

# Estudio de coste-efectividad del empleo de concentrado de complejo protrombínico en urgencias para evitar las complicaciones de la sobredosificación de anticoagulantes

MANUEL QUINTANA DÍAZ<sup>1</sup>, ALBERTO M. BOROBIA<sup>1</sup>, SANTIAGO PÉREZ CACHAFEIRO<sup>2</sup>,  
CILIA RODRÍGUEZ<sup>3</sup>, JOSÉ ANTONIO GARCÍA ERCE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz de Madrid, España. <sup>2</sup>I+D+i, Complejo Hospitalario de Pontevedra, España. <sup>3</sup>Grupo de Investigación USEES-URG, España. <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital San Jorge de Huesca, España.

## CORRESPONDENCIA:

Manuel Quintana Díaz  
Servicio de Urgencias  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid, España  
E-mail: mquintana@gmail.com

## FECHA DE RECEPCIÓN:

20-9-2011

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

5-12-2011

## CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

**Introducción:** En la actualidad, los concentrados de complejos protrombínicos (CCP) son usados principalmente en la reducción rápida del efecto anticoagulante producido por la administración de antagonistas de la vitamina K (AVK) en los casos de aparición de hemorragia aguda o en cirugía de urgencia, y son la mejor elección frente al uso de plasma fresco congelado (PFC). Su composición, seguridad y acción rápida en la corrección de la hemostasia (ratio internacional normalizado-INR) y en la reducción del riesgo de hemorragia hacen de éste un fármaco esencial en la práctica de urgencias y en la cirugía hospitalaria. Este trabajo valora la eficacia (coste-efectividad incremental) del empleo de CCP para normalizar el INR en la práctica habitual de un servicio de urgencias.

**Método:** Se ha realizado un análisis coste-efectividad para el que se utilizó un modelo de simulación de Markov en Excel® (año-año), basado en un árbol de decisiones. Para la simulación probabilística se tomó el 5% del total de una población de pacientes con terapia anticoagulante oral con antivitamina K (AVK) e INR elevado en un servicio de urgencias, en ciclos anuales, durante 10 años. El CCP utilizado para el análisis ha sido Octaplex®.

**Resultados:** El análisis de sensibilidad ha demostrado que la razón coste-efectividad incremental (RCEI) de la administración de CCP frente al uso de otras terapias para la normalización del INR es favorable al uso del CCP.

**Conclusiones:** El uso de CCP en urgencias sería coste-efectivo. [Emergencias 2012;24:113-120]

**Palabras clave:** Complejo protrombínico. Anticoagulantes. Sobredosificación.

## Introducción

La reducción rápida del efecto anticoagulante producido por la administración de antagonistas de la vitamina K (AVK) es esencial en los casos de aparición de hemorragia aguda o en cirugía de urgencias<sup>1</sup>. Por otro lado, la reversión de terapia anticoagulante está indicada también en pacientes con INR fuera de rango terapéutico sin sangrado mayor (Tabla 1), situación clínica con una prevalencia importante en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH).

Para revertir los efectos anticoagulantes de los AVK en caso de hemorragia menor, se puede suspender o disminuir su dosis, además de adminis-

trar vitamina K, pero en caso de necesitar una reversión rápida se requiere de la administración de plasma fresco congelado (PFC) o de complejos de concentrados de protrombina (CCP). Estos últimos, en la actualidad, tienen una configuración de alta pureza de derivados del factor IX y más recientemente, del factor recombinante IX y de agentes de derivación activada de PFC o del factor VII recombinante<sup>2,3</sup>. Su rápida acción y la ausencia del efecto de sobrecarga de volumen como el producido por el PFC han permitido que sean los más indicados en la reversión urgente de los efectos de los AVK (Tabla 1) y en cirugía de traumatología vinculada con sangrado<sup>4-8</sup>.

En la actualidad, la mayoría de los CCP contie-

**Tabla 1.** Resumen de las recomendaciones de reversión de terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>1</sup>

1. Para pacientes con INR fuera del rango terapéutico pero menor de 5 y con sangrado no significativo:
  - Se debe bajar la dosis u omitir una dosis; monitorizar con más frecuencia el INR y reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR esté en un nivel terapéutico (Grado 2C).
2. Para pacientes con INR  $\geq 5$  pero menor a 9 y sangrado no significativo:
  - Se debe omitir una o dos dosis: monitorizar el INR de manera frecuente y reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR esté en un nivel terapéutico.
  - Otra alternativa es omitir una dosis y administrar vitamina K1 (1 a 2,5 mg) vía oral, principalmente, si el paciente tiene riesgo alto de sangrado.
  - Si es necesario revertir de manera rápida porque el paciente requiere cirugía urgente: vitamina K1 ( $\leq 5$  mg) vía oral con la posibilidad de reducir el INR en 24 horas.
  - Si el INR está aún alto, se deben adicionar 2 mg de vitamina K1 vía oral (Grado 2C).
3. Para pacientes con INR  $\geq 9$  y sangrado no significativo:
  - Se debe retirar el AVK y administrar una dosis alta de vitamina K1 (5 a 10 mg) vía oral, con la posibilidad de reducir el INR en 24 a 48 horas.
  - Si es necesario, se monitoriza el INR de manera frecuente y se usa vitamina K1 adicional. Se debe reiniciar el tratamiento a una dosis menor cuando el INR esté en niveles terapéuticos (Grado 2C).
4. En pacientes con sangrado mayor y niveles elevados de INR, se recomienda:
  - Suspender el AVK y dar vitamina K1 (10 mg) en infusión intravenosa lenta con plasma fresco. Los CCP o el factor VII activado recombinante, son útiles de acuerdo con la urgencia de la situación. La vitamina K1 puede repetirse cada 12 horas (Grado 1C).
5. En pacientes con sangrados que comprometen la vida y niveles elevados de INR:
  - Se recomienda suspender el AVK y administrar CCP o Factor VII activado recombinante o plasma fresco, suplementado con 10 mg de vitamina K1 en infusión intravenosa lenta.
  - Se debe repetir la dosis si es necesario dependiendo del INR (Grado 1C).
6. En pacientes con INR elevados de manera leve o moderados sin sangrado mayor:
  - Se sugiere que cuando se suministra vitamina K se haga por vía oral más que por vía subcutánea (Grado 1A).
  - Hay que tener en cuenta que en casos de sobre-anticoagulación con sangrado mayor, la administración de vitamina K1 no debe ser la primera ni la única conducta, ya que su efecto máximo ocurre después de 12 a 24 horas.
  - En esta situación, se recomienda utilizar plasma o CPP.

INR: ratio internacional normalizado; CCP: concentrados de complejos protrombóticos.

nen cuatro factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X)<sup>9</sup>. Tienen protección patógena mediante inactivación de carga viral y al estar libres de leucocitos o ser nanofiltrados es poco probable que produzcan daño pulmonar como el relacionado con la transfusión<sup>1,9</sup>. Dentro de este grupo de fármacos, en España hay comercializados tres compuestos distintos. En la Tabla 2 se especifican las características y composición de cada uno de ellos<sup>10</sup>. En diversos estudios clínicos han demostrado tener una potente capacidad de reversión rápida de los AVK (como la warfarina o el acenocumarol- Sintrom<sup>®</sup>) y garantizar una rápida

corrección del INR (ratio internacional normalizado)<sup>11,12</sup>. La dosis indicada depende del INR previo al tratamiento y del INR diana (Tabla 3)<sup>10</sup>.

Históricamente se ha relacionado a los CCP con complicaciones trombóticas<sup>13</sup> por lo cual debe sopesarse su uso frente a la necesidad de una reversión efectiva de la coagulopatía, y de acuerdo con puntuaciones CHADS-2<sup>14-18</sup> y HAS-BLED<sup>19,20</sup>, además de aconsejarse la monitorización de los pacientes<sup>21</sup>. Un meta-análisis reciente de Sorensen *et al*, sobre diversos estudios llevados a cabo desde 1988 hasta 2010 ha concluido que, aunque se han encontrado complicaciones trombóticas asociadas con los CCP, las causas siguen siendo inciertas, sin embargo, la evidencia podría indicar la importancia del factor II en la trombogenicidad<sup>3</sup>. Por el contrario, otros autores han concluido que la administración de CCP estaría asociada con un bajo riesgo de tromboembolismo y que podría seguir siendo más efectivo que otros tratamientos a la hora de revertir los efectos anticoagulantes de los AVK<sup>22-26</sup>, lo cual puede hacer plantear su utilidad en la reversión de la anticoagulación independientemente de la existencia de un sangrado mayor.

Estos resultados aparentemente contradictorios y la ausencia hasta la actualidad de ensayos clínicos metodológicamente bien diseñados o con diseños comparativos enfatizarían la importancia de continuar con el análisis del uso de los CCP y de estudios que evalúen su eficacia. Por estas razones, el objetivo de este estudio fue valorar la eficacia de la razón coste-efectividad incremental (RCEI) de los CCP para normalizar el INR en la práctica clínica habitual de un servicio de SUH, en pacientes que acudan con un INR alterado independientemente del motivo de consulta.

## Método

Se ha realizado un análisis de coste-efectividad, con análisis de sensibilidad (univariante y probabilístico) sobre el beneficio de la utilización de un CCP en comparación con la decisión alternativa, es decir, la de mantener una actitud conservadora de no normalizar el INR de los pacientes ingresados, se utiliza un modelo de simulación de Markov en Excel<sup>®</sup> con un horizonte temporal de diez años, basado en un árbol de decisiones (Figura 1), que simula la evolución natural y probable de un paciente con INR elevado y toma en cuenta la posibilidad de sufrir un sangrado menor (epistaxis), mayor (hemorragia gastrointestinal) o crítico (hemorragia intracraneal), así como la muerte o la presentación de secuelas neurológicas tras un san-

**Tabla 2.** Concentrados de complejos protrombínicos disponibles en España y sus características\*

Laboratorio	Baxter	Octapharma	CSL Behring
Fecha de autorización:	01-10-1980	12-11-2004	13-06-2008
Nombre	Prothromplex-T®	Octaplex®	Beriplex®
Presentación	Prothromplex® T 600 UI/20 ml, polvo y disolvente para solución para inyección. 1 vial con 600 UI + 1 vial de 20 ml de agua	Octaplex®, polvo y disolvente para perfusión, 1 vial de polvo + 1 vial de disolvente de 20 ml	Beriplex®, 500 UI, polvo y disolvente para solución
Precio	Laboratorio: 217,49 €; Comercial: 273,94 €	Laboratorio: 194,5 € Comercial: 271,35 €	Comercial: 271,35 €
Composición			
Factor II	30 UI ml <sup>-1</sup>	11-38 UI ml <sup>-1</sup>	20-48 UI ml <sup>-1</sup>
Factor VII	25 UI ml <sup>-1</sup>	9-24 UI ml <sup>-1</sup>	10-25 UI ml <sup>-1</sup>
Factor IX	30 UI ml <sup>-1</sup>	25 UI ml <sup>-1</sup>	20-31 UI ml <sup>-1</sup>
Factor X	30 UI ml <sup>-1</sup>	18-30 UI ml <sup>-1</sup>	22-60 UI ml <sup>-1</sup>
Proteína C	Mínimo, 20 UI ml <sup>-1</sup>	7-31 UI ml <sup>-1</sup>	15-45 UI ml <sup>-1</sup>
Proteína S	-	7-32 UI ml <sup>-1</sup>	13-26 UI ml <sup>-1</sup>
Proteínas totales	15-37 mg ml <sup>-1</sup>	13-41 mg ml <sup>-1</sup>	6-14 mg ml <sup>-1</sup>
Actividad del FIX	-	0,6 UI mg <sup>-1</sup>	2,5 UI mg <sup>-1</sup>
Excipientes	Heparina Antitrombina III Citrato	Heparina Citrato Sodio	Heparina Antitrombina III Albúmina

\*Datos tomados de las Agencia Española del Medicamento<sup>10</sup>.

grado o como complicación del uso del CCP. Las probabilidades de estos eventos varían en función de la normalización o no del INR con CCP. Dado que existen tres CCP comercializados en España, con distintas características, composición y coste (Tabla 2), hemos seleccionado uno de ellos (Octaplex®) que es el utilizado en nuestro servicio de urgencias, y en el que basaremos nuestro modelo

**Tabla 3.** Cálculo de dosis de concentrado de complejo protrombínico (CCP) para la reversión urgente de anticoagulantes<sup>16</sup>

**Primer paso:** Decidir la meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica:

Situación clínica	INR DIANA
Sangrado moderado con alto riesgo de trombosis	2,0-2,1
Sangrado mayor, moderado riesgo de trombosis	1,5
Sangrado mayor que compromete la vida bajo riesgo de trombosis	1

**Segundo paso:** Conversión de INR a complejo de protrombina (expresado como % de plasma normal)

	INR	% aproximado
Sobreaticoagulación	> 5	5
	4,0-4,9	10
Rango terapéutico	2,6-3,2	15
	2,2-2,5	20
	1,9-2,1	25
Rango subterapéutico	1,7-1,8	30
	1,4-1,6	40
Reversión completa a la normalidad	1,0	100

**Tercer paso:** Fórmula para calcular la dosis

[nivel blanco como porcentaje - nivel presente como porcentaje] x peso corporal/kg = unidades internacionales (UI) de CCP.

INR: ratio internacional normalizado.

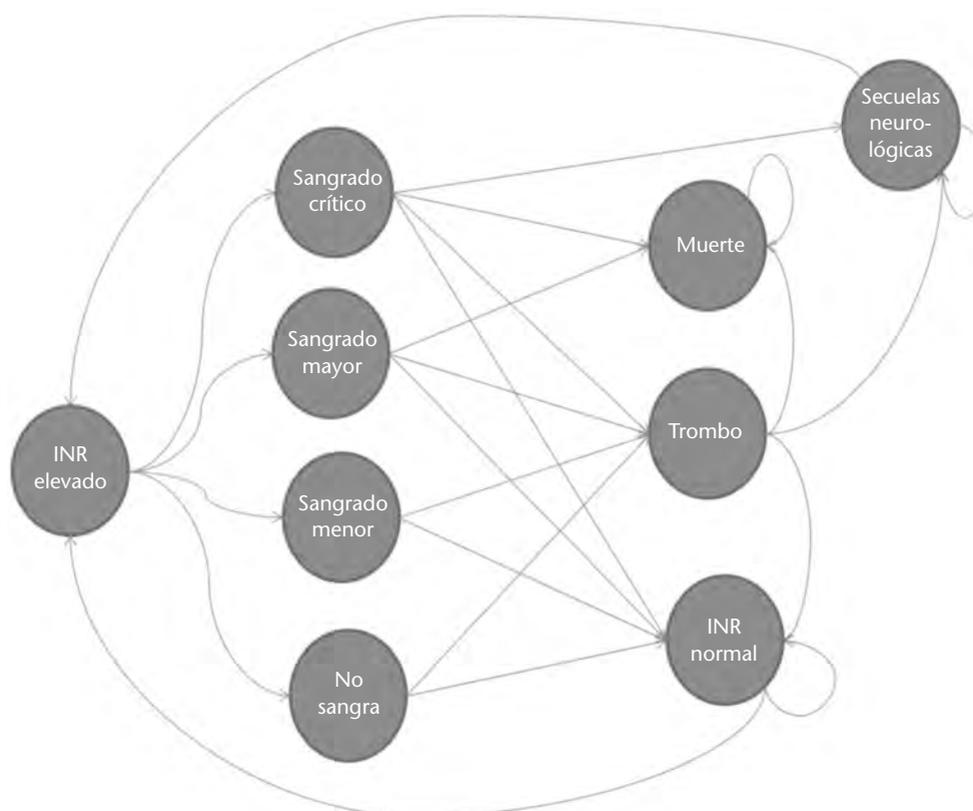
farmacoeconómico. De aquí en adelante lo denominaremos CCP-1. Los parámetros de empleo y dosificación de CCP-1 incluyen el uso de 3 a 6 unidades por paciente.

La posología indicada por la Agencia Española del Medicamento determina que para hemorragia y profilaxis perioperatoria la dosis de CCP-1 dependerá del INR previo al tratamiento y el INR diana. En la Tabla 3 se proporciona las dosis aproximadas necesarias y la forma de calcularlas (ml/kg peso corporal del producto reconstituido) para conseguir normalizar el INR ( $\leq 1,2$  en 1 hora) partiendo de distintos niveles iniciales de INR.

Para la simulación probabilística del modelo elegido se tomó una población de 14.000 pacientes con tratamiento anticoagulante oral con AVK, de los cuales el 5% presentaba un INR alto, según estimaciones basadas en la población del Hospital Universitario de la Paz, Madrid, en ciclos anuales, durante 10 años.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para determinar las probabilidades basales empleadas en el modelo, a las que hemos aplicado una distribución beta invertida. La revisión sistemática de la literatura sobre estudios económicos de CCP en el tratamiento de hemorragia grave y en pacientes con hemofilia incluyó las bases de datos *Medline*, *The Cochrane Library* y la *ISI Web of Science Citations*, durante los últimos 10 años.

Las probabilidades no obtenidas de la búsqueda se han completado mediante técnicas cualitativas basadas en el consenso de un comité de expertos especialistas facultativos de los servicios de



**Figura 1.** Modelo de Markov.

urgencias y de medicina intensiva del Hospital Universitario La Paz de Madrid (Tabla 4). En cuanto a las utilidades, hemos considerado una calidad de vida de 0,78 en pacientes anticoagulados y de 0,35 en aquéllos con secuelas neurológicas. No se realizan descuentos en la calidad de vida.

Los costes se han extraído del Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (Orden 629/2009, de 31 de agosto, por la que se fijan los precios públicos

por la prestación de servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid, BOCM de 10 de septiembre de 2010), conforme a lo mostrado en la Tabla 5. En estos conceptos oficiales se han incluido todos los costes de la atención salvo el de CCP-1, que es obtenido de una base de datos informática de medicamentos y contrastado con el Coordinador de Urgencias del Hospital La Paz. El coste de las secuelas neurológicas se ha estimado como cuatro visitas de facultativo y enfermera de atención primaria al año y la realización de pruebas complementarias en una de ellas.

Se plantea un análisis desde la perspectiva de gestión de un SUH, con un horizonte temporal de 10 años, con intervalos de 1 año y una tasa de descuento del 5% en los costes. En el modelo mostrado en la figura 1 se introducirá anualmente una población de 700 pacientes con INR elevado (se estiman en 14.000 los pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes en el área de referencia de un hospital general como el Hospital Universitario de La Paz, Madrid), de los que el 5% pueden tener INR elevado dentro de los parámetros que se consideran indicación de CCP-1.

**Tabla 4.** Probabilidades anuales empleadas en el modelo

Tipo de complicación	%
Complicaciones críticas sin tratamiento	0,60
Complicaciones mayores sin tratamiento	1,10
Complicaciones menores sin tratamiento	25,00
No complicaciones sin tratamiento	73,30
Secuelas neurológicas sin tratamiento si complicación crítica	50
Complicaciones críticas con CCP-1	0,30
Complicaciones mayores con CCP-1	0,55
Complicaciones menores con CCP-1	12,50
No complicaciones con CCP-1	86,65
Secuelas neurológicas con CCP-1 si complicación crítica	50,00
Secuelas neurológicas con CCP-1 si trombo	25,00
Probabilidad de trombo con CCP-1	0,05
Probabilidad de muerte (complicación crítica)	40,00
Probabilidad de muerte (complicación mayor)	15,00
Probabilidad de muerte (complicación menor)	0,00
Probabilidad de muerte (trombos)	10,00

CCP-1: octaplex®.

**Tabla 5.** Costes introducidos en el modelo

Concepto en el modelo	Código BOCM	Coste (€)
Atención en urgencias (aplicable a toda la población)	E 03.1.1.2.2.1	122
Epistaxis (complicación menor)	E03.1.1.1.55	2.400
Hemorragia gastrointestinal (complicación mayor)	E03.1.1.1.160	3.460
Hemorragia intracraneal (complicación crítica)	E03.1.1.1.628	6.383
Secuelas neurológicas		246
– Consulta AP con pruebas (1 visita)	E 03.1.3.2	57
– Consulta AP sin pruebas (3 visitas)	E 03.1.3.1	39
– Consulta enfermera (4 visitas)	E 03.1.3.3	18
Trombosis (ictus con infarto)	E03.1.1.1.11	5.027
Procedimientos vasculares intracraneales con diagnóstico principal de hemorragia (usado en análisis de sensibilidad)	E03.1.1.1.649	31.894
Complejo protrombínico (Octaplex®, por unidad)	Comunicación personal	215

AP: atención primaria.

La medida de resultados será euros por años ajustados por calidad de vida o AVAC, entendida como el índice de salud que tiene en cuenta los años de vida ajustados por calidad.

Se realizaron análisis de sensibilidad para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros (eficacia, tasa de abandono, costes, complicaciones clínicas) en los resultados del estudio y validar su solidez. Se empleó un análisis univariante sobre el caso base para distintas tasas de descuento (0%, 3% y 10%). Igualmente se realizó una evaluación univariante en el que todas las complicaciones críticas requieren intervención intracraneal frente al caso base, lo que incrementa sustancialmente el coste de esta rama. Finalmente, planteamos un análisis probabilístico de sensibilidad en el que se considera que las probabilidades, por ser eventos naturales, siguen una distribución normal; y los costes, por ser costes sanitarios, siguen una distribución triangular con una desviación estándar equivalente a un cuarto del coste medio.

**Tabla 6.** Caso base y análisis de sensibilidad univariantes

	AVAC			Costes			RCEI
	No tratamiento	Tratamiento con CCP-1	Diferencia	No tratamiento	Tratamiento con CCP-1	Diferencia	
Caso base	108.289	108.743	455	18,015,547 €	16,259,982 €	-1,755,566 €	-3,859 €
Descuentos							
0%	108.289	108.743	455	22,284,114 €	20,087,125 €	-2,196,989 €	-4,829 €
3%	108.289	108.743	455	19,544,836 €	17,631,455 €	-1,913,381 €	-4,206 €
10%	108.289	108.743	455	14,978,079 €	13,534,581 €	-1,443,497 €	-3,173 €
Cirugía	108.289	108.743	455	22,153,001 €	18,328,709 €	-3,824,292 €	-8,406 €

CCP-1: octaplex®; RCEI: razón coste-efectividad incremental; AVAC: año de vida ajustado a calidad.

## Resultados

La evaluación económica se obtiene de la RCEI, que se obtiene de la fórmula:

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

donde C<sub>A</sub> y E<sub>A</sub> son, respectivamente, coste y efectividad de alternativa de estudio, y C<sub>B</sub> y E<sub>B</sub> son coste y efectividad, respectivamente, de alternativa estándar.

Como se ha mencionado en el apartado Método, en el caso base acuden a urgencias 700 personas anuales con INR elevado, donde se aplican un descuento del 5% y se asume que ningún tipo de hemorragia requerirá cirugía. De esta forma, la RCEI de usar CCP-1 frente a no tratamiento sería de -3.859 €/AVAC. En la Tabla 6 se presentan los resultados del análisis de sensibilidad donde varía la tasa de descuento entre 0 y 10% y se asume que todas las hemorragias críticas requieran cirugía intracraneal.

Los resultados del análisis probabilístico, en el que se hicieron variar los costes según las distribuciones triangulares y las prevalencias de hemorragias según distribuciones normales se presentan en la Figura 2. En total se realizaron 2.000 simulaciones, que proporcionaron una mediana de coste-efectividad incremental de 6.357 € por AVAC (rango intercuartílico de -20.412 €/AVAC a 37.445 €/AVAC).

## Discusión

En la actualidad, tanto el aumento de indicaciones de la utilización de terapia AVK en un gran espectro de patologías, así como el mejor conocimiento y control de sus posibles efectos secundarios o adversos tales como la hemorragia o la elevación del INR, han permitido que pueda ser extendida a una amplia población que incluye la anciana y es de uso frecuente en los pacientes que consultan a los SUH<sup>27,28</sup>.



**Figura 2.** Resultado análisis probabilístico de sensibilidad. AVAC: datos de vida ajustados a calidad.

La utilización de terapias que favorezcan la reversión de los efectos anticoagulantes de la AVK ha sido un objetivo prioritario para la medicina de urgencias e intensiva, dentro de los cuales, los CCP han resultado ser una excelente elección frente a otras terapias como las de PFC o FVIIa recombinado, especialmente por su gran efectividad y rapidez en la normalización del INR, en el control hemorrágico y por los pocos efectos secundarios que producen<sup>29,30</sup>. En el caso de CCP-1, éste además presenta un gran perfil de seguridad, tanto para el riesgo de trombosis como de transmisión de virus.

Con los supuestos asumidos en nuestro modelo, se demuestra que el empleo de CCP-1 pudiera ser eficiente en población general que acude a urgencias, siempre que se aseguren los porcentajes de complicaciones previstas en este estudio, especialmente el porcentaje de complicaciones trombóticas.

Los resultados del análisis de sensibilidad (Tabla 5) han demostrado que la RCEI de usar CCP-1 frente a usar un tratamiento de normalización del INR distinto, sería favorable al uso del CCP. Se aprecia una correlación negativa entre la efectividad y el costo incremental, que se interpreta en el sentido de que a mayor efectividad incremental del programa de administración de CCP debe esperarse un menor costo incremental asociado al mismo. Un amplio porcentaje de las estimaciones independientes de costo y efectividad incrementales se encuentran en el cuadrante correspondiente

a efectividad y costo incrementales positivos, donde se corrobora la tendencia mostrada en la estimación de la RCEI. También debe notarse que, bajo las consideraciones del escenario base, el programa de CCP-1 nunca se asocia con costos incrementales negativos, es decir, que sea costo ahorrador o que domine al programa de no intervención (no normalización de INR). Los beneficios de la intervención no son económicos, sino que deben contextualizarse en términos del número de pacientes cuya muerte se evitaría con la normalización del INR. En este sentido, la efectividad de CCP-1 puede superar al 80% en el caso de que los costes sean iguales o relativamente iguales al costo asumido en la tabla de los resultados del análisis de sensibilidad univariantes (Tabla 4).

Estos datos son corroborados por diferentes estudios internacionales acerca de los CCP. De esta manera, se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de CCP-1 en dos de los cuales se comparó la efectividad del fármaco con la administración de vitamina K y con PFC<sup>25-31</sup>. A pesar del reducido número de ensayos clínicos publicados, varios estudios han demostrado la mayor eficacia de los CPP frente a la vitamina K o el plasma, los cuales muestran ser efectivos en revertir la anticoagulación, pero emplean un tiempo mucho mayor, crítico en este tipo de pacientes.

Igualmente, existe un número de revisiones sistemáticas acerca de la eficacia de los CCP. Lessinger *et al.*<sup>32</sup> presentaron los resultados de 14 estudios: tres prospectivos, randomizados y

controlados; cuatro prospectivos no randomizados; y uno de casos con controles; y los restantes fueron retrospectivos. Estos autores concluyeron que los complejos de protrombina son rápidos y específicos en reemplazar los factores dependientes de la vitamina K, pero son necesarios más ensayos y más guías basadas en la evidencia.

Otro metanálisis reciente ha analizado un total de 11 estudios económicos que evaluaron el coste-beneficio de CCP activado vs FVIIa-r para el tratamiento de la hemorragia en pacientes con hemofilia. Concluye que tanto el CCP como el FVIIa-r presentan similar eficacia y seguridad, pero que los estudios analizados menos uno, tendieron a favorecer al patrocinador del estudio, pero que en todos ellos tanto la eficacia como la seguridad y el coste-beneficio de ambos agentes fue valorada como muy buena, con lo que demuestran que los complejos de protrombina son superiores al plasma para la reversión de la hemorragia muy grave por warfarina, especialmente en aquellos pacientes con una suspensión importante de los factores dependientes de la vitamina K<sup>26</sup>.

Makris *et al.* describen las cualidades de los CCP disponibles en la actualidad: a) el CCP de 4 factores que sustituye a todos los factores de coagulación deficientes en los pacientes; b) el CCP de 3 factores, el cual ha estado disponible para el tratamiento de la hemofilia tipo B y para la inversión de warfarina, que contiene poco de FVII y es menos eficaz en corregir el INR y la coagulopatía; y c) los CCP activados (como el FEIBA), no utilizados para la reversión de warfarina y usados sólo en pacientes con hemofilia e inhibidores de FVIII/IX<sup>34</sup>. La mejor elección, si está disponible, obviamente sería la del CCP de 4 factores, con presentaciones como la de Octaplex® (factores II, VII, IX, X, proteína C y S)<sup>10</sup>. Con el fin de clarificar las indicaciones de los CCP, se ha sido editado recientemente un documento de consenso sobre el uso adecuado de los CCP avalado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, por la Organización Médica Colegial y por las guías británicas<sup>35</sup>.

En cuanto a la evaluación de la seguridad, en los estudios realizados hasta su comercialización, los efectos adversos más frecuentes y graves son la coagulación intravascular diseminada y el riesgo de transmisión de agentes virales en especial de parvovirus B19 y hepatitis, aunque con la aplicación estricta de métodos de inactivación viral este riesgo es infrecuente. En los 14 estudios de la revisión de Lessinger *et al.*, no hubo evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada debida a los CCP, pero se describieron 7 complicaciones trombóticas<sup>32</sup>.

Sobre el supuesto de mayor coste habitualmente atribuido a los CCP, curiosamente es normal obviar el coste del PFC. Así, por ejemplo en Cataluña, en el año 2009, el precio de una sola unidad de PFC inactivado con azul de metileno era 66,6 € (88,45 € si es depurado). Un paciente de 80 kg precisaría entre 1.600 y 3.000 mL de PFC (10-20 mL/kg), lo que a razón de unos 250-280 mL por cada unidad, equivale a 5 y 12 unidades de PFC, y el precio final se sitúa entre 333 y 1.061 €.

El coste total por tratamiento individual con CCP supone una parte mínima, aunque no despreciable, del gasto farmacéutico total en el manejo de un paciente crítico, como se ha demostrado en este estudio al comparar su afectividad frente a actuaciones conservadoras. Sin embargo, sería aconsejable racionalizar el gasto y elaborar protocolos con dosificación e indicaciones terapéuticas precisas ajustadas a las características clínicas y parámetros de la coagulación de cada paciente<sup>23</sup>.

Finalmente, se debe tener en cuenta las limitaciones de este estudio y la necesidad de ampliación del mismo. Se necesita llevar a cabo otros análisis económicos comparativos (por ejemplo CCP vs o FVIIa-r), o quizá un ensayo clínico para precisar con más claridad la afectividad del uso de este fármaco y la adecuación de su coste-beneficio en las unidades de urgencias de nuestro país. Es igualmente importante resaltar el hecho de que no parecen existir estudios sistemáticos y controlados sobre el efecto de CCP-1 en la reversión de los efectos del acenocumarol (anticoagulante más utilizado en España), y la mayoría, si no la totalidad, han sido llevados a cabo con warfarina, por lo cual, tanto este trabajo, así como las investigaciones propuestas podrían ser pioneros en su análisis y un aporte a nuestra práctica clínica en los SUH.

## Bibliografía

- 1 Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2007;98:790-7.
- 2 Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370:439-48.
- 3 Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15:201.
- 4 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:160S-98S.
- 5 Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin). *Br J Haematol.* 2006;132:277-85.
- 6 Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:15-20.

- 7 Coagulation Management in Trauma Related Massive Bleeding. (Consultado 6 Septiembre 2011). Disponible en: <http://www.oegari.at/arbeitsgruppe.asp?id=116>
- 8 Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*. 2007;11:R17.
- 9 World Federation of Haemophilia Registry of Clotting Factor Concentrates. (Consultado 5 Septiembre 2011). Disponible en: [http://www.wfhw.org/2/docs/Publications/Treatment\\_Products/Monographs/FF6\\_Registry\\_8th\\_2008.pdf](http://www.wfhw.org/2/docs/Publications/Treatment_Products/Monographs/FF6_Registry_8th_2008.pdf)
- 10 CIMA: Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado 5 Septiembre 2011). Disponible en: <http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
- 11 Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang*. 2010;99:251-60.
- 12 Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26:871-6.
- 13 Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol*. 1991;28:3-5.
- 14 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
- 15 Risk of Stroke with AF. VA Palo Alto Medical Center and at Stanford University: the Sports medicine Program and the Cardiomyopathy Clinic. (Consultado 5 Septiembre 2011). Disponible en: [http://www.cardiology.org/tools/risk\\_of\\_stroke\\_AF.html](http://www.cardiology.org/tools/risk_of_stroke_AF.html). Retrieved 2007-09-14.
- 16 Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation-friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104:45-8.
- 17 Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
- 18 European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- 19 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;118.
- 20 Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173-80.
- 21 Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1705-12.
- 22 Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thrombotic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res*. 2012;129:146-51.
- 23 van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2006;118:313-20.
- 24 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;116:619-24.
- 25 Riess HB, Meier-Hellman A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research*. 2007;121:9-16.
- 26 Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008;6:622-31.
- 27 Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1226-32.
- 28 Quintana Díaz M, Carvalho M. Libro electrónico de Medicina Intensiva, Sección 27: Hematología. (Consultado 5 Septiembre 2011). Disponible en: <http://intensivos.uninet.edu/27/2701.html>
- 29 Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang*. 2010;99:251-60.
- 30 Major J, Reed MJ. A retrospective review of patients with head injury with coexistent anticoagulant and antiplatelet use admitted from a UK emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26:871-6.
- 31 Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zus J, Kostenko V. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2004;113:371-8.
- 32 Lessinger C, Blatt P, Hoots W, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137-43.
- 33 Hay JW, Zhou ZY. Systematic literature review of economics analysis on treatment of mild-to-moderate bleeds with aPCC versus rFVIIa. *J Med Econ*. 2011;14:516-25.
- 34 Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:171-81.
- 35 Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. The Seville consensus document on alternatives to allogenic blood transfusion. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(Supl 1):3-20.

## Cost-effectiveness of using prothrombin complex concentrate to prevent complications related to overdoses of anticoagulants in the emergency department

Quintana Díaz M, Borobia AM, Pérez Cachafeiro S, Rodríguez C, García Erce JA

**Background and objective:** Prothrombin complex concentrates (PCCs) are currently used principally for rapid reduction of the anticoagulant effects of administering vitamin K in cases where acute bleeding develops or during emergency surgery. PCCs are a better choice than fresh frozen plasma in these situations. These drugs have become essential for reducing the risk of hemorrhage thanks to their composition, safety, and rapid restoration of hemostasis, specifically of the international normalized ratio (INR). This study aimed to assess the efficacy, in terms of incremental cost-effectiveness, of PCC use in restoring the INR in routine emergency department practice.

**Study design:** For the cost-effectiveness analysis we constructed a year-by-year decision-tree (Markov model) using spreadsheet software (Excel). The probabilistic simulation sampled 5% of all emergency department patients on oral anticoagulant therapy with antivitamin K and an elevated INR in each year for 10 years. Octaplex was the PCC used in the model.

**Results:** Sensitivity analysis showed that PCC use had a more favorable incremental cost-effectiveness ratio than did other strategies for correcting the INR.

**Conclusions:** Use of PCCs in the emergency department would be cost-effective. [Emergencias 2012;24:113-120]

**Key words:** Prothrombin complex. Anticoagulants. Overdose.