

Reformúlate

Caso 3

Reversión de la hemorragia crítica en un paciente anticoagulado con HBPM



CRISTINA BILBAO GÓMEZ-MARTINO Hospital Universitario La Paz, Madrid





CASO 3:

- ➤ Miguel, **48 años:** varón que acude a urgencias por su propio pie por **caída accidental** desde su propia altura en la ducha al sufrir un resbalón:
 - -Presenta **traumatismo craneoencefálico sin pérdida de conocimiento** previa ni posterior.
 - -Presenta herida abierta y hematoma en área subparietal izquierda, con hemorragia profusa no controlada con vendaje doméstico y presión. El paciente indica que se ha golpeado la cabeza con el grifo al caer.
 - Refiere **intensa cefalea y dolor agudo** en zona de la contusión. Presenta extenso hematoma y dolor en costado y glúteo izquierdo.
 - -Refiere ligero mareo actual, sin alteraciones en la vista o el oído, ni previas ni posteriores a la caída.









- > Antecedentes médicos: hipercolesterolemia.
- ➤ Tratamiento habitual: simvastatina 10 mg c/24h y suplementos vitamínicos.
- ➤ Exploración física y neurológica:
 - -Paciente consciente y orientado en las tres esferas, normocoloreado y normohidratado, afebril, eupneico en reposo.
 - -Tolera bien sedestación y marcha.
 - -NRL: Glasgow 14/15, pupilas simétricas, normorreactivas, agudeza visual conservada, PPCC conservados, no focalidad neurológica, fuerza y sensibilidad conservadas.
 - -No edemas en EEII ni signos de TEV. Brazo derecho escayolado por **fractura no desplazada del cúbito hace 6 días** practicando deporte.







➤ Constantes vitales: **TA 101/70, FC 113 pm,** Tº 36,9 Sat 02 95%.

➤ Analítica:

-Hb 12,2; Hto 40,2; leucos 13660, plaquetas 241000.

-Coagulación: INR 1.19, fibrinógeno 372.

-Bioquímica sin valores anormales.

➤ Radiología:

-Rx TÓRAX: sin alteraciones agudas pleuroparenquimatosas ni fracturas costales.

-TC CRANEAL: se evidencia **hemorragia subaracnoidea.** No signos precoces de isquemia.







- ➤ Inicio de medidas de soporte:
 - Transfusión de **hemoderivados**: 1 bolsa plasma fresco congelado.
 - **Cristaloides isotónicos** balanceados: iniciamos Plasmalyte 500 mL.
 - Ácido tranéxámico 1g c/8h IV.
 - NO hipotensión permisiva (PAS>110mmHg).
- ➤ Se pauta metamizol 2g c/8h IV, levetiracetam 500mg c/12h IV y vendaje compresivo.
- > Se ingresa en **unidad de corta estancia** para observación de la evolución.



- Revisión tratamiento para conciliación: sólo simvastatina como tratamiento oral... pero recuerda que se está inyectando diariamente Clexane 40 mg SC desde hace 6 días!!!.
- Avisa al médico ante posible relación con hemorragia y plantea necesidad de tratamiento con...









En España HBPM comercializadas:

- Bemiparina
- Enoxaparina
- Dalteparina
- Nadroparina
- Tinzaparina
- Mec. acción: activación de antitrombina III
 (inhibidor de trombina IIa y factor Xa).
- Conservan fracción activa de la heparina, menor unión a células o pp → farmacocinética más favorable y predecible, menos EA (TIH, osteoporosis).
- No biodisponibilidad oral → SC (BD 90%) o IV.
- Inicio de acción rápido pero mayor semivida plasmática (3-12h).
- Dosificación fija o por peso, según indicación.
 Ajuste en IR (ClCr<30ml/min).
- Control actividad anti-Xa. Monitorizar ++ embarazadas, IR y obesos.

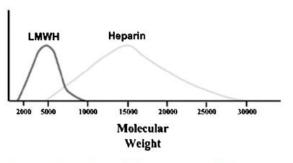


FIGURE 2. Molecular weight distribution of LMWHs and heparin. LMWH = low-molecular-weight heparin. (Reprinted with permission from CHEST.?)

Mayor seguridad que HNF. Eficacia similar.

AC de elección en embarazadas

Fármaco reversor:

PROTAMINA







- Molécula proteica de origen animal (salmón).
- Mec. acción: formación de un **complejo iónico estable** con heparina.
- Inicio de **acción instantánea**, t_{1/2} : 7min, duración del efecto ≈2 h.

Indicaciones: neutralización de la acción anticoagulante de HNF y HBPM:

- ✓ Restablecimiento rápido de la normalidad en pacientes que han recibido heparina en cirugía, circulación extracorpórea o diálisis.
- ✓ Tratamiento de hemorragias producidas por heparina o derivados.
- Con HNF habitualmente no es necesario por corta semivida.
 - DETENER ADMINISTRACIÓN HNF.

Efecto reversor de protamina:

- **▶ 100%** con HNF
- ≥ 60% con HBPM







Normas generales posología:

- o 1 mg de protamina neutraliza 100 UI de heparina
- o La dosis máxima 50 mg por administración.
- o Si HBPM o HNF en vía SC, mayor duración de tto con protamina.
- Administración IV lenta (10 min) para reducir bradicardia/hipotensión.
 Vigilar broncoespasmo/ reacciones cutáneas.
- o Monitorizar respuesta con TTPa y reevaluar continuación.

TTPa normal: 25-35 seg (con HBPM incremento x1,5-2,5) ¿Qué dosis de protamina hay que pautar a Miguel para detener su hemorragia?

- a) 0,4 mg IV
- b) 4 mg IV
- c) 40 mg IV
- d) Faltan datos





CIMA AEMPS: ficha técnica protamina (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/45777/FT_45777.html) ACCP Guidelines 9th ed: parenteral anticoagulants. Garcia et al. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. BJH Guideline. Makris et al. British Journal of Haematology, 2012, 160, 35–46







Dosificación protamina en hemorragia grave:

- Asociada a HBPM:
 - Tratar con protamina IV a dosis de 1 mg por cada 100 UI anti-Xa administrada (2C).
 - ➤ Si ha trascurrido más de una semivida o no responde, administrar dosis de 0,5 mg por cada 100 UI anti-Xa. Posteriores, reducir dosis IV a la mitad por cada semivida transcurrida (2C).
- o Asociada a HNF (ajuste dosis según vía y tiempo desde administración):
 - ➤ Tratar con **protamina IV** a dosis de **1 mg por 100 UI de HNF** administrada en 2 a 3 h previas. (1A)
 - ➤ Si no responde con anterior pauta (HNF SC), administración continua de protamina IV, con dosis guiadas por la respuesta del TTPa. (2C)

Semividas HBPM:

- Bemiparina: 5,3 h.
- Dalteparina: 2 h.
- Enoxaparina: 4 h.
- Nadroparina: 8-10 h.
- Tinzaparina: 1,5 h.
- HNF: variable (1-6 h).

¿Hora de la última administración de Clexane?



- Hace 2 h >> 40 mg protamina.
- ➤ Hace 6 h >> 20 mg protamina.
- ➤ Hace 10 h >> 10 mg protamina.

EJA guidelines. Kozek-Langenecker et al. Eur J Anaesthesiol 2017; 34:332–395







Y si Miguel estuviera en tratamiento con Clexane 60 mg por un episodio cercano de trombosis venosa profunda, ¿con qué dosis de protamina habría que iniciar el tratamiento si sólo han transcurrido 2 horas desde la última administración?

- a) 0,6 mg IV
- b) 60 mg IV
- c) 50 mg IV
 - d) Faltan datos

Dosis máxima por administración:

50 mg protamina sulfato (i1 ampolla!)





ReformúlaTE

Protamina: ¿revierte el efecto del resto de anticoagulantes parenterales?

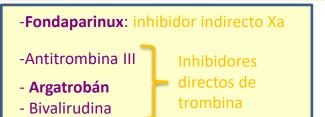
- There is no specific antidote for fondaparinux. Management of bleeding should be through cessation of treatment and general haemostatic measures (2C).
- Recombinant FVIIa should be considered for critical bleeding (2C).

2.2 Reversal of Anticoagulant Effects

There are no specific antidotes for direct thrombin inhibitors. Using inhibition of thrombin generation in whole blood recovered from a bleeding time incision as an index of activity, recombinant factor VIIa can reverse the anticoagulant effect of direct thrombin inhibitors in healthy volunteers.²³¹ Although recom-

- There is no specific antidote for bivalirudin, Management of bleeding should be through cessation of treatment and general haemostatic measures (2C).
- There is no specific antidote for argatroban. Management of bleeding should be through cessation of treatment and general haemostatic measures (2C).

No unión a protamina!!!!



Sin fármaco reversor específico

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2017, Vol. 23(5) 410-415

 Exceptionally, haemodialysis, haemofiltration or plasmapheresis may be considered for critical bleeding (2C).

eration time.²² Andexanet alfa (described in detail in the following sections), currently being studied for reversal of oral factor Xa inhibitors, may perhaps be effective for reversing effects of fondaparinux.^{25,26} Aripazine, still in clinical trial, may also be effective in reversal of fondaparinux.²⁰

ACCP Guidelines 9th ed: parenteral anticoagulants. Garcia et al. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.

BJH Guideline. Makris et al. British Journal of Haematology, 2012, 160, 35–46





¿Cómo revertir el efecto del resto de anticoagulantes parenterales?

- -Fondaparinux: inhibidor indirecto Xa
- -Antitrombina III
- Argatrobán
- Bivalirudina

Inhibidores directos de trombina

Sangrado

Sin fármaco reversor específico

- **⇒** Interrumpir anticoagulante.
- **⇒** Medidas de soporte generales.

*⇒*PFC, Fib.

persistente que amenace la vida





Reformúlate

Reversión de la actividad anticoagulante en otros casos: ¿Factor VII activado recombinante (rFVIIa)?

-Fondaparinux: inhibidor indirecto Xa

-Antitrombina III

- Argatrobán

- Bivalirudina

Inhibidores directos de trombina

Factor VIIa

¿Cuáles son las indicaciones de administración del factor VIIa en el contexto de una hemorragia masiva? La indicación aprobada para el factor VIIa son la profilaxis y tratamiento de hemorragia de pacientes con hemofilia congénita A o B, déficit congénito de factor VII, hemofilia adquirida y trombastenia de Glanzmann a una dosis de 90 µg/kg cada 2h hasta el cese del episodio hemorrágico 190-192.

Management of severe perioperative bleeding 355

We recommend restricting the use of rFVIIa to its licensed indications because, outside these indications, the effectiveness of rFVIIa to reduce transfusion requirements and mortality remains unproven and the risk of arterial thromboembolic events, as well as costs, are high. 1A

We recommend against the prophylactic use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) due to increased risk of fatal thrombosis, 1B

Recombinant activated coagulation factor VIII

Recommendation 31 We do not recommend the use of recombinant activated coagulation factor VII (rFVIIa) as first-line treatment (Grade 1B)

We suggest that the off-label use of rFVIIa be considered only if major bleeding and traumatic coagulopathy persist despite all other attempts to control bleeding and (Grade 2C)

We suggest that off-label administration of rFVIIa can be
We suggest that off-label administration which cannot be

considered for life-threatening bleeding which cannot be stopped by conventional, surgical or interventional radiological means and/or when comprehensive coagulation

therapy fails. 2C

a talta de evidencia clilado que existen algunos ada la tasa de trombosis tor rVIIa, solo se puede su uso como último recurso en pacien

ces con complicaciones hemorrágicas que estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes que carezcan de antidoto específico o en los que la hemorragia sea incoercible a pesai de haber aplicado todas las medidas necesarias 193,202-204. Se aconseja una dosis única de 90 µg/kg^{205,206}.

Recomendación 40¹⁹⁰⁻²⁰⁶. No se recomienda el factor VIII como medida rutinaria de primer nivel en el tratamiento de la hemorragia masiva (1B).







Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

En paciente con sangrado severo por tto anticoagulante, tratar con rFVIIa tiene un

grado de **recomendación muy bajo** (2C).

Aplicaciones muy limitadas:

Balance beneficio-riesgo estrecho → ALTA tasa de trombosis: 13-24%.

En hemorragia crítica de paciente anticoagulado, es uso fuera de indicación.
 Dosis: 90 mcg/Kg.

ej: para 80 kg de peso, la dosis de rFVIIa sería 2,7 mg (1 vial de 2 mg + 1 vial de 1 mg)

- Criterios "indicados" para uso (cumplir todos):
 - 1. Sangrado persistente a pesar de las medidas convencionales de hemostasia, incluyendo transfusión, infusión de fármacos prohemostáticos y/o hemoderivados, cirugía y/ó radiología intervencionista para control de daños.
 - 2. Recuento de plaquetas >50.000/dL, y fibrinógeno >1,5 g/L.
 - **3. pH >7,20** y temperatura **>35°C.**

Leal-Noval et al. 2013 Rev Esp Anetesiol Reanim . Spahn et al. Critical Care 2019.











Plataforma DPC

Página Principal / Plataforma DPC / FARMACRIT - Hemorragia masiva y/o crítica



PLATAFORMA DPC



Cursos Activos

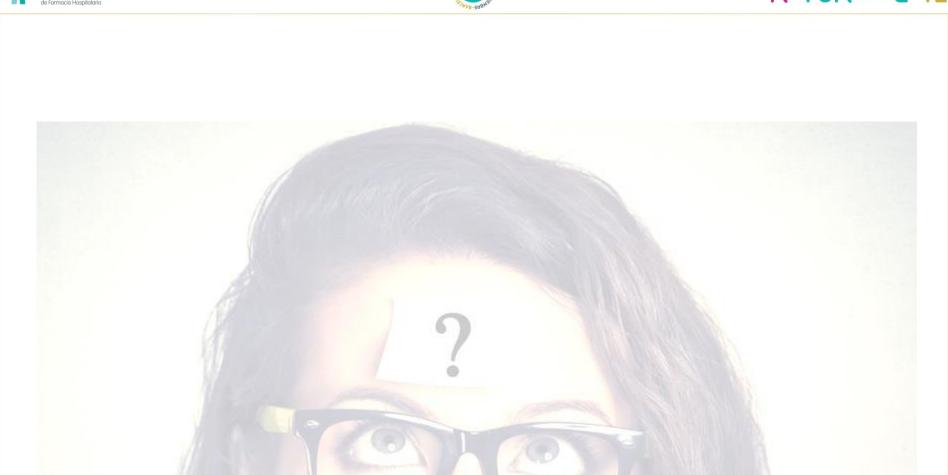


FARMACRIT - HEMORRAGIA MASIVA Y/O CRÍTICA

El tratamiento de la hemorragia masiva y/o crítica implica un reto para el profesional farmacéutico de hospital, ya que combina el manejo de un grupo de fármacos -hemoderivados- sobre los que no dispone de un alto grado de conocimiento, en una situación clínica siempre urgente y sin un dominio de las claves diagnósticas y de monitorización terapéutica que la terapia conlleva.















Gracias por su atención Gràcies per la seva atenció Eskerrik asko zure arretagatik Grazas pola súa atención

RENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REFORMÚLATE REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REFORMÚLATE RENCUENTRO REDU ÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO

OR REENCUENTRO REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> NCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDE