MD; Deep Grewal, MD; Cielo Bingley, RN; Chantal Armali, BSc; Jo Carroll, BHA; Hans-Peter Hucke, PhD; Amie Kron, MSc; Stuart A. McCluskey, MD; Vivek Rao, MD; Jeannie Callum, MD



Roles of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Management of Critical Bleeding

Kenichi A. Tanaka^{1,*}, Shashank Shettar¹, Kofi Vandyck¹, Susan M. Shea², Ezeldeen Abuelkasem³

Table 1
Key features of the Karkouti et al. study [15]

Demographic data	Karkouti et al. (2021)	P value
Study design	PRT, two centers	
N	PCC (n = 54)	FP (n = 47)
Age (years)	66 (50-73)	67 (55-74)
Male sex	74.1%	70.2%
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 4.5	23.1 ± 4.7
CPB time (minutes)	172 ± 71	166 ± 46
Laboratory data		P value
Baseline Hgb (g/dL)	13.2 ± 1.9	12.8 ± 2.1
Post Hgb	9.3 ± 1.4	7.9 ± 1.3
Last Hgb	10.7 ± 1.6	9.5 ± 1.3
Baseline INR	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
Post INR	2.3 ± 1.4	2.2 ± 0.9
Last INR	1.3 ± 0.3±	1.4 ± 0.2
Clinical outcomes		
24 h total allogeneic product (U)	8.6 (7.0-10.6)	.15
24 h FP (U)	0.3 (0.2-0.4)	<.001
24 h PLT (U)	6.2 (5.1-7.6)	.3
24 h RBC (U)	2.2 (1.7-2.9)	.05
24 h post-IMP hemostatic therapy	24.10%	.28
24 h chest tube drainage (mL)	450 (370-630)	<.001
Re-exploration	5.6%	.47
Fibrinogen usage	42.6%	.69
rFVIIa usage	1.9%	.34

Data are shown as percentage, median (interquartile range), or mean ± standard deviation per Karkouti et al. [15].

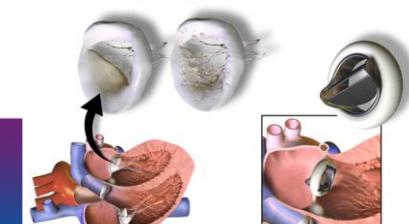
BMI, body mass index; CPB, cardiopulmonary bypass; FP, frozen plasma; Hgb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; IMP, investigational medical product; PCC, 4 factor prothrombin complex concentrate; PLT, platelets; RBC, red blood cells; rFVIIa, recombinant activated factor VII; 24 h, 24 hours; U, unit(s); -, not reported or not applicable.

The dosages of IMPs were:

- 25 IU/kg for 4F-PCC
- 12.5 mL/kg for FP

The first doses of IMPs were given in both groups at 1.0-1.2 hours from the end of CPB (P = .19).

A second dose of IMP was administered in 9.3% of the 4F-PCC group, and 19.1% of the FP group (P = .25).





Comparison of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate With Frozen Plasma for Management of Hemorrhage During and After Cardiac Surgery

A Randomized Pilot Trial

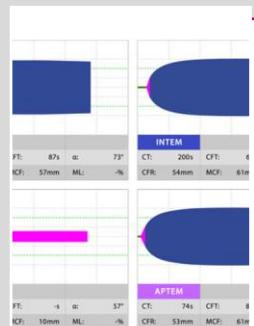
Keyvan Karkouti, MD; Justyna Bartoszko, MD; Deep Grewal, MD; Cielo Bingley, RN; Chantal Armali, BSc; Jo Carroll, BHA; Hans-Peter Hucke, PhD; Amie Kron, MSc; Stuart A. McCluskey, MD; Vivek Rao, MD; Jeannie Callum, MD



Población de estudio: compuesta por caucásicos y asiáticos, pero en los Estados Unidos, los pacientes de CC son predominantemente caucásicos y afroamericanos.



Duración media de la CEC fue de 2 a 3 horas y, por lo tanto, queda por demostrar si la dosis de 4F-PCC (~25 UI/kg) podría aplicarse con seguridad en casos más complejos en los que el tiempo de CEC supera 3 horas. El manejo de la coagulación después de una CEC extremadamente prolongada (> 3-5 horas) a menudo requiere intervenciones multimodales, pero en el estudio de Karkouti et al. se incluyeron muy pocos pacientes de este tipo.



Viabilidad de las pruebas de coagulación, Karkouti et al. Utilizaron pruebas de INR o pruebas de coagulación viscoelástica (VCT) para guiar la intervención terapéutica. Sin embargo, se sabe que el INR basado en laboratorio tiene un tiempo de respuesta prolongado (30-60 min), y el VCT no está disponible universalmente. El uso empírico de PCC sin pruebas de coagulación puede aumentar el riesgo de dosis excesiva o insuficiente de PCC.

limitations



Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion Medicine Reviews

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-medicine-reviews>

Guidelines

A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients

G. Erdoes,¹ D. A. Koster,² E. Ortmann,³ M. I. Meesters,⁴ D. Bolliger,⁵ E. Baryshnikova,⁶ B. Martinez Lopez De Arroyabe,⁷ A. Ahmed,^{8,9} M. D. Lance,¹⁰ M. Ranucci,¹¹ C. von Heymann,¹² S. Agarwal¹³ and H. B. Ravn¹⁴

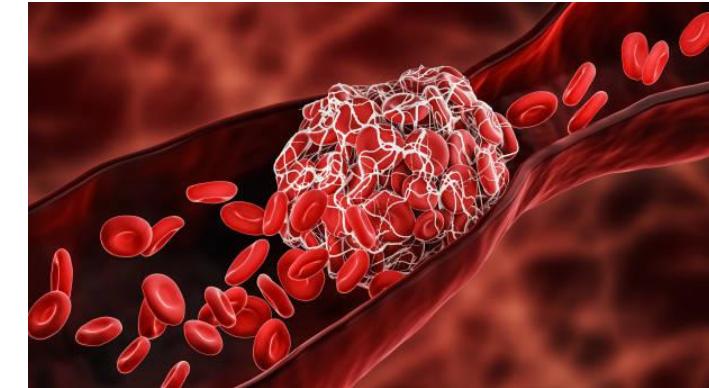


Table 1 Published randomised controlled studies assessing the efficacy of four-factor prothrombin complex concentrate.

	Author	Type of trial	Field	Intervention	Number of patients	Dose used.	Endpoints
2010	Demeyere et al. [29]	Single-centre; open-label	Cardiac surgery	PCC vs. FFP	20 for PCC and 20 for FFP.	1500 IU for PCC and 2 U for FFP.	International normalised ratio ≤ 1.5
2013	Kerebel et al. [25]	Multicentre; open-label	Non-surgery	Two different doses of four-factor PCC	29 for PCC and 30 for FFP.	25 IU.kg ⁻¹ for PCC and 40 ml.kg ⁻¹ for FFP.	INR 10 min after end of drug infusion
2013	Sarode et al. [14]	Multicentre; open-label	Non-surgery	Four-factor PCC vs. FFP	98 for PCC and 104 for FFP.	25-50 IU.kg ⁻¹ for PCC and 10-15 ml.kg ⁻¹ for FFP.	Haemostatic efficacy and INR < 1.3 after 30 min
2015	Goldstein et al. [15]	Multicentre; open-label	Surgery/intervention	Four-factor PCC vs. FFP	90 for PCC and 91 for FFP.	25-35 IU.kg ⁻¹ for PCC and 10-12 ml.kg ⁻¹ for FFP.	---
2016	Steiner et al. [39]	Multicentre; open-label	Neurology	Four-factor PCC vs. FFP	28 for PCC and 26 for FFP.	30 IU.kg ⁻¹ for PCC and 20 ml.kg ⁻¹ for FFP.	INR < 1.2 after 3 h

PCC, prothrombin complex concentrate; FFP, fresh frozen plasma; IU, international units; U, units.

Silvetti S, Crivellari M, Castiglioni A, et al. Ascending aorta dissection in a Jehovah's witness patient on warfarin. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2016; 30: 1709-15.

Koster A, Meyer-Jark T, Schirmer U, Sandica E. Fulminant intraoperative right heart and pulmonary artery thrombosis following prothrombin complex concentrate infusion after complex open-heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia Practice* 2014; 2: 89-91.

Goldhamer JE, Bakowitz MJ, Milas BL, Patel PA. Intracardiac thrombosis after emergent prothrombin complex concentrate administration for warfarin reversal. *Anesthesiology* 2015; 123: 458.

Warren O, Simon B. Massive, fatal, intracardiac thrombosis associated with prothrombin complex concentrate. *Annals of Emergency Medicine* 2009; 53: 758-61.

Guidelines

A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients

G. Erdoes,¹  A. Koster,² E. Ortmann,³ M. I. Meesters,⁴ D. Bolliger,⁵ E. Baryshnikova,⁶ B. Martinez Lopez De Arroyabe,⁷ A. Ahmed,^{8,9} M. D. Lance,¹⁰ M. Ranucci,¹¹ C. von Heymann,¹² S. Agarwal¹³ and H. B. Ravn¹⁴

1.- En pacientes en tratamiento con antivitamina K sometidos a cirugía cardíaca o no cardíaca, se debe determinar el INR en el preoperatorio inmediato.

2.- Para pacientes que requieren cirugía de urgencia cardiaca o no cardíaca, y para los cuales la coagulación se ve afectada por el tto. con anti-vitK, la reversión con CCP de cuatro factores debe ser considerada.

En el paciente que sangra gravemente, se recomienda un bolo de **25 UI.kg-1**. En pacientes con un alto riesgo tromboembólico, una dosis gradual con un bolo inicial de **12,5 UI.kg-1** debe ser considerado.

La indicación de dosis adicionales debe depender de la evaluación clínica y de laboratorio de eficacia hemostática.

3.- En pacientes sin tto. con anti-vitK, pero con coagulopatía y sangrado severo, la reanimación hemostática con CCP de cuatro factores puede ser considerado.

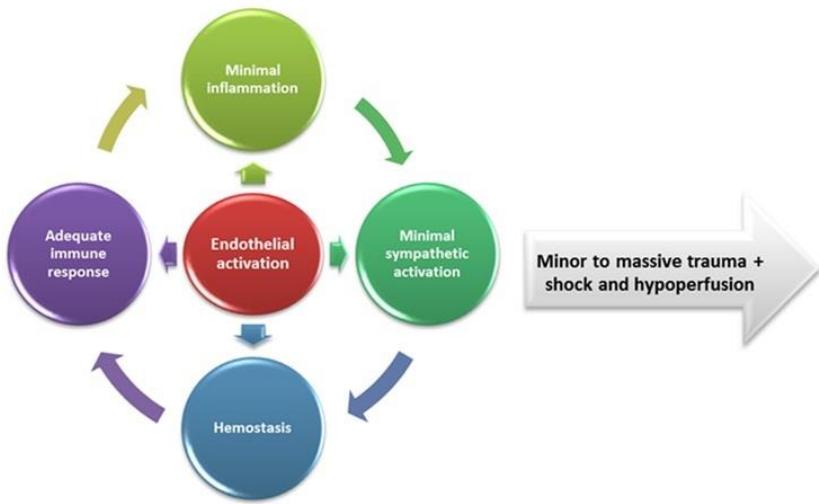
Un bolo inicial de **25 UI.kg-1**, en combinación con plasma fresco congelado, parece ser eficaz. En pacientes con un mayor riesgo de tromboembolismo, como en la cirugía cardíaca, un enfoque escalonado con un bolo inicial de 12,5 UI.kg-1 seguida de una segunda dosis, si el sangrado microvascular persiste, es una estrategia de un riesgo ajustado.

4.- En pacientes que toman ACODs sometidos a cirugía de emergencia, el CCP de cuatro factores a una dosis de 2000 UI (aproximadamente **25 UI.kg-1**) es una terapia de rescate, cuando el antídoto específico no está disponible.

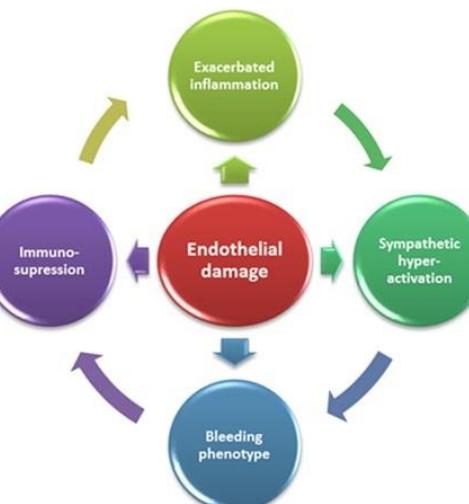
5.- Los tests viscoelásticos pueden usarse para guiar la terapia y el efecto del concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores en el entorno perioperatorio.

A Coagulopathic response to trauma with associated shock: Bleeding phenotype

Physiological response to trauma



Pathological response to trauma



B Coagulopathic response to trauma without associated shock: Thrombotic phenotype

Physiological response to trauma

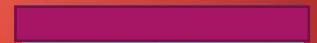


Pathological response to trauma



POLITRAUMA

ATENCIÓN INICIAL AL TRAUMA GRAVE



Coagulopathic response to trauma. Novel concepts.

A, Coagulopathic response to trauma with associated shock: bleeding phenotype.

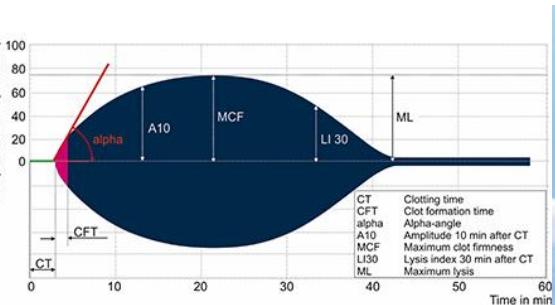
Shock and hypoperfusion in patients with severe trauma can induce hypocoagulability and hyperfibrinolysis that might lead to life-threatening bleeding.

B, Coagulopathic response to trauma without associated shock: thrombotic phenotype.

Severe tissue injury is shortly followed by a hypercoagulable state probably related to tissue factor exposure and impaired endothelial release of tissue plasminogen activator.

[Pathophysiological Response to Trauma-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Review](#)

Duque, Patricia; Mora, Lidia; Levy, Jerrold H.; Schöchl, Herbert *Anesthesia & Analgesia* 130(3):654-664, March 2020.



POLITRAUMA

ATENCIÓN INICIAL AL TRAUMA GRAVE



Table 2

Key features of the studies by Zeeshan et al. [29] and Innerhofer et al. [37]

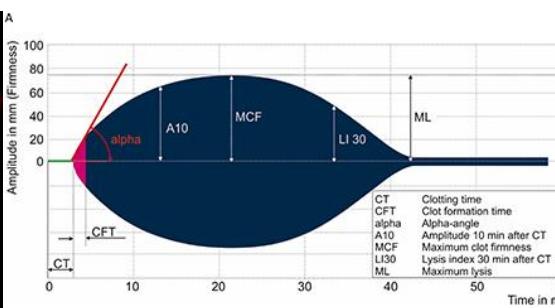
Demographic data	Zeeshan et al. (2019)		P value	Innerhofer et al. (2017)		P value
Study design	Retrospective, propensity matching			PRT, single center		
N	FP alone (n = 234)	PCC+FP (n = 234)		FP (n = 44)	FC (n = 50)	
Age, years	55 ± 20	48 ± 21	–	42.5 (24-56)	42.5 (27.3-50.5)	–
Male sex	68.3%	70.9%	–	73.0%	76.0%	–
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 8.7	25.4 ± 6.6	–	24.0 (22.8-25.7)	24.7 (23.4-26.3)	–
SBP < 90	45%	46%	–	23%	38%	–
Blunt injury	83.4%	87.1%	–	100%	100%	–
GCS	14 (12-15)	13(11-15)	.04	11 (7-15)	12 (9-15)	–
ISS	25 (14-33)	28 (16-37)	.03	30 (24-45)	35 (29-42)	–
Transfusion data						
24 h PCC	0%	100%	<.0001	5%	16%	.098
24 h PCC (IU)	N.R.	N.R.	–	850 (675-1025)	2000 (1875-3000)	.046
24 h FP	100%	100%	–	100%	4%	<.0001
24 h FP (U)	6 ± 3	3 ± 2	.01	14 (10-14)	5 (5-5)	.023
24 h PLT (U)	3 ± 3	3 ± 2	.72	2 (1-3)	2 (1-4)	.63
24 h RBC (U)	10 ± 4	6 ± 4	.02	6 (4-11)	4 (2-7)	.028
Clinical outcomes						
In-hospital mortality	27.7%	17.5%	.01	5%	10%	.44
Hospital days	8 (3-11)	5 (2-8)	.03	27 (16-28)	28 (18-28)	.61
DVT	5.5%	3.4%	.11	18%	8.0%	.22
PE	1.7%	1.3%	.33	2.3%	6.0%	.62

Data are shown as median (interquartile range) or mean ± standard deviation per Zeeshan et al. [29] or Innerhofer et al. [37].

BMI, body mass index; DVT, deep venous thrombosis; FC, factor concentrate; FP, frozen plasma; GCS, Glasgow coma scale; IU, international unit(s); PCC, 4 factor prothrombin complex concentrate; PLT, platelets; PE, pulmonary embolism; PRT, prospective randomized trial; RBC, red blood cells; SBP, systolic blood pressure; 24 h, 24 hours; U, unit(s); –, not reported or not applicable.

Zeeshan M, Hamidi M, Feinstein AJ, Gries L, Jehan F, Sakran J, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87:274-81.

Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e258-71



POLITRAUMA

ATENCIÓN INICIAL AL TRAUMA GRAVE



Zeeshan M, Hamidi M, Feinstein AJ, Gries L, Jehan F, Sakran J, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87:274–81.

El estudio de Zeeshan et al. representa el análisis retrospectivo más grande sobre el uso de 4F-PCC en Trauma

Este estudio sugiere que la administración de 4F-PCC puede ser un complemento útil junto con PFC para el control de la hemorragia postraumática cuando se usa en las primeras etapas de la ED.

Sus hallazgos corroboran los estudios europeos sobre el uso de concentrados de factor (FC) de primera línea en la reanimación hemostática guiada por TVE. Sin embargo, los protocolos de hemostasia utilizados en los centros de trauma europeos se enfocan en el reemplazo temprano de fibrinógeno, y 4F-PCC se usa con más moderación cuando existe un tiempo prolongado de coagulación en EXTEM (ROTEM).

Los estudios en paciente traumático existentes con estrategias que incluyen 4F-PCC afectan a pacientes relativamente jóvenes (edad 42-55), y la tasa postraumática de TVP/EP aumenta casi linealmente hasta la edad de 65 años.

En Europa, el 4F-PCC se usa con moderación después del reemplazo de fibrinógeno usando hFC, pero el crioprecipitado (crio) sigue siendo el agente principal en los EE. UU.

Kirchner C , Dirkmann D , Treckmann JW , Paul A , Hartmann M , Saner FH , et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single center experience. *Transfusion* 2014;54:2760–8 .

Transplante Hepático

X JORNADA MULTIDISCIPLINAR
DE ACTUALIZACIÓN EN EL
MANEJO DEL SANGRADO



En los últimos años, los especialistas en cirugía hepática y digestivo están utilizando cada vez más CCP en pacientes con ESLD (*end stage liver disease*) para evitar la inmunomodulación asociada a PFC, TACO y/o lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones.

Además, se presume que la presión venosa central elevada aumenta el sangrado durante la cirugía hepática, y evitar la carga de volumen con el uso de CCP puede tener implicaciones clínicas importantes.

Hasta la fecha, las evaluaciones de eficacia y seguridad de 4F-CCP se han limitado a estudios observacionales centrados en el manejo de la coagulación basado en Concentrado de factores en el trasplante hepático (TH).



Table 3

Key features of the studies by Drebes et al. [56] and Huang et al. [57]

Demographic data	Drebes et al. (2019) Mixed, n = 105	Huang et al. (2017) Mixed, n = 31
Age	#	58 (50-62)
Male sex	34.0%	54.9%
Child-Pugh, grade C	56.0%	77.4%
MELD	^	29 (21-40)
Hemostatic interventions	Prophylaxis 93 episodes	Active bleed 81 episodes
PCC (IU)	1500 (1000, 2000)	1638
PCC (IU/kg)	22 (16, 29)	23
PCC + Fibrinogen	22 (24%)	—
RBC transfusion	32 (34%)	22 (70.1%)
FP transfusion	25 (27%)	26 (83.9%)
Cryo transfusion	13 (14%)	13 (41.9%)
PLT transfusion	27 (29%)	18 (58.1%)
Lab values	No hFC / Cryo 49 episodes	hFC / Cryo 52 episodes
INR pre-PCC	2.3 (1.9-2.9)	3.1 (2.0-7.0)
INR post-PCC ^c	1.8 (1.6-2.1)	1.9 (1.5-2.8)
Clinical outcomes		2.8 (2.1-4.1)
TE events (all venous)	3 (2.9%)	1 (3.2%)
Mortality	44.0%	51.6%

Data are shown as or number (percentage) or median (interquartile range) per Drebes et al. [56] and Huang et al. [57].

^a No median age was reported, but 80% were 60 years or younger.^b No median was reported, but MELD was most frequently 10-19 (53%).^c INR was obtained within 7 hours of PCC dosing by Drebes et al. [56], and within 24 hours by Huang et al. [57]. Cryo, cryoprecipitate; FP, frozen plasma; hFC, human fibrinogen concentrate; INR, international normalized ratio; IU, international unit(s); MELD, model for end-stage liver disease; Mixed; includes both prophylaxis and treatment for bleeding in acute/chronic liver failure; PCC, 4-factor prothrombin complex concentrate; PLT, platelet; RBC, red blood cells; TE, thromboembolism; —, not reported or not applicable.

En un seguimiento de 4 semanas, no se informaron eventos cardiovasculares ni accidentes cerebrovasculares, pero se informó tromboembolismo venoso (TEV) en 3 pacientes.



Roles of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Management of Critical Bleeding

Kenichi A. Tanaka ^{1,*}, Shashank Shettar¹, Kofi Vandyck¹, Susan M. Shea², Ezeldeen Abuelkasem³

Estudio retrospectivo de un solo centro abarcó 194 episodios de administración de 4F-PCC en 105 pacientes con IHA o ESLD.

Se notificó una puntuación MELD ≥20 en el 44 % de los pacientes, junto con un INR > 2,0 (45 %) y fibrinógeno < 1,5 g/L (36 %).

Hubo 24 pacientes que se sometieron a TH. El uso de 4F-PCC fue más frecuente en profilaxis de procedimientos (93 episodios) y sangrado activo (81 episodios). En ambos entornos, se coadministraron otros componentes sanguíneos y de factor con 4F-PCC. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis única de 4F-PCC (66%), con una dosis mediana (RIC) de 1500 (1000-2000) UI o 22 (16-29) UI/kg.

Se dispuso de un PT/INR repetido (dentro de las 7 horas posteriores al uso de CCP) en el 65 % de los episodios para evaluar la eficacia funcional, lo que demostró mejoras estadísticamente significativas en el INR después de la administración de 4F-PCC con o sin reemplazo concurrente de fibrinógeno.

Se alcanzó un objetivo de INR ≤ 1,5 en el 22%-25% de los casos.



Roles of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Management of Critical Bleeding

Kenichi A. Tanaka^{1,*}, Shashank Shettar¹, Kofi Vandyck¹, Susan M. Shea²,
Aldene Abuelkasem³



- En resumen, el uso de 4F-PCC está creciendo rápidamente en pacientes heterogéneos con ESLD como un medio para corregir rápidamente las deficiencias de VKDF sin preocupaciones significativas por un aumento de los eventos agudos de TE.
- Sin embargo, la evidencia de los estudios observacionales es insuficiente, incompleta y/o inconsistente en cuanto al informe de datos de seguridad.
- Se justifican más estudios clínicos en esta población para explorar la dosificación óptima y las pruebas de eficacia de 4F-PCC y sus potenciales efectos trombóticos, particularmente en dosis repetidas.

ACODs



Mujer 66 años. IMC 42, HTA, DM tipo II, cardiopatía isquémica estable desde hace dos años en tratamiento con AAS.



AVC isquémico (último hace 9 meses).

AC x FA, Rivaroxaban 20 m/día.

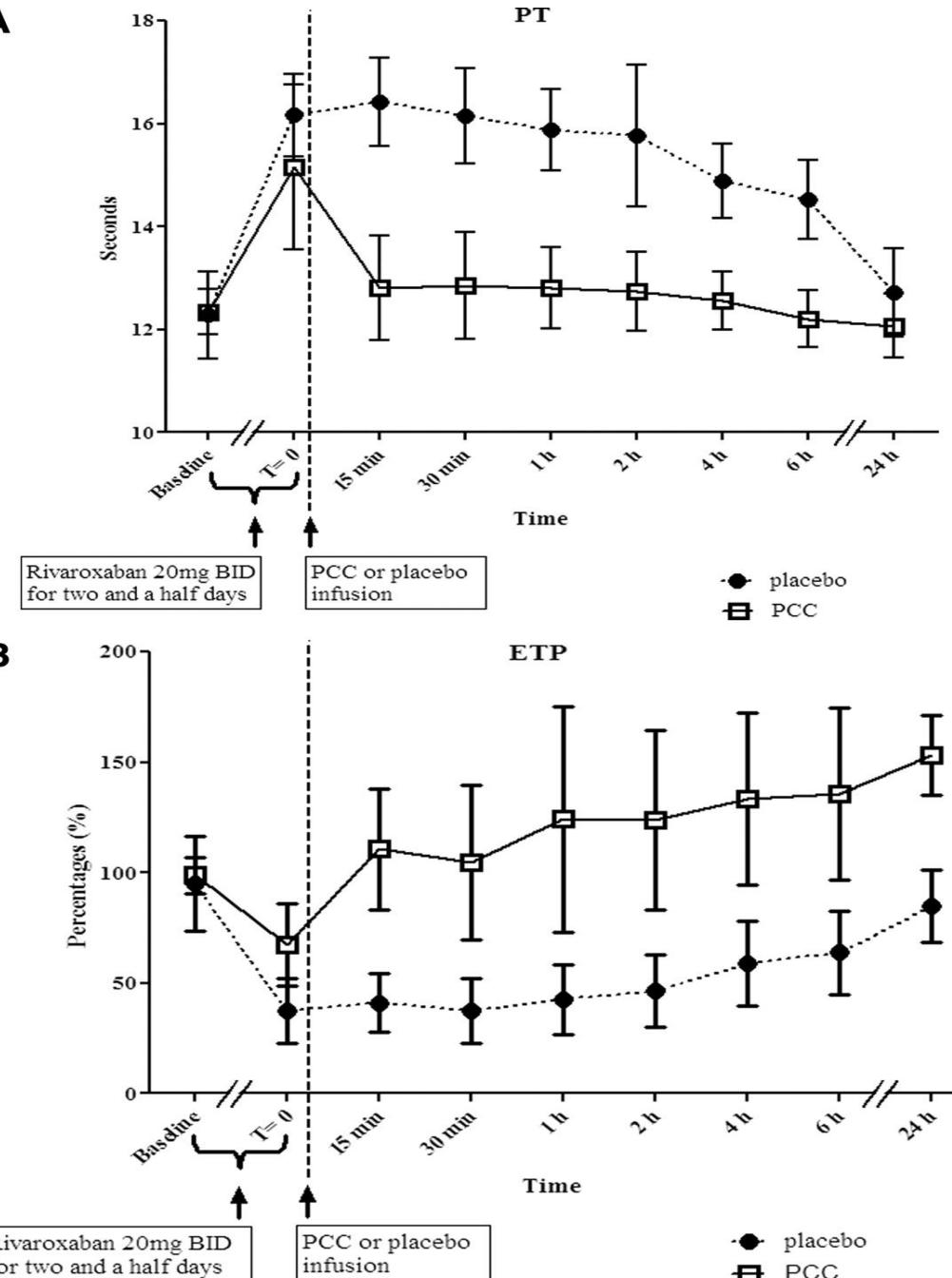
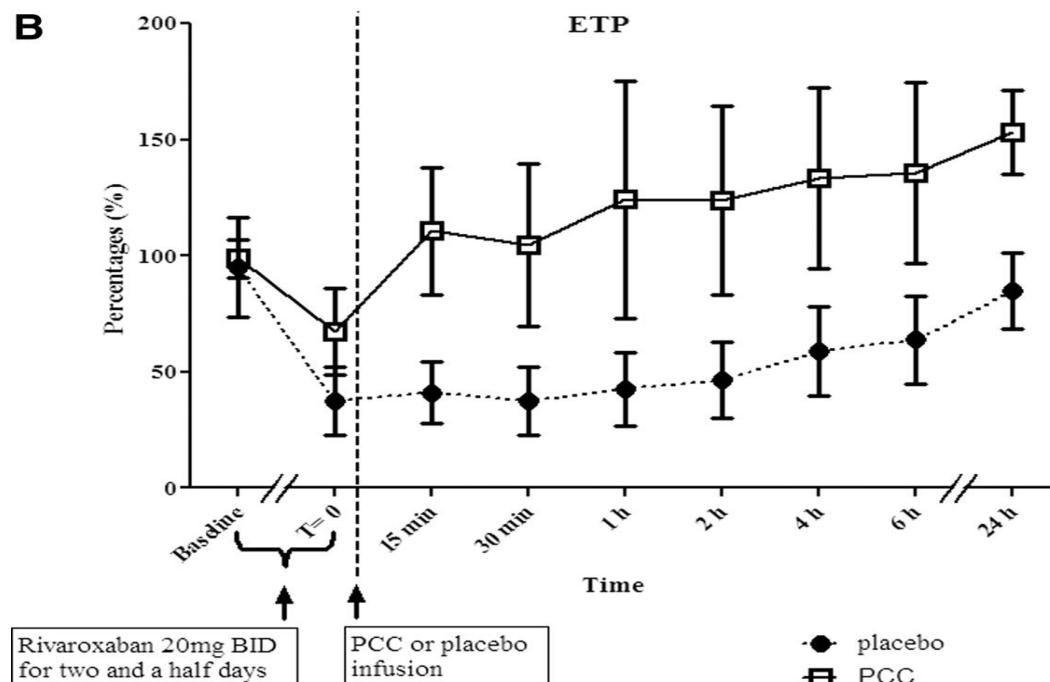
Última dosis hace 6 h. Función renal normal.

Ingresa en ED por politraumatismo por accidente de tráfico con distensión abdominal e hipotensión.

En analítica TP ratio 1,4; TPTA en rango

¿Qué actitud terapéutica tomaríamos?

- Administrar CCP y Factor VIIa preventivamente.
- Transfundir PFC y Vitamina K preventivamente
- Demorar la cirugía 12 h
- Intervenir y actuar según sangrado

A**B**

Rivaroxaban induced a significant prolongation of the prothrombin time 15.8 versus 12.3 seconds at baseline; $P<0.001$) that was immediately and completely reversed by PCC (12.8 ; $P<0.001$).

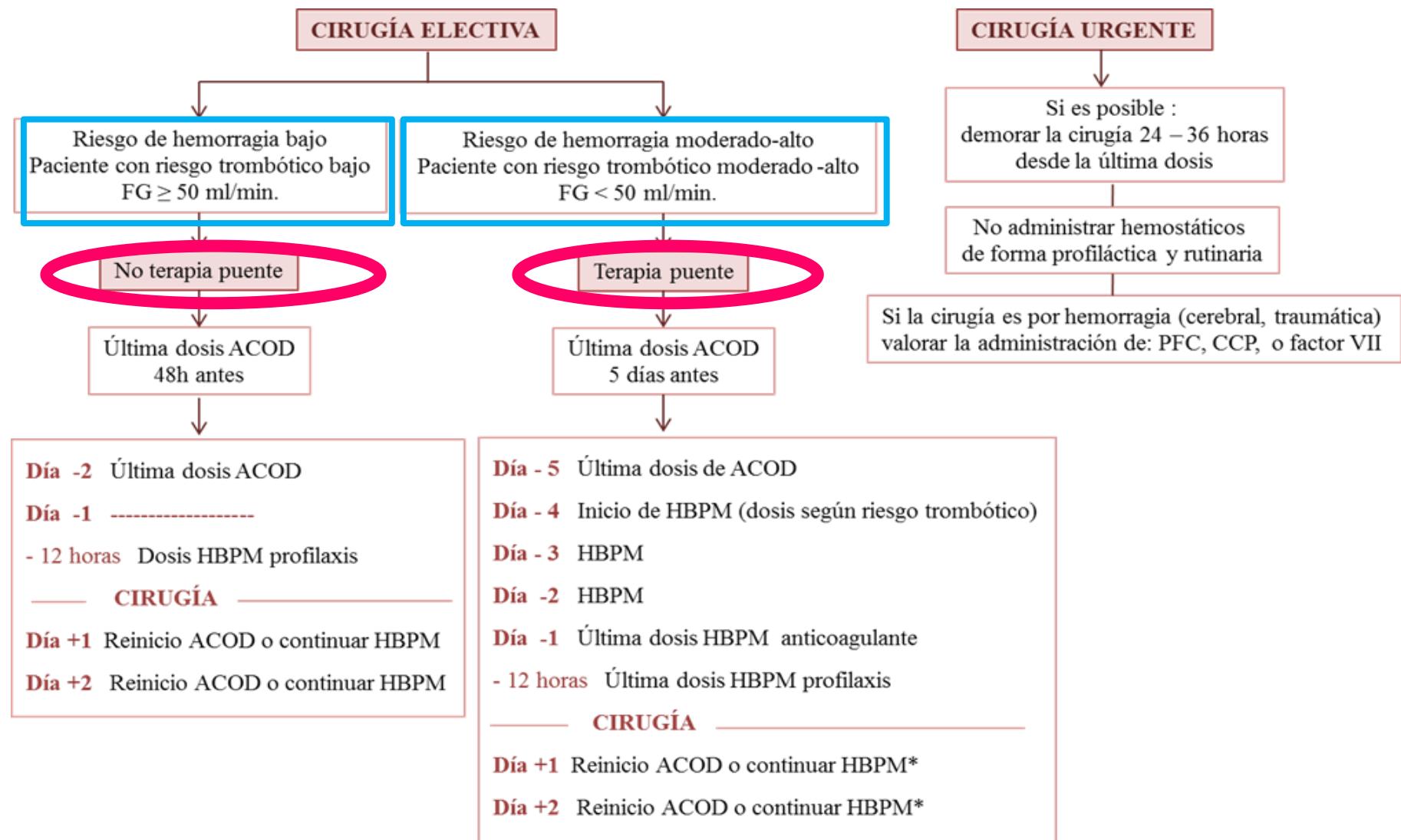
CCP revierte efecto de Rivaroxaban sobre TP

The endogenous thrombin potential was inhibited by rivaroxaban and normalized with CCP.



Elise S. Eerenberg, Pieter W. Kamphuisen, Meertien K. Sijpkens, Joost C. Meijers, Harry R. Buller and Marcel Levi. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation*. 2011;124:1573–1579

Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos (ACOD)



ACODs



Idarucizumab (Praxibind, Boehringer-Ingelheim, Ridgefield, CT) es un antídoto específico para dabigatran.

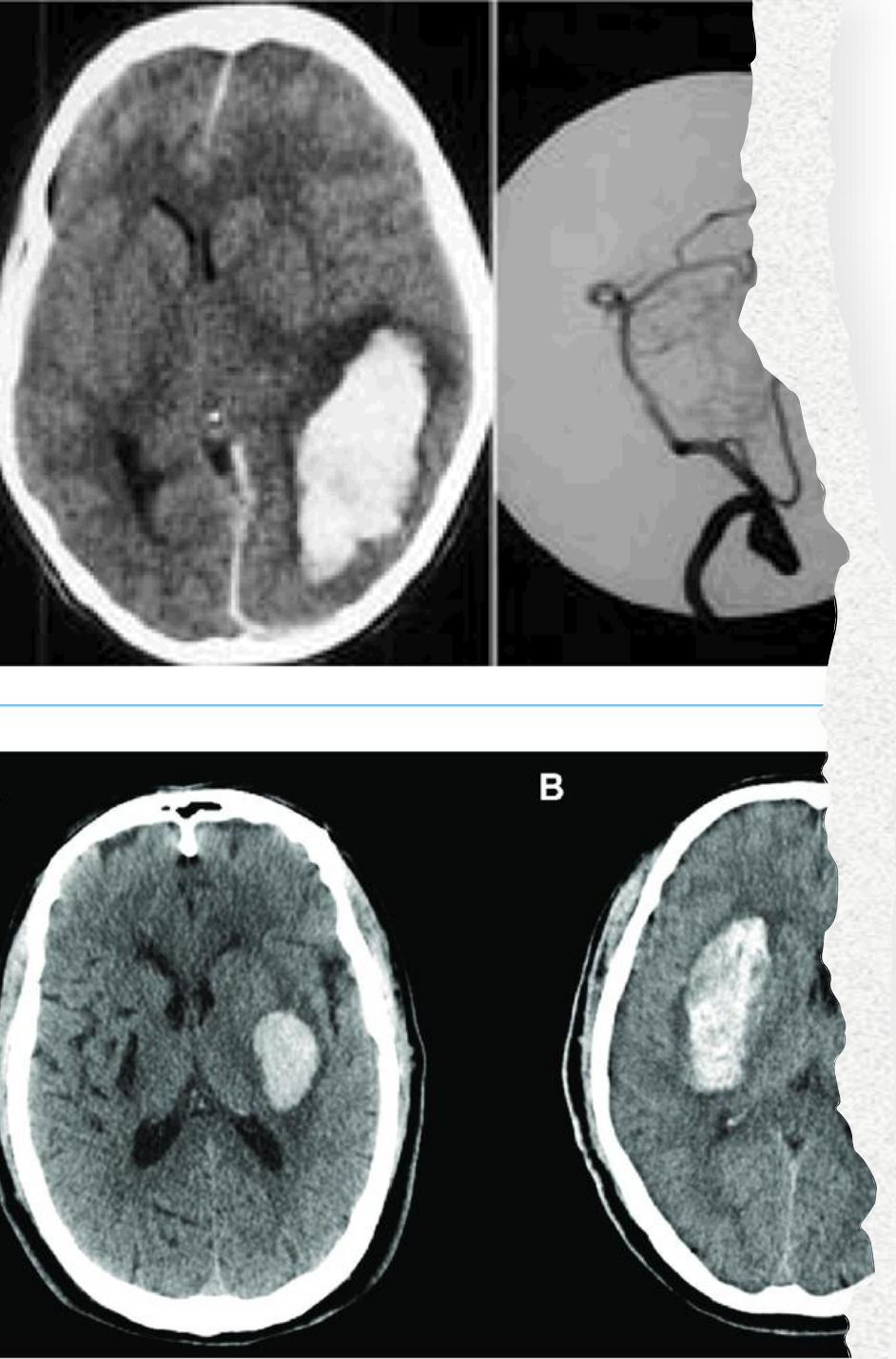
Andexanet alfa (Andexxa, Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA) es un agente de reversión anti-Xa específico actualmente aprobado para la reversión de apixaban y rivaroxaban.

A pesar de la aprobación de la FDA, la disponibilidad de andexanet alfa parece ser limitada debido a su alto costo (\$29.000-\$58.000 por tratamiento).

El 4F-PCC y el CCP activado (aPCC, FEIBA) son agentes hemostáticos de rescate aceptables según las pautas recientes de manejo de hemorragias de varias sociedades profesionales.

Por lo tanto, es importante revisar los datos disponibles sobre eficacia y seguridad con respecto al uso de CCP en esta indicación.





Estudio retrospectivo multicéntrico sobre el uso de 4F-PCC o aPCC en pacientes con HIC ($n = 663$) para la reversión de anti-Xa (apixaban, 55,2 % y rivaroxaban, 44,8 %)

La población representaba ambos sexos (masculino, 54,4%), y la mayoría tenía 65 años o más (87,5%) con fibrilación auricular (77,8%). El tiempo medio (RIC) hasta la administración del producto PCC fue de 2,6 (1,5, 4,3) horas. Alrededor del 75 % de todos los pacientes recibieron 4F-PCC a una dosis mediana (IQR) de 43,8 (25,6-49,8) UI/kg.

La dosis mediana de CCP fue numéricamente inferior (26,7 U/kg).

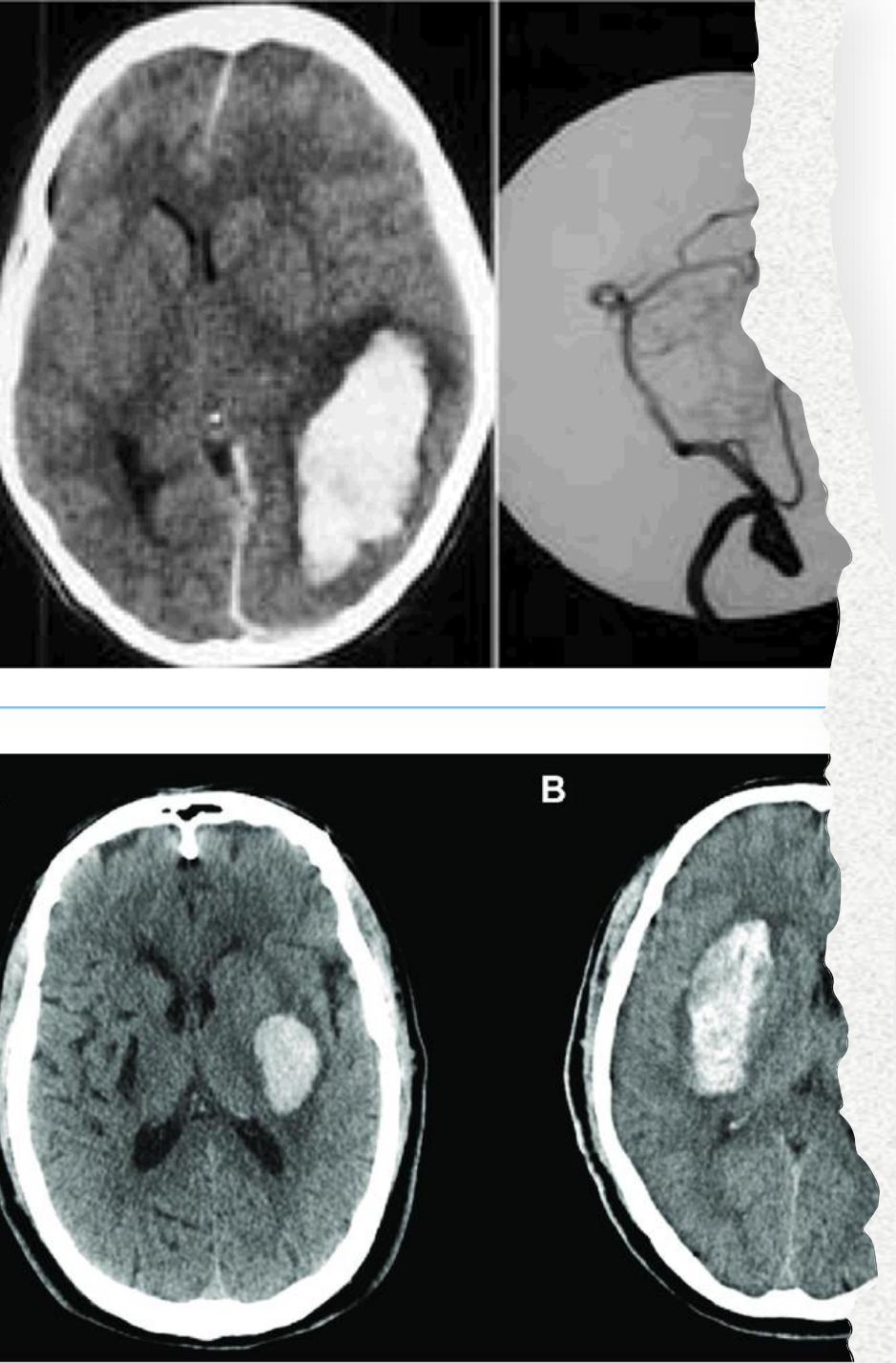
Los autores incluyeron 433 pacientes con hemorragia intracerebral o subaracnoidea sin extensión intraventricular.

Determinaron que el tratamiento fue eficaz en el 79,4 % después de 4F-PCC ($n = 315$) y en el 88,1 % después de aPCC ($n = 118$).

En el análisis de seguridad que incluyó a los 633 pacientes, el 3,8 % tuvo un TE, incluidos 17 de 514 pacientes que tuvieron TE (9 TVP y 8 accidentes cerebrovasculares) después de 4F-PCC. La causa del ictus isquémico fue una cardioembolia en 4 de 8 pacientes con fibrilación auricular que sufrieron un ictus isquémico.

En la cohorte tratada con aPCC, 8 de 149 pacientes desarrollaron ET (6 TVP, 1 EP y 2 infartos de miocardio).

Entre 633 pacientes, 126 (19%) fallecieron dentro de los 30 días, mientras que solo 156 (23,5%) fueron dados de alta y otros fueron transferidos a varios niveles de centros de atención.



Sesgo en la selección de pacientes y otros factores de confusión no pueden controlarse en un estudio observacional retrospectivo. Se excluyó un gran número de pacientes ($n = 230$, 34,7 %) por extensión intraventricular u otra HIC grave, y se incluyeron pocos pacientes con escala de coma de Glasgow baja (< 7), lo que limita la generalización de los resultados a una escala mayor. -

La evaluación de la eficacia del CCP basada en imágenes tiene limitaciones porque la expansión de la hemorragia está influenciada por el momento de la exploración inicial, el tipo anatómico y la ubicación de la hemorragia y la presión arterial no controlada.

La evaluación de laboratorio de la actividad anti-Xa y el momento de la última dosis anti-Xa no se incluyeron en el análisis. La falta de datos de laboratorio impide cualquier evaluación de la dosis o los efectos mecánicos relacionados con aPCC (mediana: 26,7 U/kg) frente a 4F-PCC (mediana: 43,8 UI/kg). Se desconoce si los intentos fallidos de PCC se debieron a una mayor actividad anti-Xa, pero las muertes ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con una respuesta hemostática deficiente en relación con una función hemostática de buena a excelente (20,3 % frente a 10,5 %).

Sesgo de supervivencia puede haber confundido la tasa de TE. La mayoría de los pacientes ancianos que tuvieron eventos de TE tenían fibrilación auricular y el 16,4% de los pacientes fallecieron a los 14 días de recibir CCP o CCPa. Las tasas de TE pueden variar cuando los productos de PCC se aplican a la HIC traumática o a pacientes más jóvenes que reciben agentes anti-Xa para la hipercoagulabilidad innata.

"Estudio observacional de cohortes multicéntrico sobre la eficacia y la seguridad del CCP para revertir efectos del tto. De los inhibidores orales directos del factor Xa Rivaroxabán, Apixabán o edoxabán, Estudio de eventos hemorrágicos" (UPRATE)

CLINICAL FOCUS REVIEW

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M., Editor

Four-factor Prothrombin Complex Concentrate for the Management of Patients Receiving Direct Oral Activated Factor X Inhibitors

Oliver Grottke, M.D., Ph.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D.

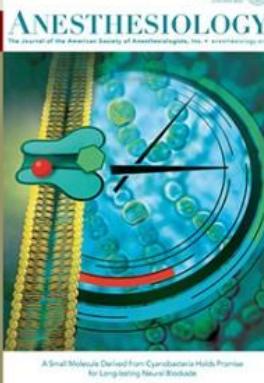


Table 5. Characteristics of Bleeding Events and Treatment With PCC in UP RATE^{55,56} and in ANNEXA-4²⁷

Characteristic*	Sweden N = 84	Canada N = 66	ANNEXA-4 N = 352
Type of bleeding, No. (%)			
Intracranial	59 (70)	36 (55)	227 (64.5)
Intraspinal	0	2 (3)	NA
Gastrointestinal	13 (16)	16 (24)	90 (25.6)
Retroperitoneal	5 (6)	3 (5)	16 (11)
Intramuscular	3 (4)	2 (3)	NA
Other	4 (5)	7 (11)	NA
Trauma-related bleed, No. (%)	26 (31)	25 (38)	99 (28)
Criteria for major bleeding, No. (%)†			NA
Critical organ	60 (71)	43 (65)	
Overt bleed, transfused ≥ 2 U	11 (13)	12 (18)	
Overt bleed, hemoglobin drop ≥ 20 g/l	17 (20)	28 (42)	
Time from onset of bleed to PCC, h	6 (2–10)	8.6 (5–18)	NA
Time from last dose DOAC to PCC, h	12.5 (9–16)	16.9 (11.9–21.2)	9.5 to 13.1‡
First dose of PCC, IU	2,000 (1,500–2,000)	2,000 (2,000–2,000)	Not applicable
First dose of PCC, IU/kg	26.7 (21.4–29.9)	25.0 (22.2–31.0)	
Second dose of PCC, No. (%)	3 (4)	2 (3)	Not applicable

*Results are provided as median (interquartile range) unless otherwise stated. †Some patients fulfilled more than one criterion. ‡Mean time from last dose to andexanet alfa for the 4 groups of Xa-inhibitors studied (edoxaban 9.5 h, apixaban 12.1 h, rivaroxaban 12.3 h, enoxaparin 13.1 h).

DOAC, direct oral anticoagulant; PCC, prothrombin complex concentrate; NA, not available.

Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–35

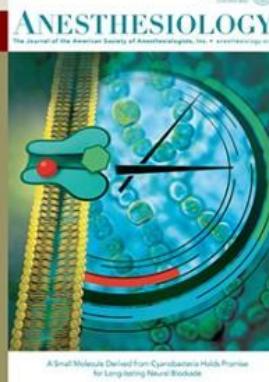
"Estudio observacional de cohortes multicéntrico sobre la eficacia y la seguridad del CCP para revertir efectos del tto. De los inhibidores orales directos del factor Xa Rivaroxabán, Apixabán o edoxabán, Estudio de eventos hemorrágicos" (UPRATE)

CLINICAL FOCUS REVIEW

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M., Editor

Four-factor Prothrombin Complex Concentrate for the Management of Patients Receiving Direct Oral Activated Factor X Inhibitors

Oliver Grottke, M.D., Ph.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D.



El manejo de pacientes tratados con inhibidores del FXa que no sangran antes de la cirugía de emergencia es de Interés.

Sería importante obtener evidencia para conocer si los CCP son efectivos cuando hay niveles plasmáticos elevados de anti-Fxa. La eficacia de estos agentes debe evaluarse de acuerdo con la recomendación de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia, con normas de evaluación, para facilitar las comparaciones entre estudios. La evaluación de efectividad debe incluir la valoración del cirujano, volumen de pérdida de sangre y complicaciones postoperatorias.

Estudios futuros de CCP y de agentes de reversión de ACODs debe incluir el tratamiento tromboprofiláctico.

Los datos actuales, incluidos los resultados recientes del estudio UP RATE apoyan el uso de CCP para la reversión de los inhibidores del factor X activado en pacientes con sangrado y sugieren que CCP podría convertirse en una opción útil y relativamente asequible para el manejo del sangrado.

Se necesitan estudios para investigar la dosificación óptima de CCP para mantener el equilibrio entre la eficacia procoagulante y bajo riesgo trombótico.

REVIEW ARTICLE

Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis

Daan P. van den Brink^{1,2} | Mathijs R. Wirtz^{1,2,3} | Ary Serpa Neto^{1,4} |
Herbert Schöchl^{5,6} | Victor Viersen⁷ | Jan Binnekade¹ | Nicole P. Juffermans^{1,2,8}

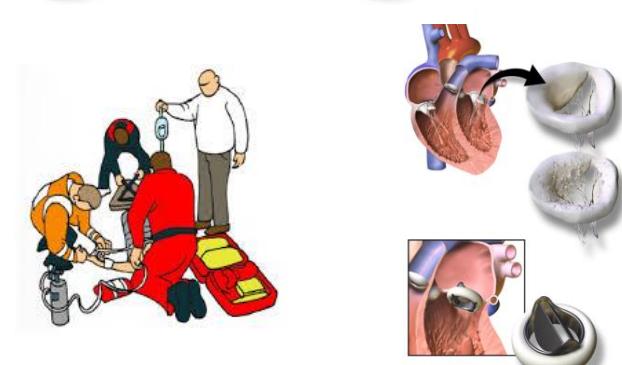
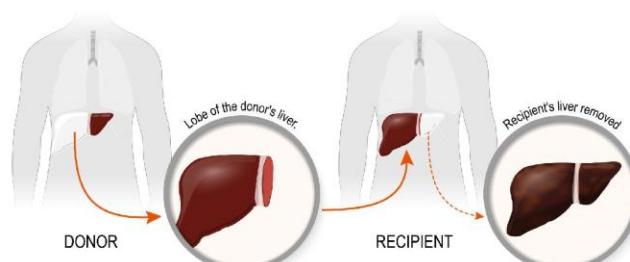
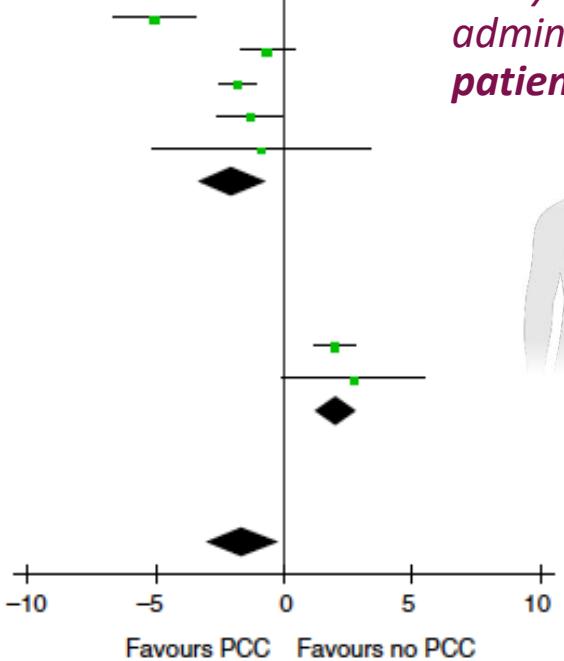
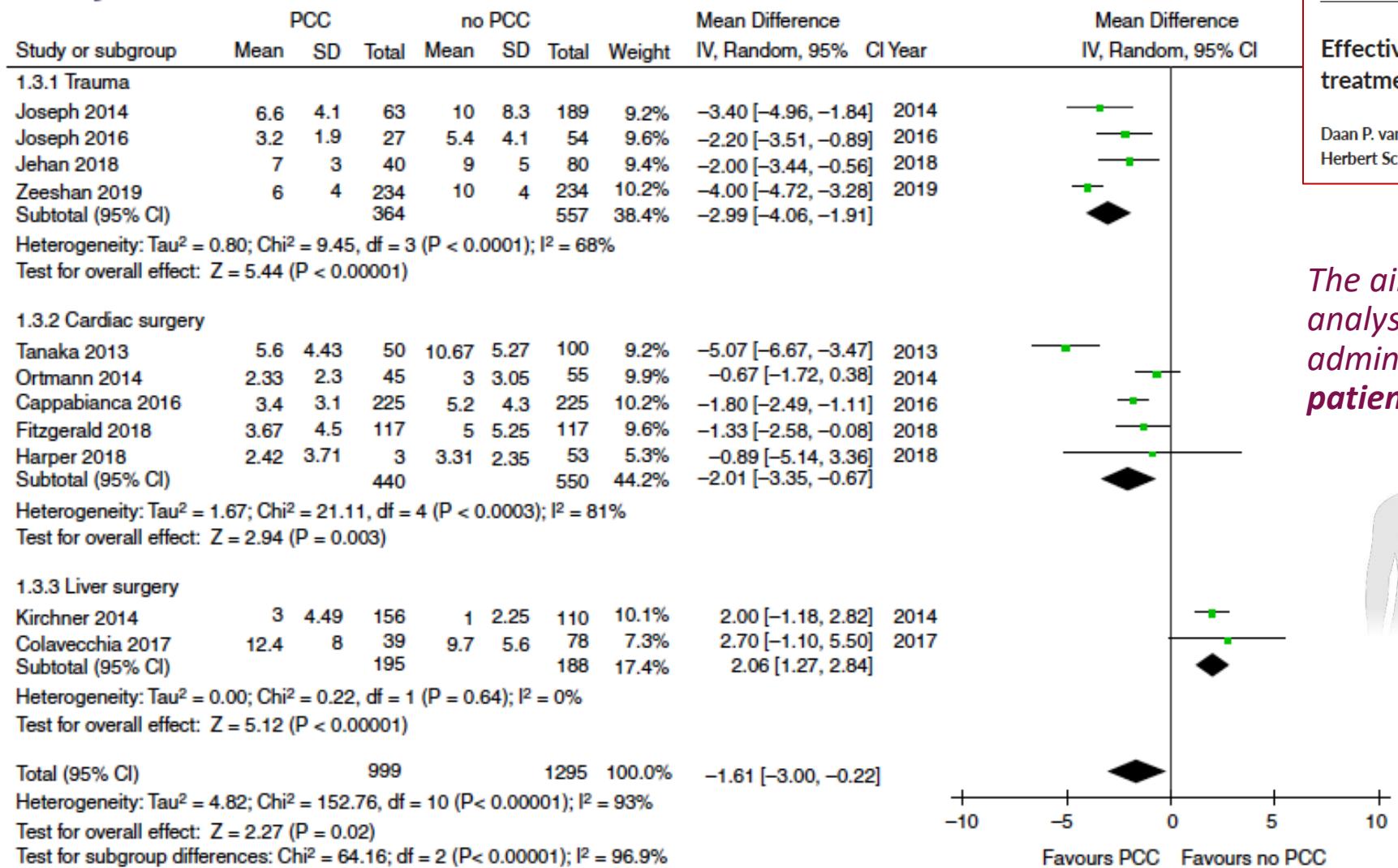
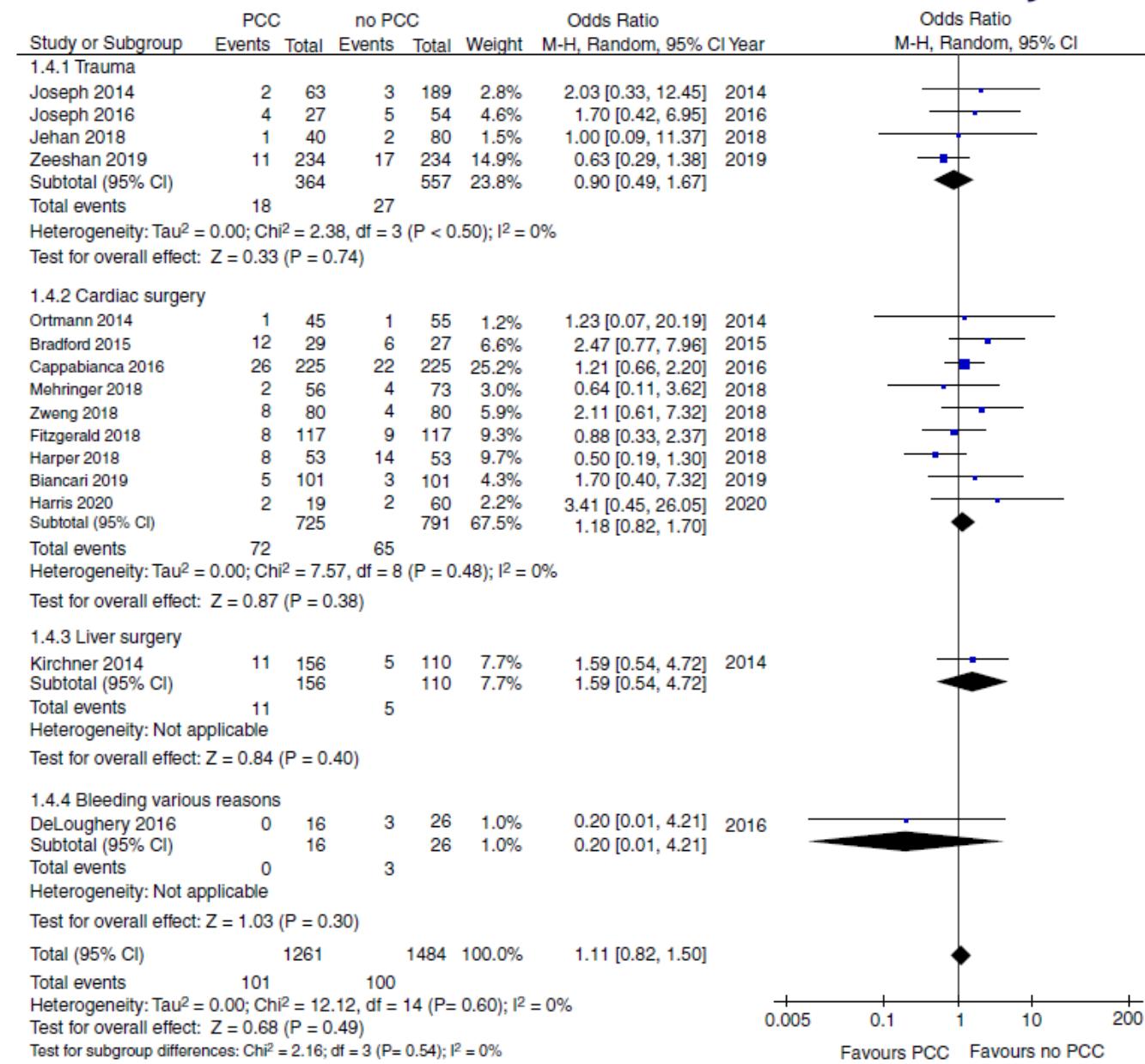


FIGURE 4 Forest plot comparison of overall and subgroup RBC utilization in patients treated with PCC vs patients not treated with PCC



Received: 6 March 2020 | Accepted: 26 June 2020

DOI: 10.1111/jth.14991

REVIEW ARTICLE

Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis

Daan P. van den Brink^{1,2} | Mathijs R. Wirtz^{1,2,3}  | Ary Serpa Neto^{1,4} |
 Herbert Schöchl^{5,6} | Victor Viersen⁷ | Jan Binnekade¹ | Nicole P. Juffermans^{1,2,8}

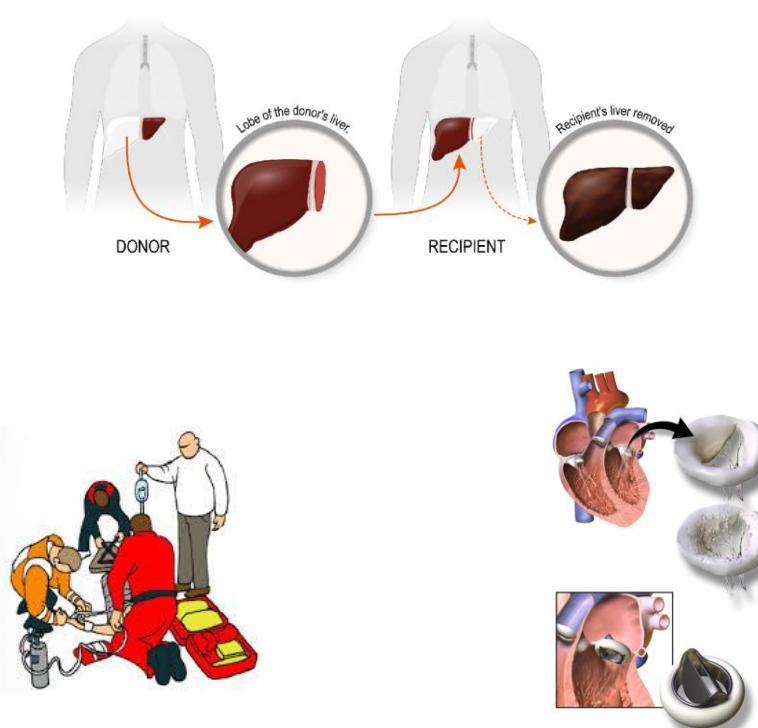
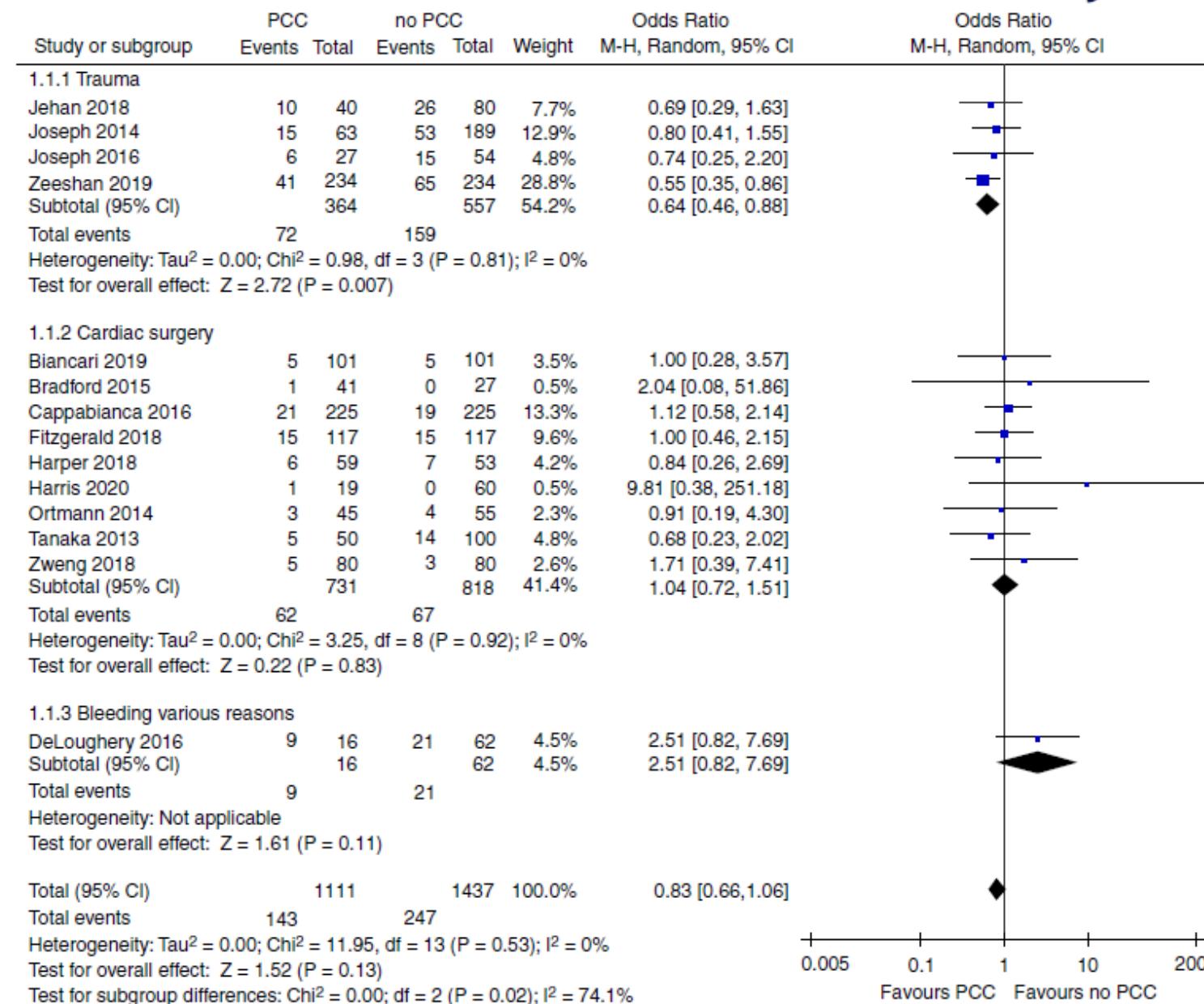


FIGURE 5 Forest plot comparison of overall and subgroup thromboembolic events in patients treated with PCC vs patients not treated with PCC



Received: 6 March 2020 | Accepted: 26 June 2020

DOI: 10.1111/jth.14991

REVIEW ARTICLE

Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis

Daan P. van den Brink^{1,2} | Mathijs R. Wirtz^{1,2,3}  | Ary Serpa Neto^{1,4} |
 Herbert Schöchl^{5,6} | Victor Viersen⁷ | Jan Binnekade¹ | Nicole P. Juffermans^{1,2,8}

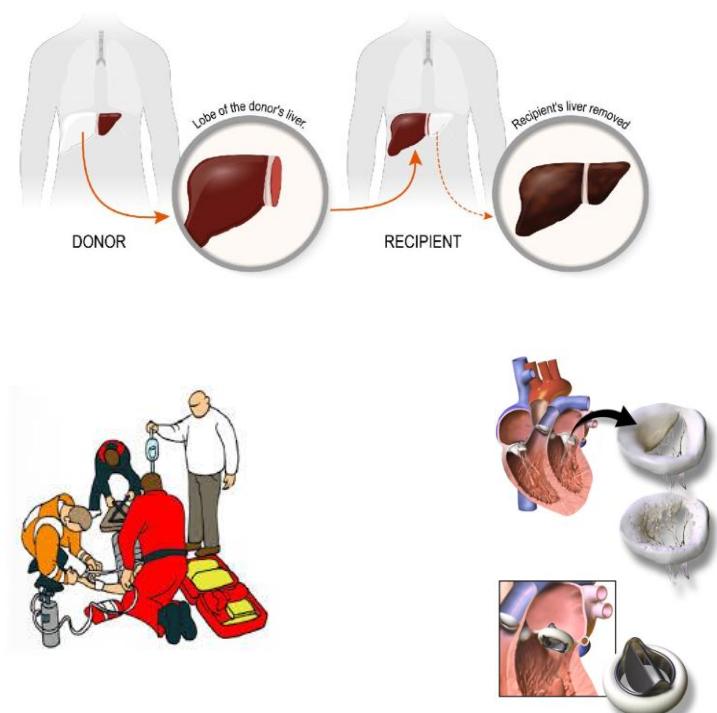
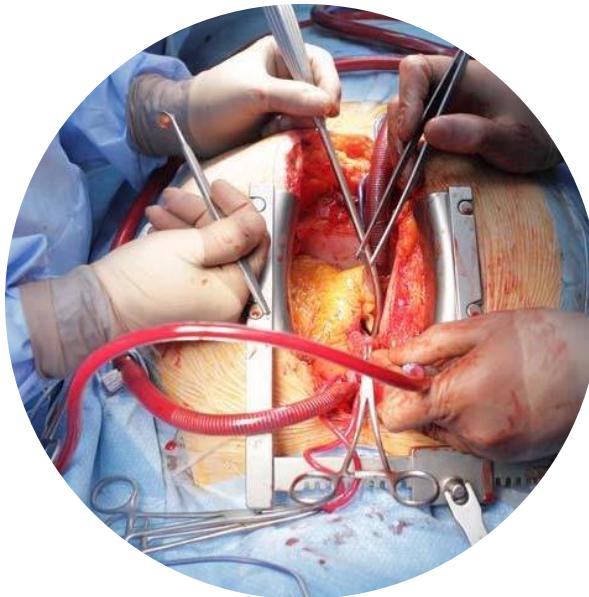


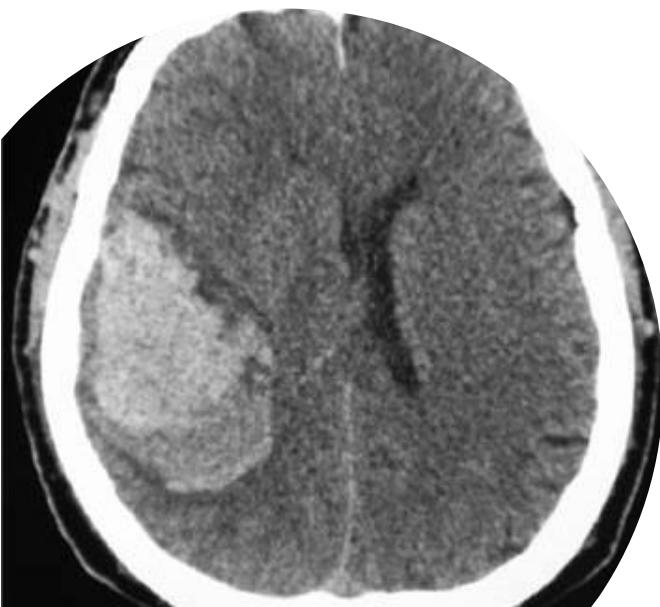
FIGURE 2 Forest plot comparison of overall and subgroup mortality in patients treated with PCC vs patients not treated with PCC



La mayoría de los estudios tenían un diseño de **estudio retrospectivo**, en el que se administró CCP basado en el juicio clínico. Esto puede introducir confusión y sesgo porque el CCP puede potencialmente administrarse a más pacientes graves y hemodinámicamente inestables, lo que resulta en subrepresentación del efecto real.



No existe una dosis óptima para el CCP, existe una variedad considerable en tipo y dosis, así como el desencadenante de la administración.



No todos los estudios incluidos tenían criterios estrictos de inclusión o exclusión de su población de estudio, dando lugar a una población de estudio heterogénea.

Take at home

So, why to use PCC



Destacamos cuatro áreas clínicas principales en las que la 4F-PCC se utiliza cada vez más, y muchas de sus aplicaciones implican hemorragias esperadas o en curso que presentan un riesgo vital. Las tasas de mortalidad son altas en la última situación, lo que impide la evaluación de la seguridad a largo plazo (30 a 45 días).

Los datos emergentes son prometedores para el uso “off-label” descrito, pero el riesgo protrombótico asociado con la administración del CCP debe evaluarse frente a la gravedad del sangrado. Se justifican más estudios para investigar las interacciones procoagulantes entre varios componentes hemostáticos.

El uso de 4F-PCC para la reversión de anti-Xa se ha expandido debido a su menor costo en relación con andexanet alfa.

También existe la necesidad de unificar los test de coagulación para evaluar los efectos clínicos de los CCPs, ya que el uso común de PT/INR no refleja completamente el impacto del CCP in vivo.

Take at home

So, why to use PCC

Eficacia

dosificación
situación clínica – indicación
multimodalidad

Seguridad

outcomes
tipo poblacional
tromboprofilaxis

