



**PERÚ**

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

## **INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

# **EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

**REVISIÓN RÁPIDA N° 012-2024**

**“Complejo protrombínico humano  
liofilizado para solución inyectable  
en perfusión endovenosa”**

**JEFATURA INSTITUCIONAL**

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**Lima, 30 de abril del 2024**

**PERÚ****Ministerio  
de Salud****Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas**

*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

**Mg. Francisco Berrospi Espinoza**

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Gustavo Sarria Bardales**

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

**M.C. Alexis Holguin Ruiz**

Coordinador de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Elaborado por:**

Rodrigo Motta Guerrero

Christeam A. Benites-Ibarra

**Fuente de financiación:**

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante, de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2024.

**Correspondencia:**

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>[ufets@inen.sld.pe](mailto:ufets@inen.sld.pe)

Av. Angamos Este 2520 -  
Surquillo Telf.: 201-6500  
[www.inen.sld.pe](http://www.inen.sld.pe)  
Lima – Perú



*“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”  
“AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO”*

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

## ÍNDICE

<b>I. ANTECEDENTES</b> .....	4
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA</b> .....	5
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	5
<b>V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA</b> .....	7
<b>VI. COSTO-EFECTIVIDAD</b> .....	15
<b>VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS</b> .....	16
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	17
<b>IX. REFERENCIAS</b> .....	17
<b>X. ANEXOS</b> .....	20



<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

## I. ANTECEDENTES

La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN, y dentro de sus funciones está el “evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS”. Por su parte, se habla de tecnologías sanitarias a “cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria” <sup>1</sup>.

En ese sentido, mediante Informe N° 000090-2024-UFBSMT-DP-DISAD/INEN, el coordinador de la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional solicita la evaluación del “complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa”, en su presentación de frasco de 500 unidades internacionales (UI).

## II. INTRODUCCIÓN

La hemorragia es una condición multifactorial que se describe como una causa importante de muerte a nivel mundial. En pacientes con cáncer, la hemorragia es una complicación frecuente que se asocia a una mayor mortalidad <sup>2</sup>, ya sea por la vascularización o por factores propios del tumor, incluso puede ser secundaria a los tratamientos oncológicos <sup>3</sup>. Sin embargo, es importante considerar el efecto de la medicación para prevenir la trombosis venosa profunda, pues la elección de anticoagulantes podría tener un efecto indeseado si se omiten los factores de riesgo asociados al sangrado <sup>4,5</sup>.

El concentrado de complejo protrombínico (PCC, por sus siglas en inglés) es un medicamento utilizado usualmente para la reversión de hemorragias severas <sup>6</sup>, debido a su contenido de factores de coagulación dependientes de vitamina K. En comparación con el plasma fresco congelado (PFC), el PCC tiene una larga vida útil a temperatura ambiente, lo que facilita su disponibilidad en establecimientos de salud de alta y baja complejidad. El PCC se administra a volúmenes pequeños y contiene una alta concentración de factores de coagulación, de modo que sus presentaciones pueden contener tres (3F-PCC) o cuatro factores (4F-PCC), dependiendo de la concentración del factor VII <sup>7</sup>. Sin embargo, no existe un consenso sobre la eficacia de esta tecnología, ni es claro en qué fase de la hemorragia mayor se debe optar por el PCC como una alternativa segura al PFC. Cabe resaltar que es posible un mayor riesgo de trombosis en pacientes que se encuentran en una fase procoagulante <sup>8-10</sup>.

En este documento se responderá a la solicitud respecto a: **Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa.**

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b> Versión: <b>V.01</b>

### III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

El concentrado de complejo protrombínico es un hemoderivado obtenido del plasma humano, mediante fraccionamiento de unidades de sangre total. Además de factores anticoagulantes (proteínas C, S, Z, heparina no fraccionada o antitrombina), contiene factores de coagulación no activados dependientes de vitamina K, como son los factores II, IX, X y, eventualmente, VII <sup>6</sup>. Su presentación en frasco de 500 UI, correspondiente a la concentración del factor IX, presenta un polvo liofilizado que debe ser constituido con el solvente designado en el inserto. Sometido a procesos de inactivación viral, el PCC es una alternativa a los grandes volúmenes de PFC que se utilizan para el manejo de hemorragias mayores (dosis ideal de 33 ml/kg de peso), en donde el PFC ha demostrado un efecto errático y alto riesgo de infecciones.

Esta tecnología sanitaria (Código SIGAMEF 582900050006) fue autorizada para comercialización en marzo del 2003, y actualmente cuenta con registro en más de 86 países alrededor del mundo, incluyendo países de Europa, Latinoamérica, Asia, Medio Oriente y África, así como Canadá y EE.UU.

El escenario clínico planteado será aquel paciente oncológico que cumpla con alguna de estas condiciones: (i) que presente un sangrado severo que justifique una reversión rápida del estado hipocoagulante, mientras se encuentre en tratamiento con anticoagulantes orales tipo Warfarina; (ii) que requiera algún procedimiento invasivo que lo exponga a sufrir de un sangrado severo, mientras se encuentre en tratamiento con anticoagulantes orales tipo Warfarina; o (iii) que requiera de una alternativa para el control de la hemostasia en caso de presentar una hemorragia masiva.

La unidad solicitante considera que una dosis adecuada para corregir las alteraciones de hemostasia es de 20 UI/kg de peso. En ese sentido, se proyecta el uso de 3 viales de 500 UI para tratar a un paciente de 70 kg (promedio), considerando una respuesta efectiva ante la primera dosis, y excepcionalmente ante la segunda dosis. Respecto a la cantidad de beneficiados, se considera un aproximado 30 pacientes al año.

### IV. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional (unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Para encontrar una mayor cantidad de evidencia científica disponible sobre el tema solicitado, se siguió el siguiente procedimiento:

- Se elaboró la pregunta TICO, siguiendo las recomendaciones de la “Adopción de la evaluación de tecnologías sanitarias basadas en hospitales en la Unión Europea” (AdHopHTA, por sus siglas en inglés) <sup>11</sup>.
- Se realizó una búsqueda sistemática la base de datos Medline, a través de Pubmed, a fin de identificar artículos relevantes para el análisis. Además, se verificó la presencia de alguna evaluación de tecnología sanitaria (ETS) en la biblioteca BRISA,

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b> Versión: <b>V.01</b>

perteneciente a la Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA).

- Se revisó los resúmenes de los documentos recopilados, procediendo a decidir que estudios serían seleccionados para el análisis final.

#### a) Estrategia de búsqueda

La pregunta TICO presentada (**Tabla 1**) se obtuvo de la documentación de la unidad solicitante, siendo validada con el apoyo de un especialista de dicha unidad. Posteriormente, se elaboró una estrategia de búsqueda para cada componente de la pregunta TICO, utilizando los tesauros MeSH de Medline (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Pregunta TICO validada

Pregunta	Descripción
<b>TECNOLOGÍA</b>	Concentrado liofilizado de complejo protrombínico humano
<b>INDICACIÓN</b>	Pacientes oncológicos con sangrado severo que requieren reversión rápida del estado hipocoagulante
<b>COMPARADOR</b>	Plasma fresco congelado
<b>DESENLACES</b>	- Mortalidad - Reducción de volumen de sangrado - Seguridad

**Tabla 2.** Estrategia basada en la pregunta TICO

Pregunta	Estrategia
<b>TECNOLOGÍA:</b> Concentrado liofilizado de complejo protrombínico humano	"factor ix"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "ix"[All Fields]) OR "factor ix"[All Fields] OR ("prothrombin"[All Fields] AND "complex"[All Fields] AND "concentrate"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "prothrombin complex concentrate human"[All Fields]

#### b) Selección de estudios

Esta parte priorizó el análisis de la literatura recopilada (**Tabla 2**), para respaldar la decisión basada en evidencia científica.

**Tabla 2.** Resultados de la búsqueda sistemática

Base de datos	Estrategia/término de búsqueda	Resultados <sup>a</sup>
<b>MEDLINE (vía Pubmed)</b>	"factor ix"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "ix"[All Fields]) OR "factor ix"[All Fields] OR ("prothrombin"[All Fields] AND "complex"[All Fields] AND "concentrate"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "prothrombin complex concentrate human"[All Fields]	Total: 13,039 Seleccionados: 02

Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

BRISA	Concentrado de complejo protrombínico	Total: 04 Seleccionados: 01
-------	---------------------------------------	--------------------------------

<sup>a</sup> Fecha de búsqueda: Abril del 2024

**BRISA:** Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas

Se consideró sumarios y guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas (con y sin meta-análisis), ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos). La búsqueda no se restringió por fecha de publicación ni por idioma.

### c) Análisis de la calidad de la evidencia

Se utilizó el sistema "Grading of recommendations assessment, development and evaluation" (GRADE) <sup>12</sup> para evaluar cada estudio incluido en el análisis final. En el caso de las revisiones sistemáticas, se utilizó la herramienta "A measurement tool of assess systematic reviews" (AMSTAR-2) <sup>13</sup> para su evaluación crítica, con el fin de identificar aquellas con mayor confiabilidad.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

### a) Principales resultados

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

Van den Brink y colaboradores <sup>6</sup> publicaron una revisión sistemática/meta-análisis con el objetivo de evaluar la eficacia del PCC para el tratamiento de hemorragias en pacientes que no reciben anticoagulación.

- Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline vía Pubmed, Embase y CINAHL, pretendiendo recopilar la literatura publicada entre 1952 y 2020. Se consideró aquellos artículos que aborden el uso del PCC en el manejo de pacientes adultos con hemorragias, los cuales incluyeron datos sobre mortalidad y las características de la pérdida de sangre. La población analizada incluía a aquellos pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica por trauma, pacientes sometidos a trasplante de hígado y pacientes con hemorragia por múltiples causas, mientras que el comparador más usado fue el PFC. Se identificó 4,668 estudios, de los cuales 17 estudios observacionales con 3060 pacientes fueron considerados para el análisis final (**Tabla 3**).
- El PCC no tuvo asociación con la mortalidad de la población analizada (Odds ratio (OR): 0.83; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0.66 a 1.06; valor p = 0.13; heterogeneidad ( $I^2$ ) = 0%) (**Figura 1**). En cuanto a los pacientes sometidos a cirugía debida a trauma, se observó una menor mortalidad cuando se indicó PCC junto al PFC (OR: 0.64; IC 95%: 0.46 a 0.88; p = 0.007;  $I^2$  = 0%), a diferencia del PFC solo (**Figura 1**), mientras que no se observó una diferencia estadística al comparar solo PCC frente a solo PFC. La pérdida de sangre fue menor en el grupo PCC (media: -293; IC 95%: -546 a -41 ml; p = 0.02;  $I^2$  = 86%), lo cual tuvo una asociación

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
<b>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</b>	<b>Elaboración: 2024</b>	<b>Versión: V.01</b>

estadísticamente significativa en pacientes operados del corazón (353 a 1159 ml), a diferencia de aquellos que no recibieron PCC (480 a 1644 ml) (**Figura 2**). Por otro lado, en la población general, el grupo PCC requirió de la administración de menos paquetes globulares (media: -1.61 unidades; IC 95%: -3.00 a -0.22;  $p = 0.02$ ;  $I^2 = 93\%$ ) (**Figura 3**); a su vez, la administración de PCC no se asoció con la ocurrencia de eventos tromboembólicos (OR: 1.11; IC 95%: 0.82 a 1.50;  $p = 0.49$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (**Figura 4**).

**Tabla 3.** Características basales de los estudios evaluados por Van den Brink et al

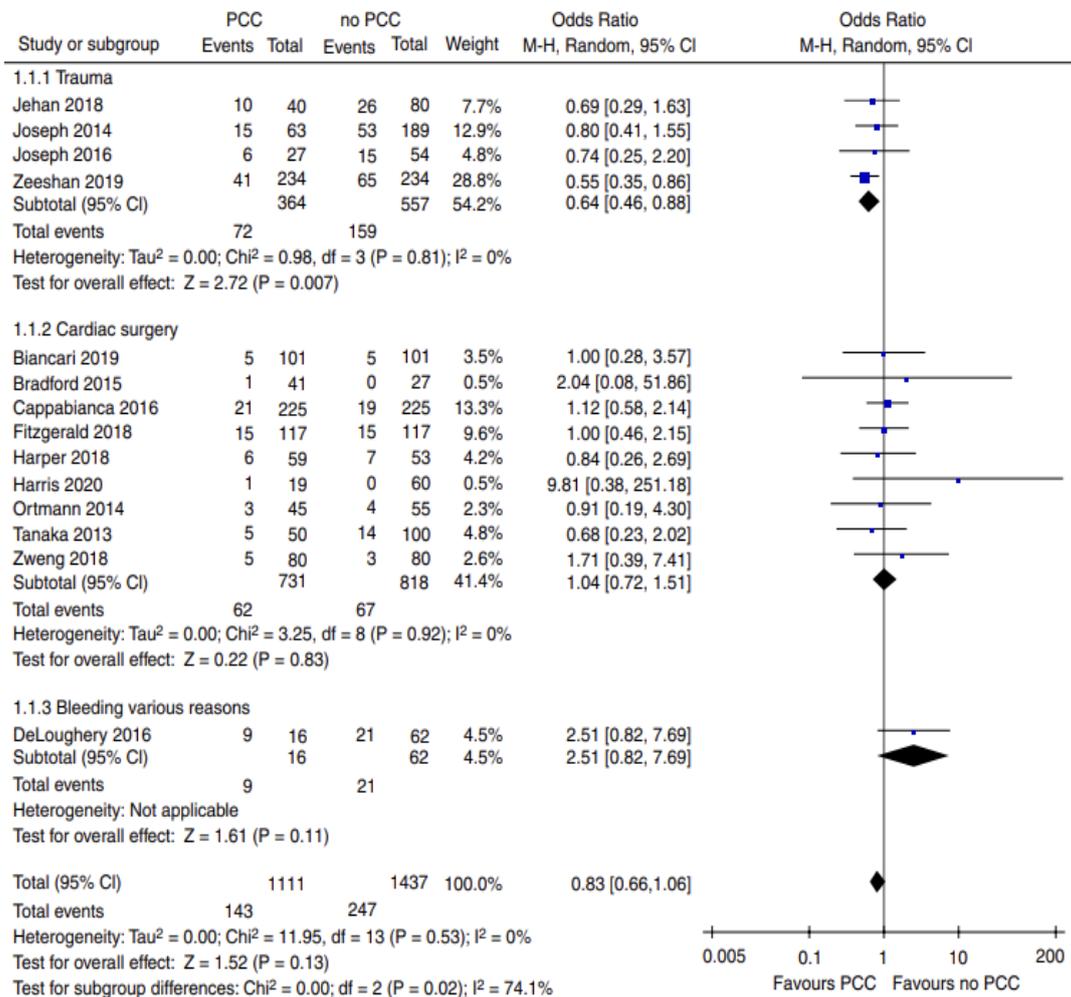
Reference Number/ Study ID	Design of Study/Study Duration	Setting	Sample Size	Intervention Group	Control Group	Conclusion
Zeeshan et al 2019 <sup>28</sup>	Retrospective (propensity matched)	Trauma	468	4-factor PCC + FFP	FFP	The use of PCC as an adjunct to FFP is associated with improved survival and reduction in transfusion requirements without increasing the risk of TE
Jehan et al 2018 <sup>31</sup>	Retrospective (propensity matched)	Trauma	120	4-factor PCC + FFP	FFP	PCC as a component therapy along with FFP is superior to FFP alone in treating coagulopathy
Joseph et al 2016 <sup>33</sup>	Retrospective (propensity matched)	Trauma	81	3-factor PCC + FFP	FFP	PCC reduced the time to correct INR and time to intervention compared with patients who received FFP
Joseph et al 2014 <sup>32</sup>	Retrospective (propensity matched)	Trauma	252	3-factor PCC + FFP	FFP	PCC as an adjunct to FFP is associated with reduction of blood product requirement and also lowers overall cost
DeLoughery et al 2016 <sup>27</sup>	Retrospective	Bleeding	78	4-factor PCC	rFVIIa	PCC was associated with had the shortest LOS among survivors, the rFVIIa group had the lowest mortality
Harris et al 2020 <sup>30</sup>	Retrospective	Cardiac Surgery	79	4-factor PCC	Nothing	Among Jehovah's Witness patients undergoing cardiac surgery, 4-PCC was not associated with a difference in Hb change postoperatively, in the event of excessive blood loss 4pcc may provide a viable option
Biancari et al 2019 <sup>24</sup>	Prospective multicenter trial (propensity matched)	Cardiac surgery	202	Both 3- and 4-factor PCC + FFP	FFP	The use of PCC compared with FFP may reduce the need of blood transfusion after CABG; these results should be considered hypothesis generating
Zweng et al 2018 <sup>39</sup>	Retrospective (propensity matched)	Cardiac surgery	160	3-factor PCC + FFP	FFP	PCC is not associated with an increased risk of TE or unfavorable outcomes compared with conventional treatment. PCC may be acceptable for management of severe perioperative bleeding in open heart surgery
Fitzgerald et al 2018 <sup>28</sup>	Retrospective (propensity matched)	Cardiac surgery	234	4-factor PCC + FFP	FFP	Use of PCCs as part of a multifaceted coagulation management strategy may have blood-sparing effects
Harper et al 2018 <sup>29</sup>	Retrospective (propensity matched)	Cardiac surgery	106	3-factor PCC	rFVIIa	Use of rFVIIa vs inactive PCCs was associated with renal failure requiring dialysis and increased postoperative bleeding and transfusions
Mehringer et al 2018 <sup>35</sup>	Retrospective	Cardiac surgery	129	4-factor PCC	rFVIIa	4-factor PCC may be an equally efficacious alternative to rFVIIa for patients experiencing significant bleeding during cardiac surgery
Cappabianca et al 2015 <sup>23</sup>	Prospective observational (propensity matched)	Cardiac surgery	450	3-factor PCC	FFP	The use of PCC compared with FFP was associated with decreased postoperative blood loss and RBC transfusion requirements. However, PCC may be associated with a higher risk of AKI
Bradford et al 2015 <sup>25</sup>	Retrospective	Cardiac surgery	68	3-factor PCC	Nothing	PCC in LVAD insertion does not appear to be associated with a significant increase in thromboembolic events
Ortmann et al 2014 <sup>36</sup>	Retrospective (propensity matched)	Cardiac surgery	100	4-factor PCC	FFP 15	PCC may be an alternative to FFP in patients who are coagulopathic and bleeding after cardiac surgery
Tanaka et al 2013 <sup>37</sup>	Retrospective	Cardiac surgery	150	3-factor PCC	rFVIIa	3-factor PCC could be hemostatically effective in dilutional coagulopathy because of its high prothrombin content despite the lower FVII content
Colavecchia et al 2017 <sup>26</sup>	Retrospective (propensity matched)	Liver surgery	117	4-factor PCC + FFP	FFP	Use of PCC and fibrinogen concentrate during liver transplantation did not reduce intraoperative blood product requirements
Kirchner et al 2014 <sup>34</sup>	Retrospective	Liver surgery	266	4-factor PCC + FFP	FFP	In liver transplantation, ROTEM-guided treatment with fibrinogen and/or PCC did not increase the occurrence of thrombosis and ischemic events

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CABG, coronary artery bypass graft; Hb, hemoglobin; INR, International Normalized Ratio; LOS, length of stay; LVAD, left ventricular assist device; ROTEM, rotational thromboelastometry; TE, thromboembolic events.

**Fuente:** Van den Brink DP, et al <sup>6</sup>

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

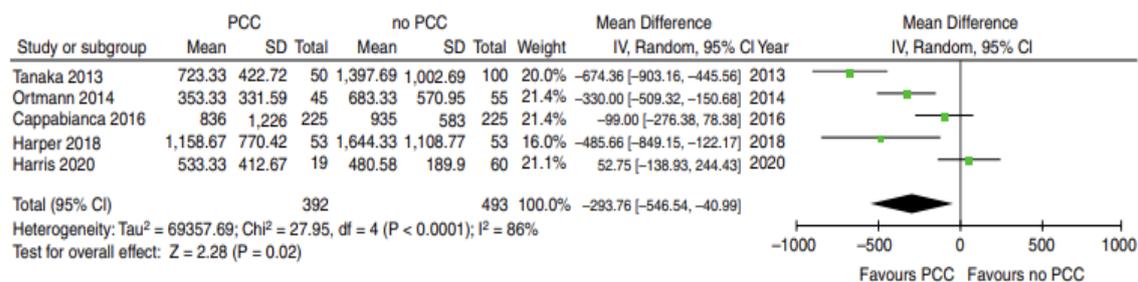
<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
<b>Emisor:</b> Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	<b>Elaboración:</b> 2024	<b>Versión:</b> V.01



**Figura 1.** Comparación de la mortalidad general y por subgrupos en pacientes tratados y no tratados con PCC

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad; I<sup>2</sup>, heterogeneidad estadística; IV, método de varianza inversa; PCC: concentrado de complejo protrombínico.

**Fuente:** Van den Brink DP, et al <sup>6</sup>



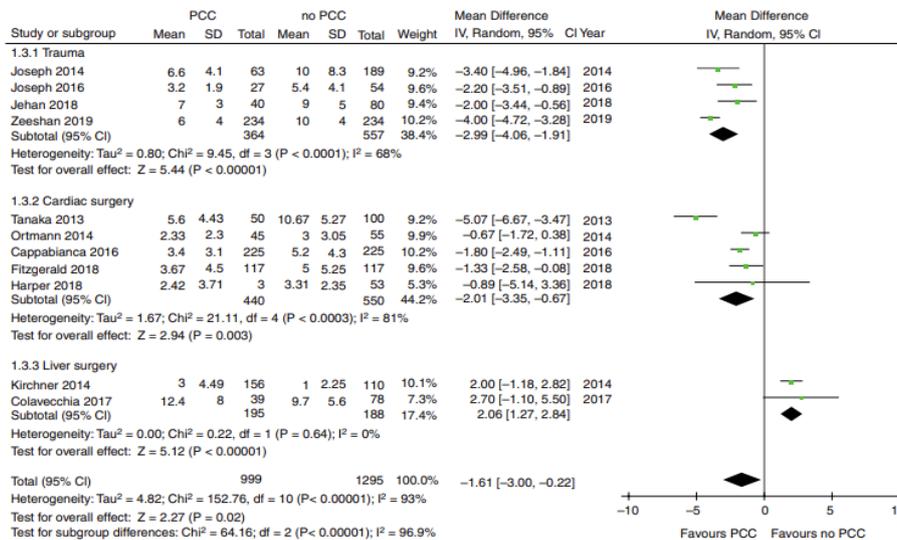
**Figura 2.** Comparación del volumen de pérdida sanguínea en pacientes tratados y no tratados con PCC

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad; I<sup>2</sup>, heterogeneidad estadística; IV, método de varianza inversa; PCC: concentrado de complejo protrombínico.

**Fuente:** Van den Brink DP, et al <sup>6</sup>

“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”  
 “AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
 CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO”

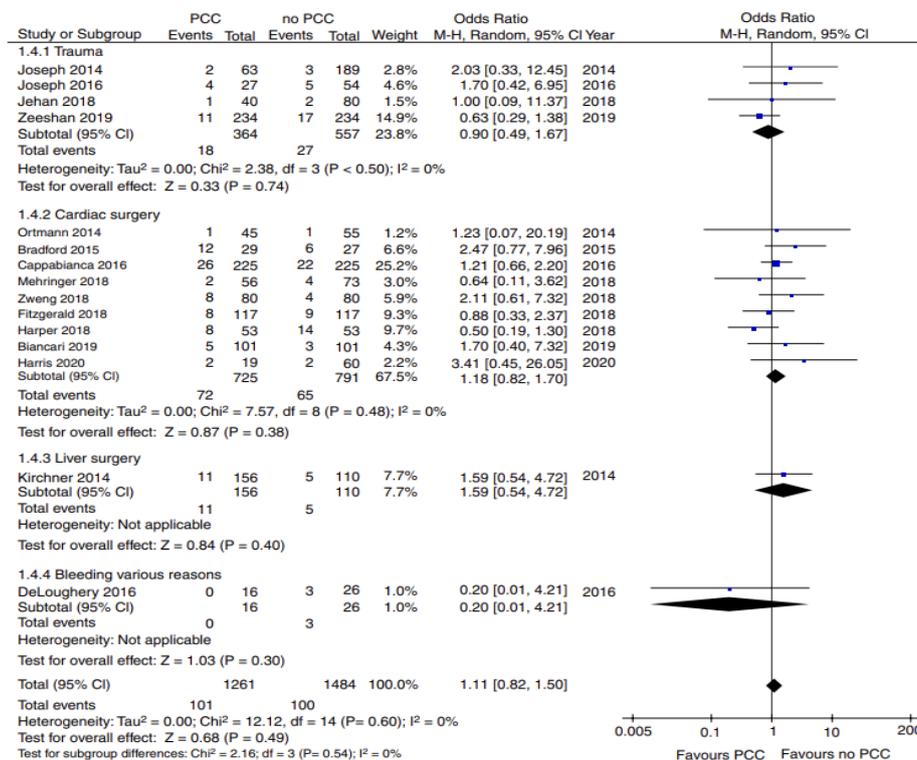
<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>		Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2024	Versión: V.01



**Figura 3.** Comparación del uso general y por subgrupos de paquetes globulares en pacientes tratados y no tratados con PCC

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad; I<sup>2</sup>, heterogeneidad estadística; IV, método de varianza inversa; PCC: concentrado de complejo protrombínico.

**Fuente:** Van den Brink DP, et al <sup>6</sup>



**Figura 4.** Comparación de ocurrencia de eventos tromboembólicos en general y por subgrupos en pacientes tratados y no tratados con PCC

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad; I<sup>2</sup>, heterogeneidad estadística; IV, método de varianza inversa; PCC: concentrado de complejo protrombínico.

**Fuente:** Van den Brink DP, et al <sup>6</sup>



Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

- Los autores concluyen que la administración de PCC no influye en la mortalidad secundaria a un evento hemorrágico en aquellos pacientes que no utilizan anticoagulantes, ni incrementó el riesgo de eventos tromboembólicos, mientras que redujo la necesidad de transfusión de paquetes globulares. En contextos específicos, la PCC redujo la pérdida de sangre en el perioperatorio.
- Respecto al análisis de los resultados, debe resaltarse que este estudio solo consideró estudios observacionales, pues un ensayo recopilado con su estrategia presentó información combinada de los pacientes que recibieron y no recibieron PCC, además de que solo un estudio incluido evaluó comparativamente la aplicación de PCC con la administración de PFC. Al aplicar los criterios del AMSTAR-2, se observó que los autores indican que no está disponible el protocolo de la revisión, no evaluaron el sesgo de publicación, ni verificaron el riesgo de sesgo individual de los estudios, a la vez que el estudio carece de una lista de estudios excluidos y el motivo de la exclusión (**Tabla A1.1, Anexo 1**). Por ello, al estudio de Van den Brink se le otorga un nivel de confianza CRÍTICAMENTE BAJO.

Hannadjas y colaboradores <sup>14</sup> publicaron una revisión sistemática/meta-análisis con el objetivo de evaluar la eficacia del PCC en hemorragia no relacionada con anticoagulación en diferentes escenarios clínicos.

- Se realizó una búsqueda sistemática en dos diferentes bases de datos (Embase y Medline vía Pubmed), mencionando el uso de términos MeSH para recopilar información entre enero del 2010 y abril del 2023; al mismo tiempo, se utilizó el portal ClinicalTrials.gov para identificar estudios adicionales en desarrollo. El principal criterio de selección fue la utilización de PCC para el manejo de coagulopatías inducidas por trauma, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos. De ese modo, se analizó un ECA y nueve estudios observacionales, algunos de los cuales reportaron el uso de 3F-PCC o de 4F-PCC.
- Del análisis de los estudios observacionales, se evidenció que dos evaluaron al PCC como el tratamiento anticoagulante único, mientras que el comparador usado con mayor frecuencia frente al PCC fue el PFC, administrado sólo (n=4) o combinado con PCC (n=1) (**Tabla 4**). De cuatro estudios que compararon PCC solo con PFC solo, solo tres reportaron una mortalidad significativamente menor con PCC, mientras que el cuarto estudio reportó el mismo resultado, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre intervención y comparador (**Figura 5**). Por su parte, el único ECA comparó la administración empírica de 4F-PCC con un placebo (solución salina), tras lo cual no se halló una reducción significativa en el consumo de unidades de hemoderivados (glóbulos rojos, PFC y concentrado de plaquetas) dentro de las primeras 24 horas tras la administración de 4F-PCC, pero sí una mayor frecuencia de eventos tromboembólicos (**Figura 6**).

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

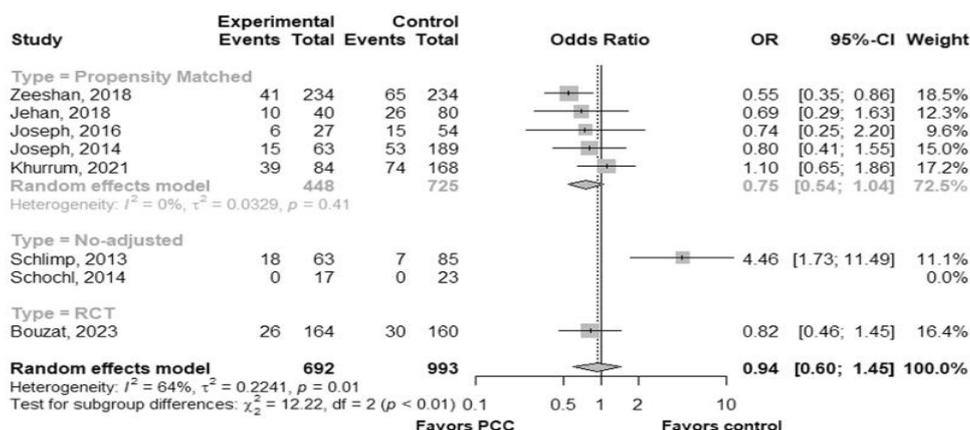
<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
<b>Emisor:</b> Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	<b>Elaboración:</b> 2024	<b>Versión:</b> V.01

**Tabla 4.** Características de los estudios observacionales analizados por Hannadjas et al

First author Year Country	Study design	Age in the PCC group(s)	Sex in the PCC group(s)	ISS in the PCC group(s)	INR in the PCC group(s)	Penetrating injuries in the PCC group(s)	PCC Indication	Number of patients in the PCC group <sup>h</sup>	Intervention Group 1	Intervention Group 2	Control Group
Jehan [26] US	Single center with PS matching	57 (20.9) <sup>h</sup>	26 (65) <sup>h</sup>	30 [21-38] <sup>h</sup>	1.8 (2) <sup>h</sup>	7 (17)	Significant bleeding and coagulopathic (INR ≥ 1.5)	n=40	4F-PCC (25 units/kg) + FFP <sup>f</sup>	-	FFP alone <sup>e</sup>
Joseph [31] US	Single center with PS matching	46 (22) <sup>h</sup>	49 (78)	28 [17-40] <sup>h</sup>	2.2 (0.9) <sup>h</sup>	14 (23)	At the discretion of the attending trauma surgeon	n=63	3F-PCC (25U/kg) + FFP (15 mL/Kg)	-	FFP alone (15 mL/Kg)
Joseph [31] US	Single center with PS matching	48.3 (23.2) <sup>h</sup>	20 (74)	24 (14-31) <sup>h</sup>	2.3 (0.8) <sup>h</sup>	6 (22)	At the discretion of the attending trauma surgeon	n=27	3F-PCC (25U/kg)	-	FFP alone (15 mL/Kg)
Khurram [27] US	Multicenter with PS matching	48 (21) <sup>h</sup>	102 (61) <sup>h</sup>	30 [21-38] <sup>h</sup>	-	11 (13)	Unknown	n=84	4F-PCC <sup>g</sup> + Whole Blood <sup>f</sup>	-	Whole Blood
Ponschab [30] Austria	Single center with-out adjustment	45 [26.3-60.0] <sup>h</sup>	69 (71.9)	Unknown	-	-	EXTEM > 80 s after FC treatment OR Obvious severe coagulopathy OR Physician discretion	PPC alone: n=13 PCC + FC: n=23	PCC alone <sup>gA</sup>	FC (4 g) + PCC <sup>gA</sup>	FC alone (4 g)
Schlimp [28] Austria	Single center with-out adjustment	FC-PCC: 45 [26-57] <sup>h</sup> FC-PCC-FFP: 49 [29-58] <sup>h</sup>	FC-PCC: 51 (81) FC-PCC-FFP: 6 (67)	FC-PCC: 34 [26-43] <sup>h</sup> FC-PCC-FFP: 50 [42-58] <sup>h</sup>	-	-	EXTEM > 80 s after FC treatment OR Obvious severe coagulopathy OR Physician discretion	FC + PCC: n=63 FC + PCC + FFP: n=9	FC (2 to 6 g) + 4F-PCC (20 to 30 IU/kg)	FC alone (2 to 6 g)	Fibrinogen concentrate (2-6 g) + 4F-PCC (20 to 30 IU/kg) + FFP <sup>f</sup>
Schöchl [29] Austria	Single center with-out adjustment	FC: 40 (14) <sup>h</sup> FC + PCC: 36 (13) <sup>h</sup>	NA	35.7 (13.0) <sup>h</sup>	-	-	EXTEM > 80 s after FC treatment OR Obvious severe coagulopathy OR Physician discretion	n=17	FC (6-8 g) + 4F-PCC (20 to 30 IU/kg)	FC alone (6-8 g)	No coagulation therapy
Zeeshan [22] US	Single center with PS matching	4F-PCC: 51 (19.6) <sup>h</sup> 3F-PCC: 50 (18.3) <sup>h</sup>	4F-PCC: 82 (66) 3F-PCC: 80 (64)	4F-PCC: 23 [14-32] <sup>h</sup> 3F-PCC: 27 [15-31] <sup>h</sup>	4F-PCC: 2.0 (0.3) <sup>h</sup> 3F-PCC: 1.9 (0.2) <sup>h</sup>	4F-PCC: 21 (17) <sup>h</sup> 3F-PCC: 18 (14) <sup>h</sup>	Trauma-induced coagulopathy with INR ≥ 1.5	4F-PCC: n=125 3F-PCC: n=125	4F-PCC (25U/kg) + FFP <sup>f</sup>	-	3F-PCC (25U/kg) + FFP <sup>f</sup>
Zeeshan [25] US	Multi center with PS matching	50 (21) <sup>h</sup>	171 (70.3) <sup>h</sup>	27 [20-37] <sup>h</sup>	-	32 (13.4)	Unknown	n=234	4F-PCC <sup>g</sup> + FFP <sup>f</sup>	-	FFP alone <sup>e</sup>

Continuous variables are presented either as median (IQR)<sup>h</sup> or as mean (SD)<sup>i</sup>; categorical variables are presented as number and relative percentages. Number of patients or relative percentages were calculated if not reported. Some variables are presented after PS matching<sup>h</sup> while other are presented before PS matching<sup>i</sup>. <sup>g</sup> Protocol doses are unknown; <sup>gA</sup> Unknown type of PCC. FC Fibrinogen concentrate, ISS injury severity score, INR international normalized ratio, PCC prothrombin complex concentrate, PS propensity score, US United States

Fuente: Hannadjas I, et al <sup>14</sup>



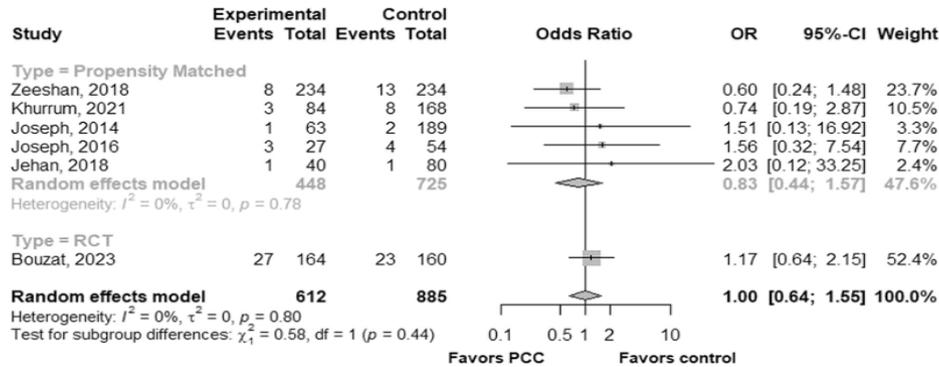
**Figura 5.** Comparación de mortalidad asociada a la anticoagulación con PCC (sola o combinada) y con otros hemoderivados, según tipo de ajuste del estudio

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad; I<sup>2</sup>, heterogeneidad estadística.

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Fuente: Hannadjas I, et al <sup>14</sup>

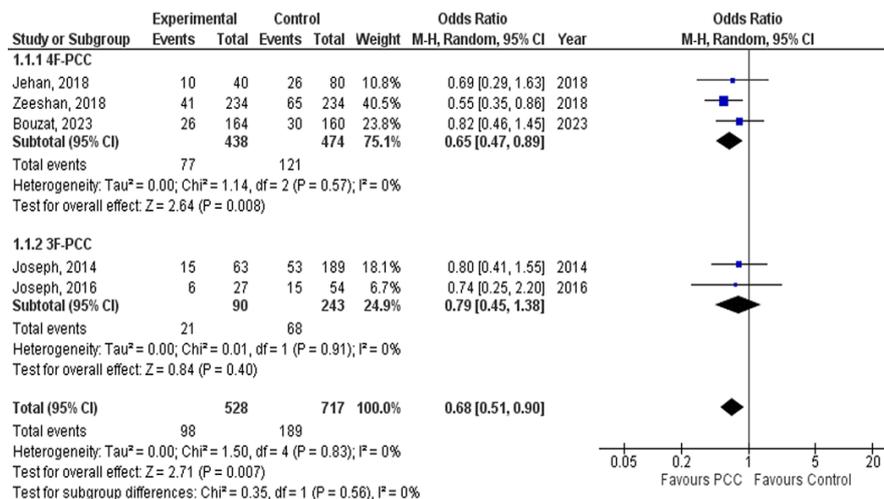


**Figura 6.** Frecuencia de trombosis venosa profunda asociada a la anticoagulación con PCC (sola o combinada) y con otros hemoderivados, según tipo de ajuste del estudio

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.

Fuente: Hannadjas I, et al <sup>14</sup>

- Los autores concluyen que la PCC no tuvo un impacto significativo en la reducción de la mortalidad intrahospitalaria, ni se asoció a una mayor frecuencia de eventos tromboembólicos, aun cuando la literatura recabada sobre la administración de PCC en hemorragia traumática fue muy heterogénea.
- Un aspecto llamativo de este estudio es la metodología, pues motivó la publicación de una carta al editor <sup>15</sup>, en donde se describe que la intervención y el comparador utilizados por algunos estudios presentan notorias diferencias en su farmacocinética, lo que sugiere que la flexibilidad en los criterios de selección de artículos pudo inducir a sesgos en los resultados. Debido a ello, proponen la exclusión de 2 estudios observacionales con sesgos importantes, lo que haría que los resultados originales cambien a favor de una reducción significativa de la mortalidad asociada al PCC, principalmente de 4F-PCC (**Figura 7**).



**Figura 7.** Comparación de la mortalidad en pacientes tratados con PCC frente al tratamiento control, en un análisis de subgrupos según tipo de PCC utilizada

**Leyenda:** CI, intervalo de confianza; df, grados de libertad;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: UFETS-INEN.RR N° 012-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Fuente: Caldeira Antônio B, et al <sup>15</sup>

- Con respecto al análisis de los resultados, al aplicar los criterios del AMSTAR II, no indican la realización de algún protocolo previo, ni se evaluó el sesgo de publicación. Además, no explica las razones para incluir ECA y observacionales en su meta-análisis, ni indica la lista de estudios excluidos (**Tabla A1.2, Anexo 1**). Por ello, al estudio de Hannadjas se le otorga un nivel de confianza CRÍTICAMENTE BAJO.

Por el lado de las ETS recopiladas, resumimos los hallazgos presentados:

El Ministerio de Salud Pública de Uruguay <sup>16</sup> evaluó la eficacia y seguridad del concentrado de complejo protrombínico para el tratamiento de deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación II, VII, IX y/o X. Este documento se realizó en el 2012, con el fin de incluir a dicha tecnología y su indicación específica en su Formulario Terapéutico de Medicamentos.

- Se realizó una pregunta PICO para cada escenario a evaluar, tal es así que utilizaron las mismas intervención y comparador para los escenarios de “pacientes con hemorragia severa espontánea o inducida por traumatismo” y “pacientes con riesgo de hemorragia que requieran una intervención de emergencia”. Se consideró como INTERVENCIÓN al Octaplex®, un 4F-PCC cuya presentación es de 500 UI y cuya forma farmacéutica es polvo liofilizado para solución inyectable de forma endovenosa, mientras que se consideró al PFC como COMPARADOR.
- Se incluyó 17 estudios que evaluaron diferentes marcas comerciales de PCC, algunos con una composición similar al Octaplex®, pero con diferentes controles y procesos de fabricación. La comparación entre el PCC y el PFC se observó en seis estudios, de los cuales tres ensayos no controlados se centraron en Octaplex®, un ensayo cuasi-controlado evaluó al Prothromplex T® y dos ECA se enfocaron en otras dos marcas comerciales (Cofact® y Konine®). En cuanto a los estudios sobre Octaplex®, solo dos incluyeron a pacientes que, estando en tratamiento con anticoagulantes, presentaron hemorragia grave o requerían de una intervención quirúrgica o un procedimiento diagnóstico invasivo, mientras que el tercero incluyó a pacientes con hemofilia B o deficiencia de factor VII.
- El resultado del ensayo no controlado que analizó al Octaplex® en pacientes con deficiencias congénitas de factores de coagulación no estuvieron disponibles al momento de la elaboración del documento. En cuanto a los dos ensayos restantes, los hallazgos mostraron una reducción del INR y un aumento en la concentración de factores de coagulación y proteínas plasmáticas, resultados similares al ensayo cuasi-controlado y a los ECA incluidos, los cuales tienen limitaciones importantes y provienen de marcas comerciales diferentes.

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

- Los autores concluyeron que el PCC podría presentar una ventaja terapéutica sobre el PFC en pacientes que requieran una corrección rápida de la deficiencia adquirida de factores de coagulación del complejo protrombínico, aun cuando evidenciaron desventajas de su uso en situaciones de emergencia.

## **b) Resumen de la evidencia**

Aun cuando la metodología sea una limitante para realizar una conclusión sólida, ambas revisiones sistemáticas indican que la inclusión de PCC para el manejo de hemorragias está relacionada a una reducción de la mortalidad, siempre que esta hemorragia sea secundaria a trauma, lo cual no sucede en otros escenarios clínicos. Por otro lado, existe controversia en cuanto a la aparición de eventos tromboembólicos y a la reducción del consumo de hemoderivados, hecho que no permite formular una conclusión clara. Aun así, solo un estudio <sup>6</sup> refiere que el uso de PCC conllevó a una menor pérdida de sangre. La literatura analizada obtuvo una valoración CRITICAMENTE BAJA en el análisis con AMSTAR-2.

Por su parte, la ETS analizada indica que utilizar PCC puede tener beneficios clínicos, pero tomando como evidencia a desenlaces subrogados, como son el INR y la concentración de factores de coagulación.

## **VI. COSTO-EFECTIVIDAD**

Se realizó una estrategia de búsqueda en Pubmed para hallar estudios de costo-efectividad (Anexo 2). Se consideró pertinentes a los estudios que evaluaron específicamente a la intervención y el comparador.

Jones y colaboradores <sup>17</sup> sostienen que la administración una dosis de 4-PCC en un paciente que requiere una reversión rápida de antagonistas de la vitamina K tiene un costo mayor, comparado con administrar una dosis de PFC. Sin embargo, la sobrecarga circulatoria asociada a transfusión es una complicación que se reporta frecuentemente después de la transfusión de PFC, lo que la convierte en un condicionante para la administración de este medicamento, además que ayuda a reducir el costo efectivo por paciente del PCC. Por su parte, el estudio liderado por Guest <sup>18</sup> presenta un modelo de decisión que ayude a describir los patrones de tratamiento y el uso de recursos asociados atribuibles al manejo de una cohorte hipotética de adultos sometidos a reversión de emergencia de warfarina a causa de una hemorragia intracraneal, gastrointestinal o retroperitoneal, para lo cual se valieron de la literatura publicada para obtener los resultados clínicos publicados (mortalidad), mientras que la experiencia de médicos consultores fue necesaria para obtener las estimaciones del uso de recursos de atención médica. Uno de los hallazgos señala que, si bien la administración inicial de PCC puede tener un costo mayor, existe una alta probabilidad de que este medicamento ofrezca beneficios, en términos de resultados en salud, que justifiquen su costo. Asimismo, indican que la relación costo-efectividad del PCC, respecto al PFC, podría mejorar a medida que aumenta la probabilidad de supervivencia después de la reversión de la warfarina, pero podría disminuir si la edad del paciente aumenta.

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

En el 2020, Osama y su equipo <sup>19</sup> analizaron literatura de las dos primeras décadas del siglo XXI, con el fin de evaluar si el PCC es comparativamente más eficaz que las terapias actuales para la coagulopatía inducida por trauma. Dedujeron que la terapia con PCC era superior al PFC, aun cuando el costo era elevado, pero al realizar una comparación entre los tipos de PCC, se fijaron que el 4-PCC fue muy superior al 3-PCC. Estos hallazgos son similares a los reportados por DeAngelo <sup>20</sup> y Mangram <sup>21</sup>, el último de los cuales fue incluido en el estudio de Osama.

Respecto a los costos de la tecnología, el área usuaria brinda información sobre el Octaplex®. El costo indicado para la presentación en solución inyectable en perfusión endovenosa de 500 UI es de unos S/. 2,500.00, el cual se encuentra dentro del rango de precios ofertados en el país, según la información disponible para el 6 de diciembre del 2024 en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Salud del Perú <sup>22</sup>. Mientras el precio del Octaplex® de 500 UI oscila entre los S/. 406.00 y S/. 3,125.00 en instituciones públicas del Perú, en el contexto de un hospital estadounidense <sup>23</sup>, los costos de un 4-PCC se encuentran entre USD 3,218.99 y USD 5,603.99 para una persona de 70 kg, lo que significaría un valor entre S/. 12,071.21 y S/. 21,014.96, según el cambio vigente del dólar americano (S/. 3.75), teniendo en cuenta que se administra en conjunto con una dosis endovenosa de vitamina K.

Adicional a la consideración de 3 viales de 500 UI por paciente al año, el área usuaria estima que 30 pacientes podrían beneficiarse de forma anual, de modo que el costo estimado estaría alrededor de S/. 225,000.00 anualmente. Por ello, es importante considerar que, en el caso de incorporarse esta tecnología, se debe realizar un análisis de impacto presupuestario, tomando en cuenta los insumos complementarios para el control de la hemorragia o para la reversión del estado hipocoagulante (como la administración conjunta con vitamina K), así como la respuesta posterior a la administración del PCC (con el fin de evitar complicaciones como la sobrecarga circulatoria del PFC).

## VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

### a) ¿Existe algún requerimiento o accesorio asociado a la tecnología?

Se requiere de personal capacitado para la administración de este insumo, así como materiales para infusión endovenosa, los cuales están disponibles en el INEN. Como consideración adicional, el área usuaria señala que debe existir un consenso previo de los médicos encargados de la prescripción de este medicamento en cuanto a la dosis adecuada, la cual debe estar basada en las guías nacionales e internacionales.

### b) ¿Cuáles son las consecuencias organizacionales para el Equipo Funcional de Radiología Intervencionista?

La inclusión de esta nueva tecnología permitiría:

- Minimizar el riesgo de morbilidad asociado al sangrado masivo secundario al uso de anticoagulantes orales tipo warfarina.

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

- Mejorar la comunicación con el paciente sobre la seguridad al revertir una hemorragia severa, pues las complicaciones y el riesgo de contraer una infección viral serían menores respecto al PFC.

## VIII. CONCLUSIONES

1. El concentrado de complejo protrombínico (PCC, por sus siglas en inglés) contienen factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y se utilizan tradicionalmente cuando es necesario la reversión de emergencia de los antagonistas de la vitamina K en hemorragias severas.
2. Se realizó una búsqueda en Medline a través de Pubmed, identificando 13,039 artículos, incluyendo solo dos revisiones sistemáticas en el análisis. Adicionalmente, se identificó 4 ETS en la biblioteca BRISA de RedETSA, de las cuales solo una se incluyó en este estudio.
3. Dos revisiones sistemáticas/meta-análisis (van den Brink et al y Hannadjas et al) presentan ciertas limitaciones que impiden realizar una conclusión definitiva, principalmente en cuanto al uso de PCC en pacientes oncológicos. Sin embargo, se observa que el uso de PCC podría tener utilidad para el manejo de hemorragias severas secundarias a trauma, aun cuando el beneficio clínico se soporte en desenlaces subrogados. Con ayuda de la herramienta AMSTAR-2, se obtuvo una confiabilidad CRÍTICAMENTE BAJA en ambos estudios.
4. En cuanto a la evaluación de costo-efectividad, la menor tasa de complicaciones y el menor riesgo de una infección viral favorecen al PCC como una estrategia rentable para el manejo de la hemorragia severa, a pesar de que el costo inicial de administración pueda ser mayor que la PFC. Se recomienda evaluar el impacto presupuestario de la tecnología, considerando un análisis de los insumos complementarios para el control de la hemorragia y la respuesta posterior a la administración del PCC.
5. Por lo expuesto, la evidencia científica sugiere que la PCC podría ser útil para el manejo de hemorragias severas, pero es necesaria la realización de más estudios con la metodología adecuada para fortalecer esta afirmación. Esta conclusión se basa de dos revisiones sistemáticas, cuyo nivel de confianza es críticamente bajo, y una ETS realizada en un país latinoamericano.

## IX. REFERENCIAS

1. HTA Glossary [Internet]. Health Technology Assessment International (HTAi); c2011. Tecnología sanitaria; [cited 2024 Nov 12]; [2 paragraphs]. Available from: [https://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-\(n.f.\)](https://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.))
2. Englisch C, Moik F, Steiner D, Starzer AM, Berghoff AS, Preusser M, et al. Bleeding events in patients with cancer: Incidence, risk factors, and impact on prognosis in a prospective cohort study. *Blood*. 2024: blood.2024025362. DOI: 10.1182/blood.2024025362
3. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: A review. *Ann Palliat Med*. 2018; 7(2): 265-73. DOI: 10.21037/apm.2017.11.01



<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

4. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23(7): e334-47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
5. Kamphuisen PW, Lee AY, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(6): 1069-77. doi: 10.1111/jth.14007
6. van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, Schöchl H, Viersen V, Binnekade J, et al. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2457-67. DOI: 10.1111/jth.14991
7. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin complex concentrates for bleeding in the perioperative setting. *Anesth Analg.* 2016; 122(5): 1287-300. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001188
8. Schöchl H, Grottke O, Sutor K, Dony K, Schreiber M, Ranucci M, et al. Theoretical modeling of coagulation management with therapeutic plasma or prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg.* 2017; 125(5): 1471-4. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002410
9. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care.* 2016; 36: 166-72. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.024
10. Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014; 2: 60. DOI: 10.1186/s40560-014-0060-5
11. AdHopHTA partners. The AdHopHTA toolkit: A toolkit for hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA). 2015. Available from: <http://www.adhophta.eu/toolkit>
12. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4): 380-2. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008
14. Hannadjas I, James A, Davenport R, Lindsay C, Brohi K, Cole E. Prothrombin complex concentrate (PCC) for treatment of trauma-induced coagulopathy: systematic review and meta-analyses. *Crit Care.* 2023; 27(1): 422. DOI: 10.1186/s13054-023-04688-z
15. Caldeira Antônio B, Sulzbach Denardin M, Ferreira Neves HA, Hirano Padrao EM. Critical appraisal and concerns regarding a meta-analysis on prothrombin complex concentrate (PCC) for trauma-induced coagulopathy: Unveiling methodological nuances and treatment variances. *Crit Care.* 2023; 27(1): 454. DOI: 10.1186/s13054-023-04743-9



<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

16. González-Vacarezza N, Alemán A, Pérez-Galán A. Concentrado de complejo protrombínico para el tratamiento de deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación. IP-12-011-015. Uruguay: Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay; 2012
17. Jones CA, Ducis K, Petrozzino J, Clark E, Fung MK, Peters C, et al. Prevention of treatment-related fluid overload reduces estimated effective cost of prothrombin complex concentrate in patients requiring rapid vitamin K antagonist reversal. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016; 16(1): 135-9. DOI: 10.1586/14737167.2015.1071194
18. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2010; 32(14): 2478-93. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.011
19. Osama M, Syed SH, Nasir HMSA, Zaidi SR. Four-factor prothrombin complex concentrate: An indispensable adjunct in coagulopathy of trauma management - A comparative review of the literature over 2 decades. *Eur Surg Res.* 2020; 61(2-3): 51-61. DOI: 10.1159/000509876
20. DeAngelo J, Jarrell D, Cosgrove R, Camamo J, Edwards C, Patanwala AE. Comparison of 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate with regard to warfarin reversal, blood product use, and costs. *Am J Ther.* 2018; 25(3): e326-32. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000643
21. Mangram A, Oguntodu OF, Dzandu JK, Hollingworth AK, Hall S, Cung C, et al. Is there a difference in efficacy, safety, and cost-effectiveness between 3-factor and 4-factor prothrombin complex concentrates among trauma patients on oral anticoagulants? *J Crit Care.* 2016; 33: 252-6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.02.018
22. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Lima: Ministerio de Salud del Perú [2010?] [cited 2024 Dec 6]. Available from: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
23. Stratton M, Grgurich P, Heim K, Mackey S, Burns JD. Feasibility of a collaborative, prospective interdisciplinary review and pharmacy-based dispensing process for prothrombin complex concentrate. *Ann Pharmacother.* 2018; 52(5): 454-61. DOI: 10.1177/1060028017750397

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b> Versión: <b>V.01</b>

## X. ANEXOS

### Anexo 1

Evaluación crítica de las revisiones sistemáticas recopiladas con la estrategia de búsqueda.

**Tabla A1.1.** Análisis del estudio de Van den Brink et al, según los criterios de AMSTAR-2

Ítems evaluados	Análisis
1. Pregunta de investigación	Claramente formulada
2. Establecimiento de la metodología antes de realizar la revisión	Se indica que no está disponible el protocolo de la revisión sistemática
3. Diseño de investigación que se incluirá en la revisión	Se explica el tipo de investigación que se desarrolla
4. Estrategia de búsqueda	Adecuada y completa, incluyendo varias bases de datos electrónicas
5. Selección de estudios	Señala que el análisis de datos se realizó en duplicado
6. Recopilación y extracción de datos	Señala que la extracción de datos se realizó en duplicado
7. Listado de estudios excluidos y razón de exclusión	Indica la razón de la exclusión en su diagrama PRISMA, así como en el último párrafo de la discusión, pero no enlista a los artículos excluidos
8. Características de los estudios incluidos	Si se presentan los estudios incluidos de manera apropiada y completa
9. Detección y evaluación del riesgo de sesgo	Evaluó adecuadamente el riesgo de sesgo, aun cuando solo incluyó estudios observacionales
10. Fuentes de financiamiento de los estudios incluidos	No se informó sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos
11. Meta-análisis adecuado	Se realizó un adecuado meta-análisis
12. Consideración del riesgo de sesgo en el meta-análisis	Se hizo una consideración sobre el riesgo de sesgos del meta-análisis
13. Consideración del riesgo de sesgo para interpretar y discutir los resultados	No verificó el riesgo de sesgo de los estudios individualmente
14. Consideración de la heterogeneidad	Se reportaron fuentes individuales de heterogeneidad
15. Sesgo de publicación	No se evaluó el sesgo de publicación
16. Conflictos de interés	Se declara no tener conflictos de interés

**Tabla A1.2.** Análisis del estudio de Hannadjas et al, según los criterios de AMSTAR-2

Ítems evaluados	Análisis
1. Pregunta de investigación	Claramente formulada
2. Establecimiento de la metodología antes de realizar la revisión	No indican la disponibilidad de un protocolo, ni afirman la realización de alguno
3. Diseño de investigación que se incluirá en la revisión	No explica por qué incluyó ECA y estudios observacionales
4. Estrategia de búsqueda	Adecuada y completa, incluyendo varias bases de datos electrónicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

5. Selección de estudios	Señala que el análisis de datos se realizó en duplicado
6. Recopilación y extracción de datos	Señala que la extracción de datos se realizó en duplicado
7. Listado de estudios excluidos y razón de exclusión	No hay una lista de estudios excluidos, pero en el diagrama de flujo sí indica el motivo de la exclusión
8. Características de los estudios incluidos	Se presentan los estudios incluidos de manera apropiada, pero de forma incompleta
9. Detección y evaluación del riesgo de sesgo	Evalúa adecuadamente el riesgo de sesgo en los estudios incluidos
10. Fuentes de financiamiento de los estudios incluidos	No se informó sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos
11. Meta-análisis adecuado	Se realizó un adecuado meta-análisis
12. Consideración del riesgo de sesgo en el meta-análisis	Se hizo una consideración sobre el riesgo de sesgos del meta-análisis
13. Consideración del riesgo de sesgo para interpretar y discutir los resultados	Se verificó el riesgo de sesgo de los estudios individualmente
14. Consideración de la heterogeneidad	Se reportaron fuentes individuales de heterogeneidad
15. Sesgo de publicación	No se evaluó el sesgo de publicación
16. Conflictos de interés	Se declara no tener conflictos de interés. Además, refiere que el trabajo se financió gracias a una subvención, pero el financiador no tuvo injerencia alguna en los datos o en el análisis realizado.



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA  
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

<b>Revisión Rápida N° 012-2024: Complejo protrombínico humano liofilizado para solución inyectable en perfusión endovenosa</b>	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 012-2024</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2024</b>	Versión: <b>V.01</b>

**Anexo 2**

Selección de estudios sobre costo-efectividad de la tecnología.

<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultados (06/12/2024)</b>
<b>#1</b>	"Prothrombin complex concentrates" [NM] OR "Prothrombin complex concentrate*" [TiAb] OR "Factor IX concentrate*" [TiAb] OR Cofact [TiAb] OR Proplex [TiAb] OR Prothrombinex [TiAb] OR Konyne [TiAb] OR "Autoplex-T" [TiAb] OR Octaplex [TiAb] OR "Prothromplex-Immuno" [TiAb] OR PPSB [TiAb]	3,119
<b>#2</b>	"Cost-Effectiveness Analysis" [MeSH] OR "Cost?Effectiveness Analysis" [TiAb] OR "Cost Effectiveness" [TiAb] OR "Cost Effectiveness Ratio*" [TiAb] OR "Cost?Effectiveness Analysis" [OT] OR "Analysis, Cost-Effectiveness" [OT] OR "Cost Effectiveness" [OT] OR "Effectiveness, Cost" [OT] OR "Cost Effectiveness Ratio*" [OT]	84,622
<b>#3</b>	#1 AND #2	30

.....