

Suport amb hemoderivats en hemorràgies greus: Indicacions y ús clínic dels diferents components

Dr. Ginés Escolar

**Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona**

SANGRADO CRÍTICO Y TRANSFUSIÓN MASIVA

Definiciones:

- Transfusión de 10 o más concentrados de eritrocitos en 24 horas
- 5-10 ml/kg/hora
- Pérdida o reposición de una volemia en 24 horas
- Hiperaguda: pérdida o reposición de una volemia en 1 hora

ESTRATEGIA EN LA TRANSFUSIÓN MASIVA

- Controlar el sangrado
- Restaurar el volumen
- Determinar parametros de la coagulación
- Transfundir Concentrados de Hematíes
- Considerar la transfusión de plaquetas
- Considerar la transfusión de crioprecipitado
- Evaluar estados de hiperfibrinólisis / consumo

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL ENFERMO CRÍTICO

Pruebas Diagnósticas

- T. Quick (vía extrínseca)
- T. Cefalina (vía intrínseca)
- Recuento de plaquetas
- Fibrinógeno y PDF

Pronóstico

Grave

Intensidad de las alteraciones

Rápidez de la instauración

Resistencia al tratamiento

Actitud terapéutica

Controlar la hemorragia

Corregir la causa original

Prevenir la hipotermia

Prevenir la hemodilución

Tratar la coagulopatía

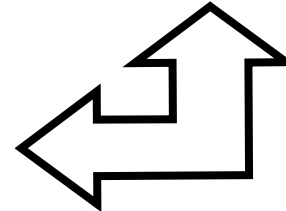
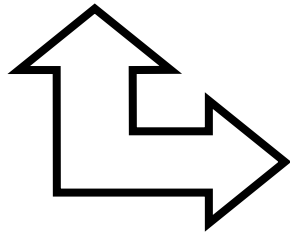
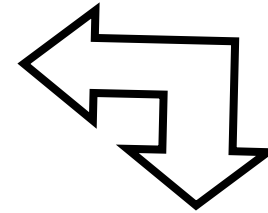
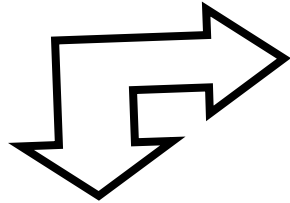
ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL ENFERMO CRÍTICO

HEMORRAGIA

**TRANSFUSIÓN
RESUCITACIÓN**

**CONSUMO
HIPERFIBRINÓLISIS**

**HEMODILUCIÓN
HIPOTERMIA
ÁCIDOSIS**



RIESGOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

- Impresión general de una relación inversa entre número de transfusiones y niveles de morbi mortalidad asociados.
- Los pacientes que reciben unidades de hematies conservadas por más tiempo tienen un curso más complicado que los que reciben unidades más frescas.
- Las transfusiones de plaquetas han sido identificadas como un factor de riesgo independiente de una peor evolución.
- El incremento en la transfusión de concentrados de plaquetas parece tener un valor predictivo negativo para la supervivencia de los órganos trasplantados.
- Patógenos emergentes.

Ramos E et al, Liver Transpl 2003, 9: 1320;

Spiess B, et al, Transfusion 2004, 44: 1143;

Pereboom et al Liver Transpl. 2008, 14: 923

APROXIMACIÓN AL MANEJO DE LAS HEMORRAGIAS GRAVES

Management of bleeding following major trauma: a European guideline

Donat R Spahn¹, Vladimir Cerny², Timothy J Coats³, Jacques Duranteau⁴, Enrique Fernández-Mondéjar⁵, Giovanni Gordini⁶, Philip F Stahel⁷, Beverley J Hunt⁸, Radko Komadina⁹, Edmund Neugebauer¹⁰, Yves Ozier¹¹, Louis Riddez¹², Arthur Schultz¹³, Jean-Louis Vincent¹⁴ and Rolf Rossaint¹⁵

- Impresión de que en ocasiones se actúa demasiado tarde.
- Frecuencia y cantidad de las transfusiones no han sido optimizada.

Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding

Dietmar Fries^a, Petra Innerhofer^b and Wolfgang Schobersberger^c

Ho AM et al: Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? Am J Surg 2005: 190:479-484.

Hess JR: Blood and Coagulation Support in Trauma Care. Hematology 2007: 2007:187-191.

Holcomb JB et al: Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. J Trauma 2007: 62:307-310.

INDICACIONES Y USOS

1. NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

ASPIRINA 500 MG, comprimidos
ASPIRINA 500 MG, comprimidos masticables

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Ácido acetilsalicílico, 500 mg

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia). Estados febriles.

INDICACIONES Y USOS

1. NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

ADIRO 100

ADIRO 300

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de ADIRO 100 contiene:

Ácido acetilsalicílico, 100 mg

Cada comprimido de ADIRO 300 contiene:

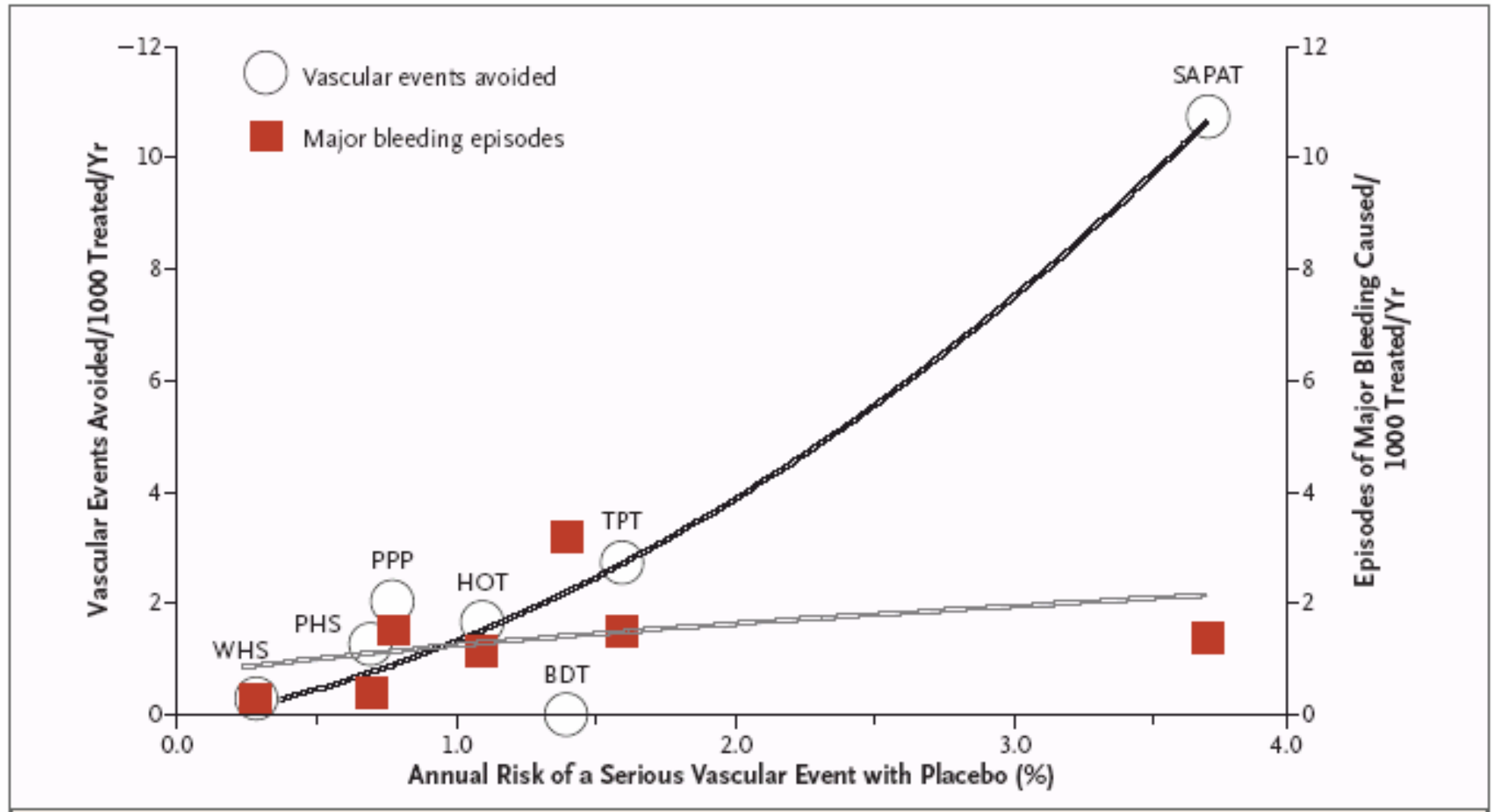
Ácido acetilsalicílico, 300 mg

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de:

- Infarto de miocardio
- Angina estable o inestable
- Angioplastia coronaria
- Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente
- Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario

RIESGO BENEFICIO CON AAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA



COAGULACIÓN PLASMÁTICA

VIA INTRÍNSECA

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa
VIII
FFP3

X → Xa
V
FFP3

VIA EXTRÍNSECA

Ca²⁺

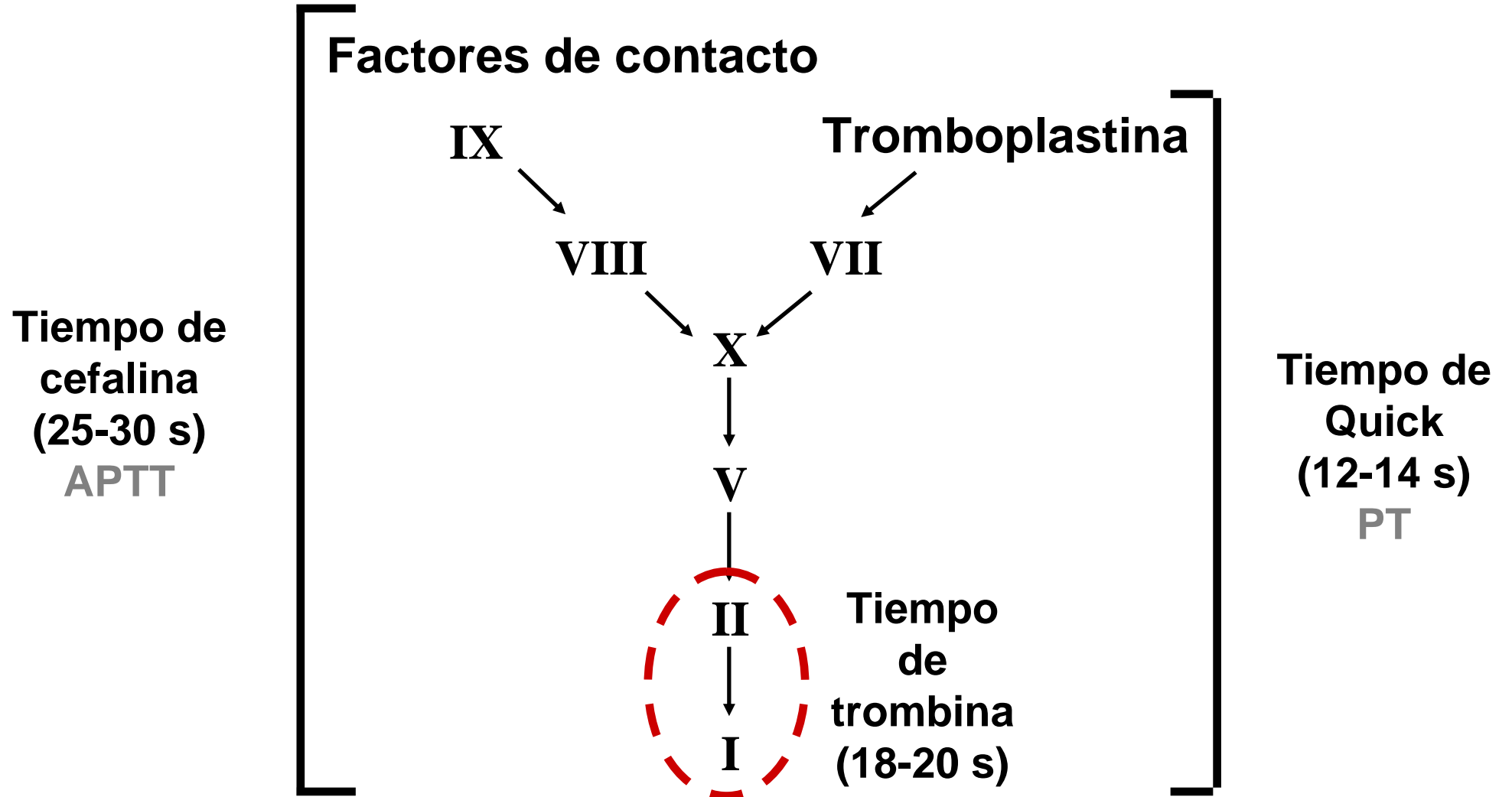
Factor
tisular
VII

Ca²⁺

Protrombina

FFP3 = fosfolípidos plaquetarios

COAGULACIÓN PLASMÁTICA



**PLASMA FRESCO
CONGELADO**

**I, II, FVW,
V, VII, VIII,
IX, X, XI,
XII, XIII**

CRIOPREC.

**I, VIII,
XIII, FVW**

**FACTORES
PURIFICADOS**

VIII

IX

VIII + VWF

I

II, VII, IX, X

rVIIa

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

- **Plasma**
- Crioprecipitados
- Plaquetas
- Concentrados de factores

PLASMA FRESCO CONGELADO

Indicaciones en las que su uso está establecido y demostrada su eficacia :

1. Púrpura Trombótica Trombocitopénica .

Indicaciones en las que su uso está condicionado a la existencia de una hemorragia grave y alteraciones de las pruebas de coagulación :

1. En pacientes que reciben transfusión masiva .
2. Transplante hepático .
3. Reposición de los factores de la coagulación en las deficiencias congénitas, cuando no existen concentrados de factores específicos.
4. Situaciones clínicas con déficit de vitamina K que no permiten esperar la respuesta a la administración de vitamina K endovenosa ó no respondan adecuadamente a ésta (malabsorción, enfermedad hemorrágica del recién nacido, etc.)
5. Neutralización inmediata del efecto de los anticoagulantes orales.
6. Hemorragias secundarias a tratamientos trombolíticos.
7. Coagulación intravascular diseminada aguda.
8. Cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.
9. En pacientes con insuficiencia hepatocelular grave y hemorragia microvascular difusa ó hemorragia localizada con riesgo vital.
10. Reposición de los factores plasmáticos de la coagulación depleccionados durante el recambio plasmático cuando se haya utilizado albúmina como solución de recambio.

Indicaciones en ausencia de clínica hemorrágica, pero con alteración de las pruebas de coagulación:

1. En pacientes con déficit congénito de la coagulación, cuando no existan concentrados de factores específicos, ante la eventualidad de una actuación agresiva, procedimientos invasivos y / ó traumáticos .
2. En pacientes que reciben anticoagulación oral que precisen cirugía inminente y, por consiguiente, no se pueda esperar el tiempo necesario para la corrección de la hemostasia con vitamina K administrada por vía intravenosa, que es de 6 a 8 horas.

INDICACIONES Y USOS

- **Tratamiento de la PTT**
- Coagulopatía de la insuficiencia hepática.
- Coagulopatía de la transfusión masiva.
- Reversión urgente del T.A.O.
- C.I.D.
- Déficit congénito de factores (V, XI)

DOSIFICACIÓN

bjh research paper

Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients

Chowdhury y cols; Br J Haematol, 125, 69–73, 2004

RECOMENDACIONES

USO:

- El PFC debe utilizarse cuando existe sangrado microvascular y el PT o el APTT están prolongados 1.5x el valor de referencia (seg).
- Tratar de mantener los factores de la coagulación > 30 U/dl

DOSIS:

- 10-15 ml/kg (American Society of Anesthesiologists, 1996)
- 6.5 ml/kg (College of American Pathologists, 1994)
- 11-15 ml/kg (Common practice in the UK)

RESULTADOS

Table II. PT, aPTT and coagulation factor levels before and after the infusion of FFP.

	Grupo 1: 12,2 ml/kg (5,6–22,1 ml/kg)			Grupo 2. 33,5 ml/kg (18–51 ml/kg).		
	Preinfusion	Postinfusion	Observed increment	Preinfusion	Postinfusion	Observed increment
PT (s)	22.8 (17–222)	19 (15–36)		24 (17–44)	16 (14–20)	
aPTT (s)	46.4 (30–223)	37 (30–158)		41 (28–198)	30** (24–45)	
FI (g/l)	2.7 (0.2–4.4)	3.4 (0.2–7.2)	0.4 (–1.5–2.9)	1.5 (0.4–4.5)	2.7 (1.7–4.1)	1.0 (–0.9–2.4)
FII (IU/dl)	36.5 (22–65)	56 (43–76)	16 (7–42)	35 (16–73)	83** (60–102)	41* (15–61)
FV (IU/dl)	36 (2–126)	58 (14–121)	10 (–4.7–37)	41 (10–99)	69 (39–119)	28* (–16–51)
FVII (IU/dl)	43 (6.6–99)	55 (17–114)	11 (4–32)	48 (16–91)	85** (54–127)	38* (–3–75)
FVIII (IU/dl)	146 (8–391)	159 (18–360)	10 (–49–46)	157 (58–535)	175 (120–313)	17 (–250–96)
FIX (IU/dl)	83 (29–165)	98 (41–167)	8 (–6–30)	73 (43–174)	114 (65–156)	28* (–35–53)
FX (IU/dl)	49 (28–133)	61 (50–94)	15 (–73–43)	53 (16–94)	88** (65–104)	37* (–5–65)
FXI (IU/dl)	38 (20–105)	48 (38–101)	9 (–4.3–32)	34 (15–58)	55** (41–80)	23* (6–37)
FXII (IU/dl)	39 (27–64)	57 (44–83)	30 (1–37)	30 (5–69)	73** (60–105)	44* (23–66)

SEGURIDAD

- **Reacciones alérgicas, leves/moderadas**
- **Reacciones inmunológicas graves (TRALI)**
- **Transmisión de patógenos conocidos o emergentes.**
- **Riesgo de errores de administración**

REDUCCIÓN RIESGO DE TRANSMISIÓN

- **Quarentena**
- **Solvente-detergente**
- **Tecnologías de foto-inactivación:**
- **Azul de metileno, Amotosaleno, iboflavina)**

IMPACTO DE TECNOLOGIAS DE INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS

Table 1

Coagulation factor levels and ADAMTS-13 activity in plasma units ($n = 12$) according to the photoinactivation method used

	C-FFP(a)	MB-FFP(b) Content /% reduction	I-FFP(c) Content/%reduction
Fibrinogen (g/L)	3.2 ± 0.5	2.1 ± 0.5(d)	2.6 ± 0.5
Factor II (IU/dL)	98.2 ± 7.3	91 ± 5.7	87.5 ± 6.9(e)
Factor V (IU/dL)	111 ± 13.9	99.8 ± 11.5	104.7 ± 11.7
Factor VII (IU/dL)	127.3 ± 18.4	118.8 ± 15.9	112 ± 17.5
Factor VIII (IU/dL)	90.7 ± 27.6	71.2 ± 16.4	69.6 ± 18.8
Factor X (IU/dL)	137.8 ± 19.4	121 ± 19.7	115.2 ± 18.7
VWF:Ag (%)	139.6 ± 12.5	140.7 ± 13.2	99.5 ± 16.8(f)
VWF:RCo (%)	106.8 ± 13.5	95.8 ± 14	91.9 ± 11.7
ADAMTS-13:Ag (ng/mL)	772.3 ± 118.3	656.4 ± 94.9	795.6 ± 191.9
ADAMTS-13:activity (%)	118.1 ± 10.5	111.9 ± 10.5	114.3 ± 7.4

Transfus Apher Sci. 2008 Oct;39(2):115-21. Quantitative and qualitative analysis of proteins in fresh frozen plasma obtained from whole blood donations and prepared with two photochemical treatments. Cid J, Ramiro L, Martínez N, Palomo M, Magallon O, Claparols M, Ortiz P, Puig L, Pla RP.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

- Plasma
- **Crioprecipitados**
- Plaquetas
- Concentrados de factores

INDICACIONES



Indicaciones de crioprecipitados, en ausencia de productos farmacéuticos, serán:

1. Sangrado microvascular con tasa de fibrinógeno es $< 1.0 \text{ gr / L}$ **
2. Sangrado ó procedimiento invasivo en pacientes con enfermedad de Von Willebrand en los que la Desmopresina (DDAVP) no es efectiva.
3. Sangrado ó procedimiento invasivo en pacientes con disfibrinogenemia.
4. Sangrado ó procedimiento invasivo en pacientes con déficit de Factor XIII.

** CID, hiperfibrinólisis

Actualmente el aporte de estos factores debe ser realizado mediante productos concentrados, de la industria farmacéutica, sometidos a técnicas de inactivación viral. Sólo ante carencia puntual de productos farmacológicos se puede utilizar crioprecipitados. Por esto, en la mayor parte de los Centros de transfusión ya no se produce.

SEGURIDAD

- **Reacciones alérgicas, leves/graves**
- **Transmisión de patógenos conocidos o emergentes.**

Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. A Pereira, Haematologica 2007; 92:846-849.

There is a potential high risk of exposure if the emerging agent withstands inactivation. In most of the analyzed scenarios, cryoprecipitate is safer than commercial fibrinogen as long as the odds that the new agent is sensitive to inactivation are lower than 1.000 to 1

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

- Plasma
- Crioprecipitados
- **Plaquetas**
- Concentrados de factores

INDICACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

- **Profilaxis de hemorragias en pacientes hematológicos:**
 - **Recuento de plaquetas $<10,000$ plts/ μ l**
- **Sangrado activo en pacientes con trombocitopenia.**
 - **Mantener recuentos >50.000 or >100.000 plts/ μ l.**
- **Procedimientos invasivos:**
 - **Recuentos de plaquetas entre 50-100,000 plts/ μ l**
 - **Difícil de establecer un umbral cuando se añaden coagulopatía y/o disfunción plaquetaria.**

SEGURIDAD

- **Reacciones febriles y alérgicas**
- **Escalofríos, malestar**
- **Contaminación bacteriana.**
- **Sepsis: 1/ 12-24,000 transfusiones**
- **TRALI**
- **GVHD**
- **Refractariedad**

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

- Plasma
- Crioprecipitados
- Plaquetas
- **Concentrados de factores**

FIBRINÓGENO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

HAEMOCOMPLETTAN® P

Haemocomplettan P	1 g	2 g
Liofilizado	1.925-3.010 mg	3.580-6.020 mg
Fibrinógeno humano	900-1.300 mg	1.800-2.600 mg
Proteína total	1.300-1.900 mg	2.600-3.800 mg

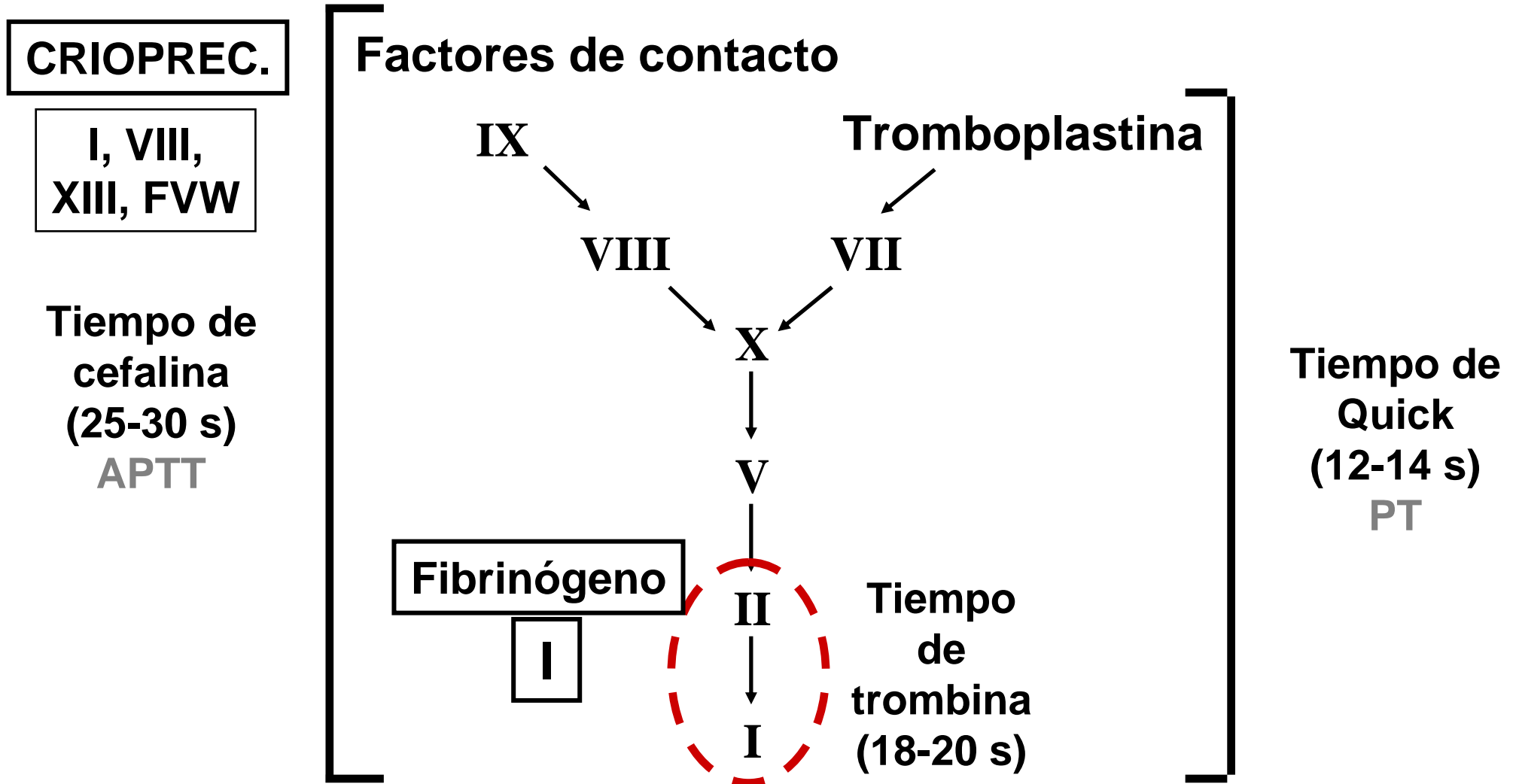
4.1 Indicaciones terapéuticas

Diátesis hemorrágicas en:

1. Hipo, dis o afibrinogenemia congénita
2. Hipofibrinogenemia adquirida secundaria a
 - a) alteraciones de la síntesis en casos de lesión grave del parénquima hepático
 - b) consumo intravascular aumentado secundario a coagulación intravascular diseminada e hiperfibrinólisis (ver 4.4).

Los principales cuadros clínicos asociados con síndrome de desfibrinación son: complicaciones obstétricas, hemólisis tras errores de transfusión e intoxicaciones, todas las formas de shock, lesiones, intervenciones quirúrgicas y tumores en pulmón, páncreas, útero y próstata, cirrosis hepática y leucemia aguda.

Menor impacto en las pruebas de coagulación



SEGURIDAD

- **Reacciones alérgicas, leves/graves**
- **Transmisión de patógenos conocidos o emergentes.**

Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. A Pereira, Haematologica 2007; 92:846-849.

There is a potential high risk of exposure if the emerging agent withstands inactivation. In most of the analyzed scenarios, cryoprecipitate is safer than commercial fibrinogen as long as the odds that the new agent is sensitive to inactivation are lower than 1.000 to 1

COMPLEJOS DE PROTROMBINA

PROTROMPLEX:

Profilaxis y tratamiento de hemorragias:

- En pacientes con deficiencia congénita simple o múltiple de los factores IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas), II (deficiencia de protrombina), VII (deficiencia de proconvertina) ó X (deficiencia de factor Stuart-Power)
- En pacientes con deficiencia adquirida simple o múltiple de factores del complejo de protrombina.

OCTAPLEX:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en el déficit adquirido de los factores de coagulación del complejo de protrombina, tales como el déficit causado por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección del déficit.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de hemorragias en el déficit congénito de cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K cuando no se dispone de producto de factor de coagulación específico purificado.

BERIPLEX:

- Tratamiento y profilaxis perioperativa de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de la coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando es necesaria una rápida corrección de la deficiencia de los mismos.
- Tratamiento y profilaxis perioperativa en casos de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de productos purificados del factor específico.

INDICACIONES

Tratamiento y Profilaxis de Hemorraagias

- En pacientes con deficiencia congénita simple o múltiple de los factores IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas), II (deficiencia de protrombina), VII (deficiencia de proconvertina) ó X (deficiencia de factor Stuart-Power)
- Deficiencia adquirida de los factores de la coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando es necesaria una rápida corrección de la deficiencia de los mismos.

USOS

- Sangrados en pacientes con cirrosis
- Sangrados masivos
- Politraumatismoa / hemodilución

Tratamiento y profilaxis perioperatorio de sangrados durante el tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la Vit K

INR inicial	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada (ml/kg de peso corporal)	1	1,4	2
Dosis aproximada de Factor IX (UI)/kg de peso corporal	25	35	50

La dosis máxima recomendada no debe exceder un máximo de 5000 UI de FIX/kg de peso corporal.

INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de hemorragias:

- en pacientes con hemofilia congénita con de inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX > 5 Unidades Bethesda (UB).
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de factor VII
- en pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas

USOS

- Reversión del efecto de anticoagulantes orales
- Sangrado digestivos / Cirugía hepática
- Hemorragia cerebral
- Sangrados masivos, politraumatismos, hemodilución

SEGURIDAD

- **Reacciones alérgicas, leves/graves**
- **Riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas**
- **No indicados en el controls de la CID**
- **Algunos complejos de protrombina contienen heparina (trombocitopenia).**

CONCLUSIONES

- **Las estrategias para el manejo de las hemorragias graves no están bien establecidas.**
- **Las dosis de PFC utilizadas habitualmente son insuficientes.**
- **No existe una correlación clara entre riesgo de hemorragia, volumen de PFC transfundido y modificaciones en el PT o APTT.**
- **Necesidad de pruebas de laboratorio más adecuadas (tromboelastografía, generación de trombina).**
- **Necesidad de considerar la eficacia clínica de otros agentes hemostáticos, incluyendo concentrados de factores de la coagulación**
- **Muchos pacientes con episodios de sangrado graves pueden ser innecesariamente expuestos a los riesgos de los derivados sanguíneos sin conseguir una corrección de la coagulación.**