

*III Fórum multidisciplinar
de la
Enfermedad Tromboembólica*

*“ Actitud ante el paciente que sangra
durante el tratamiento “*

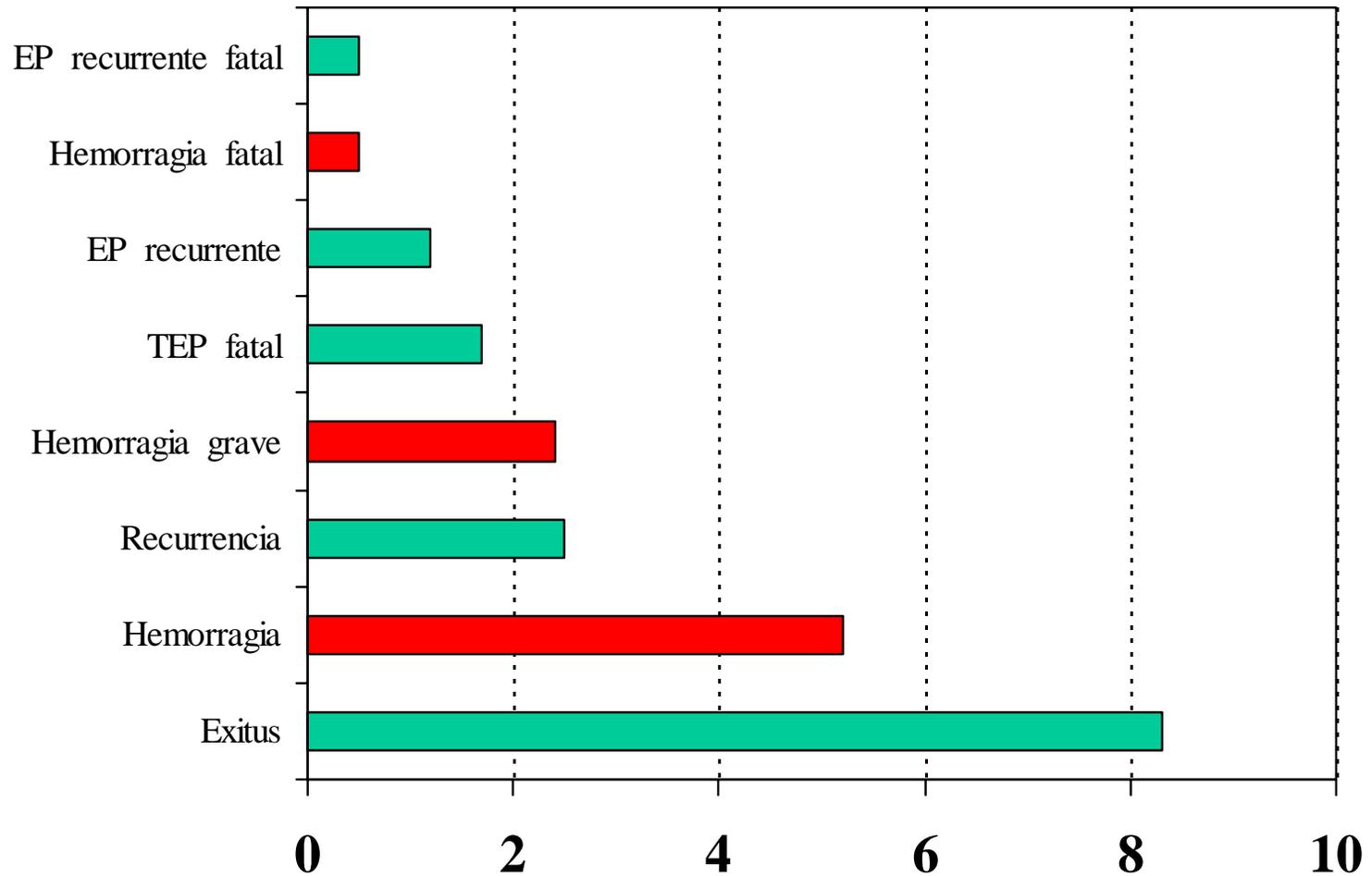
Dr. José Antonio Nieto Rodríguez

Servicio de Medicina Interna

Hospital Virgen de la Luz

Cuenca

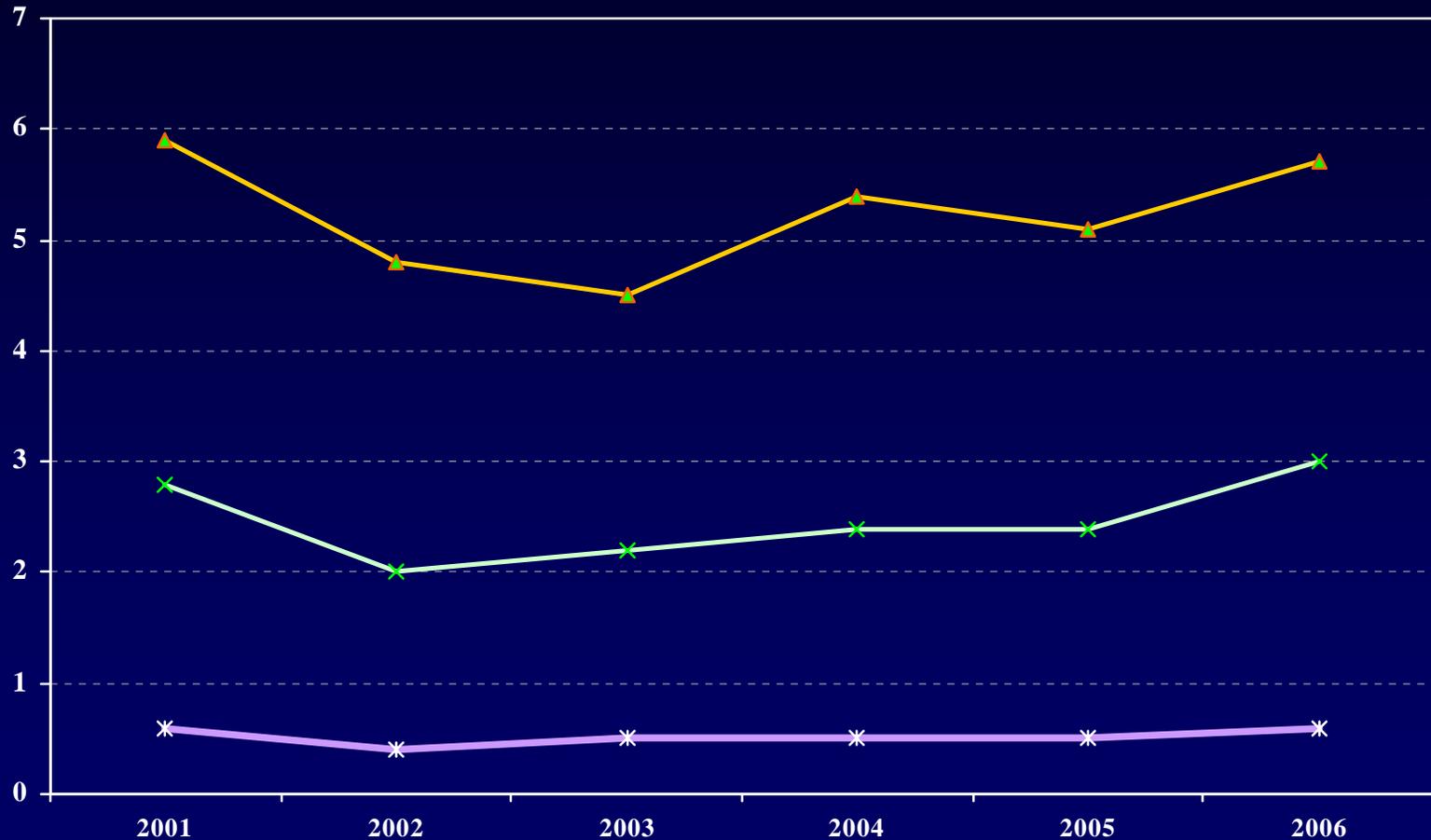
Principales eventos en 17.368 pacientes con TVP / EP en 3 meses



RIETE - 17.368 pacientes

Hemorragias en 90 días. Periodo 2001-2006

—▲— Cualquier hemorragia —×— H grave —*— H mortal



Hemorragias por anticoagulantes

	ACO**	ETV	RIETE
Hemorragia total	9,6 %	22,9 %	20,6 %
Hemorragia mayor	3,0 %	9,47 %	9,3 %
Hemorragia fatal	0,6 %	----	2 %

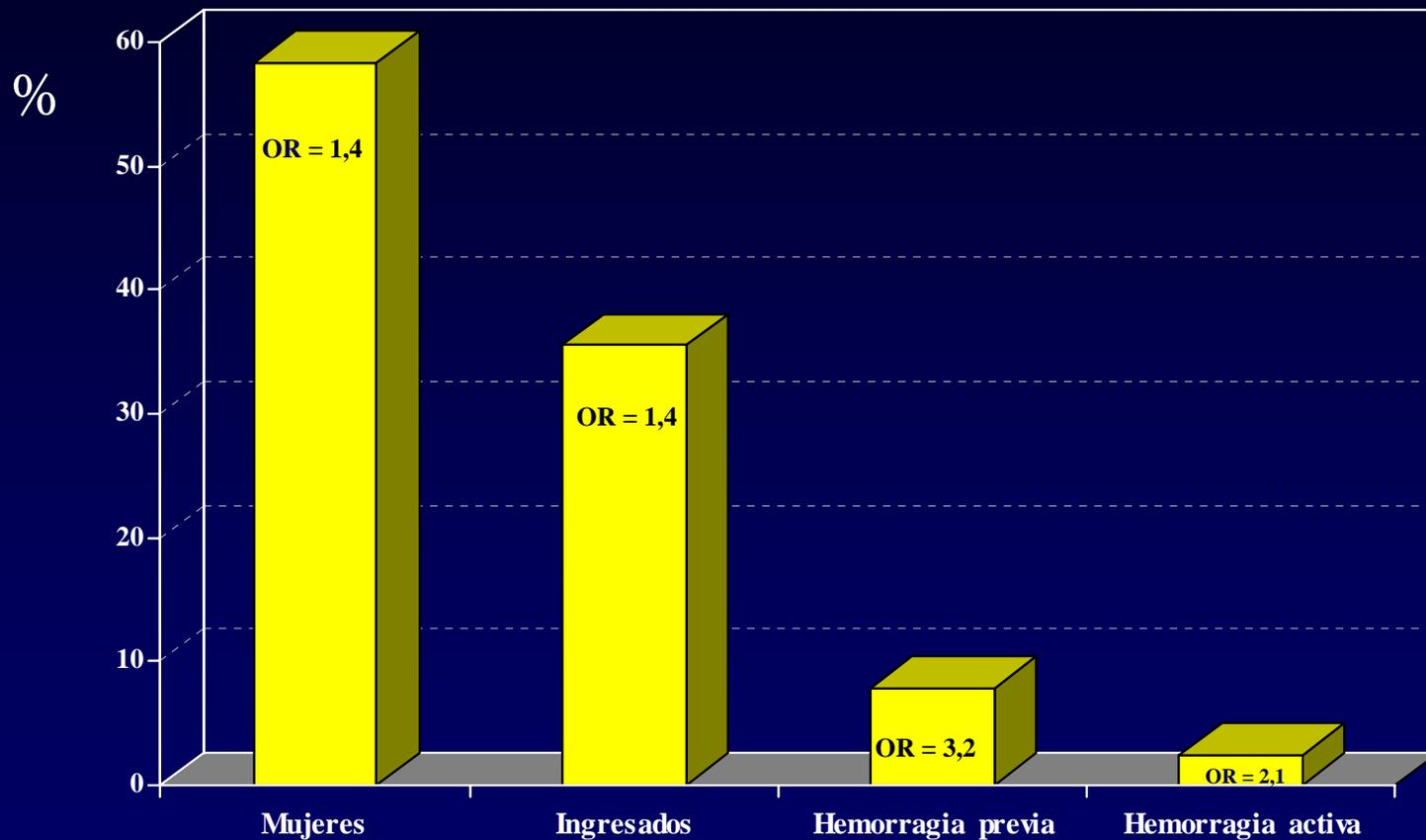
** Frecuencia media anual (N° de hemorragias por 100 personas/año)

Riesgo : x 10 en primer mes respecto al resto del año

Hemorragia grave (n = 417) y Enfermedad tromboembólica

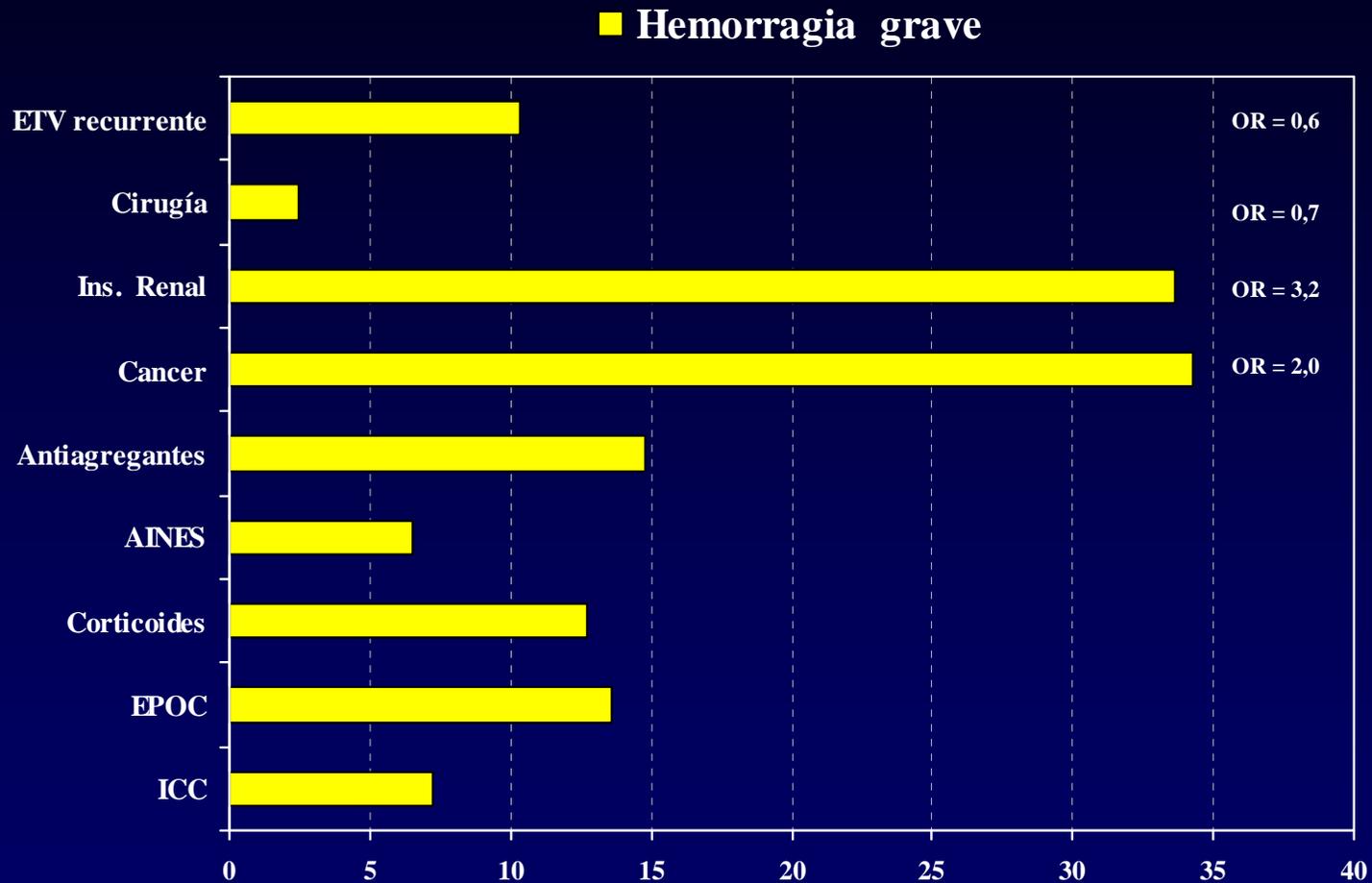
72,7 vs 66,0 años

■ Hemorragia grave



p < 0,001

Hemorragia grave (n = 417) y enfermedad tromboembolica

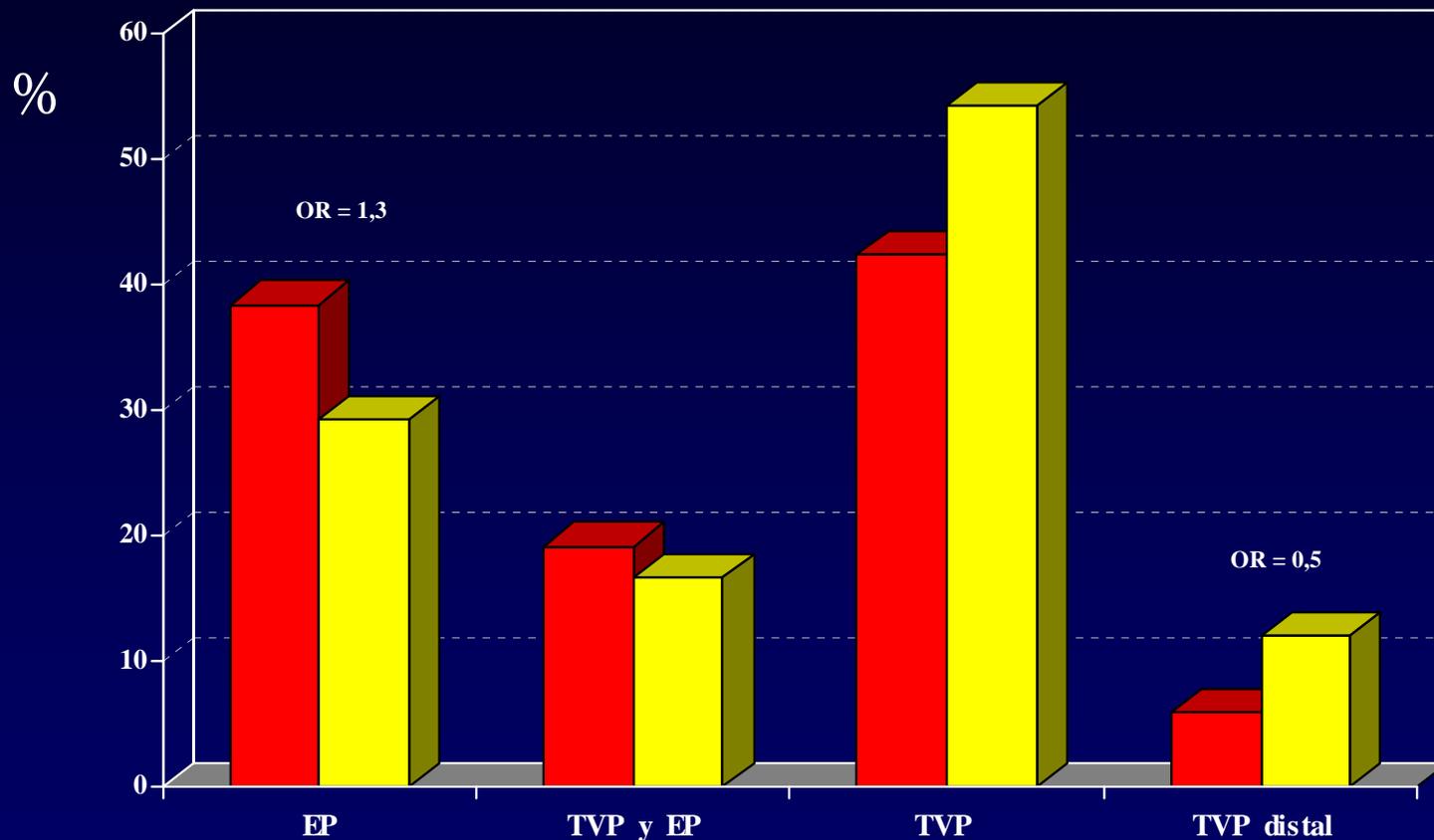


p < 0,001

%

Hemorragia grave (n = 417) y Enfermedad tromboembólica

■ Hemorragia grave ■ No hemorragia grave

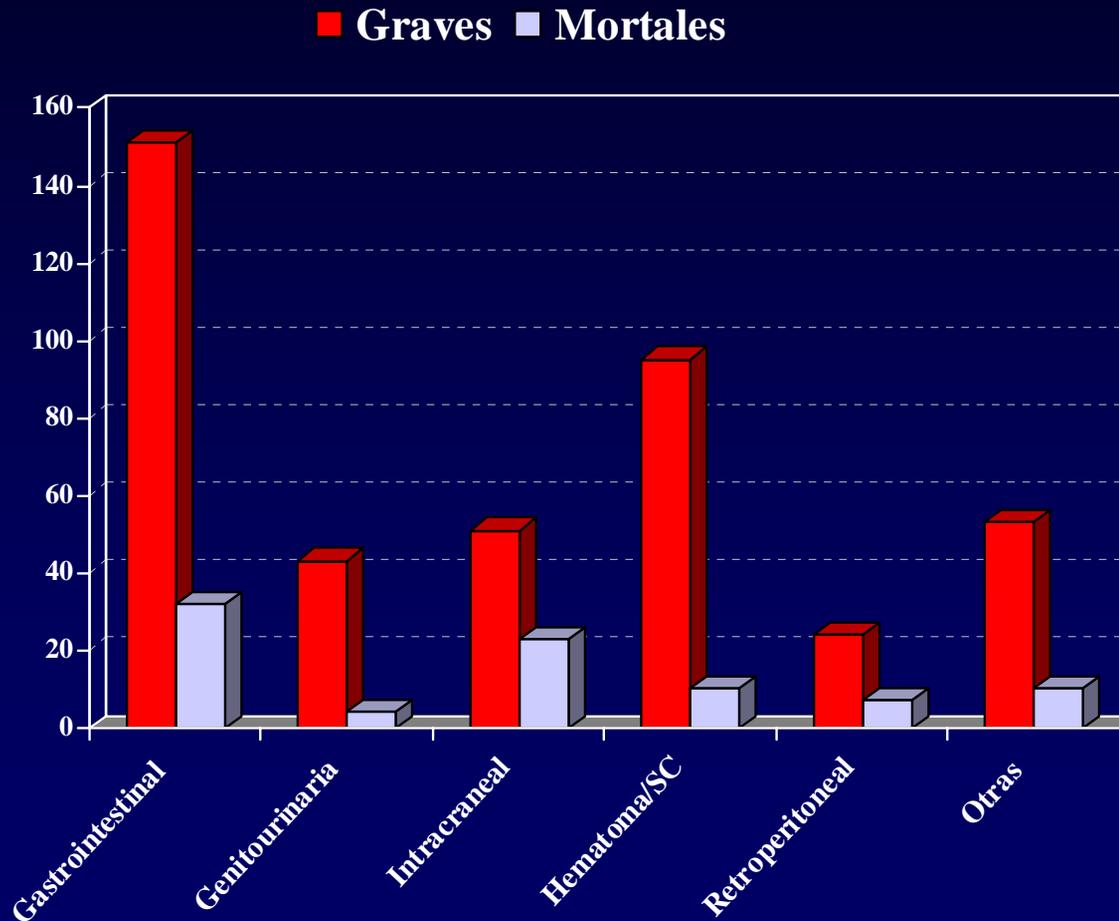


p < 0,001

RIETE. 17.368 pacientes.

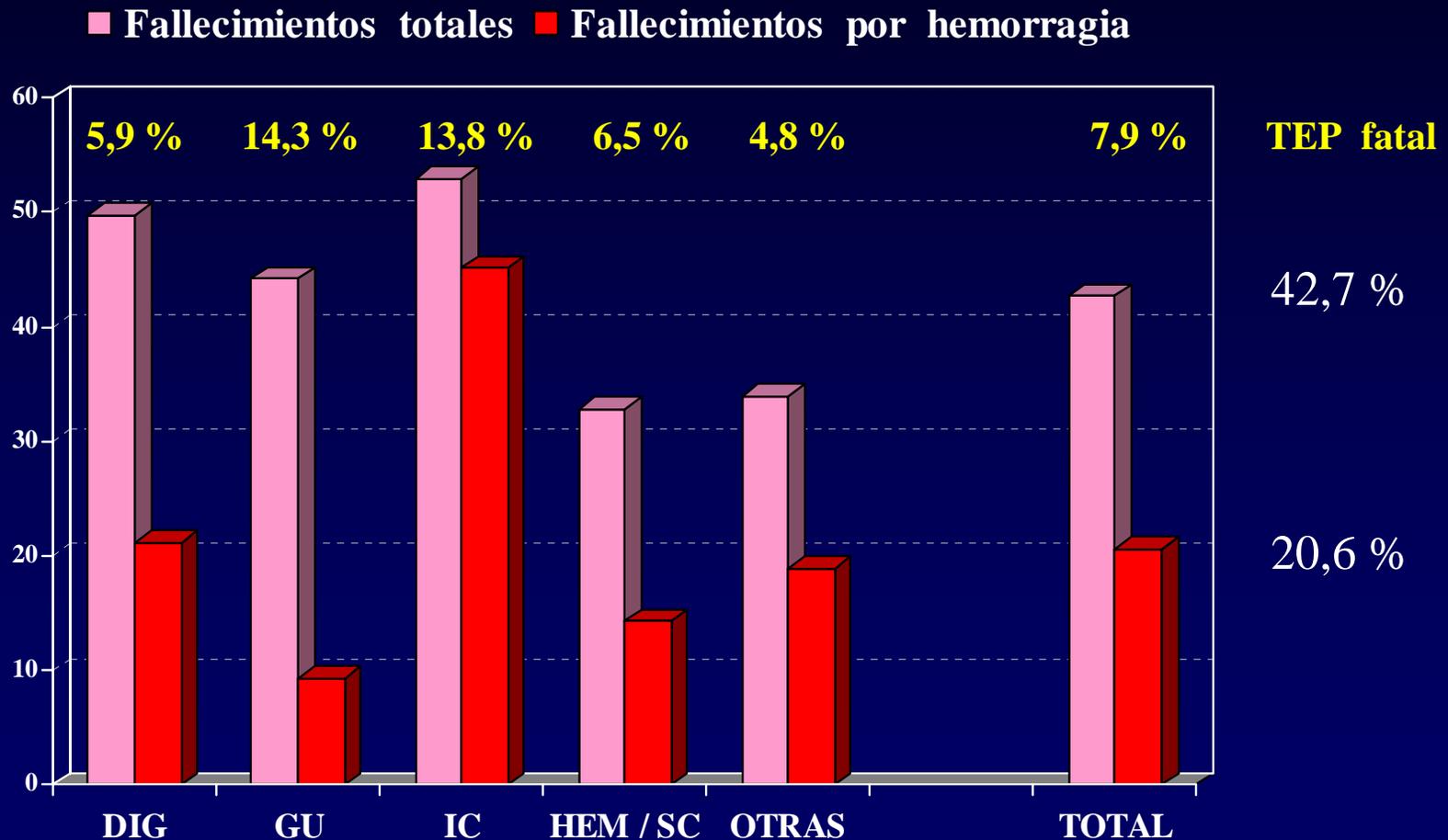
Hemorragias graves (417) y mortales (86)

Localización



Hemorragia grave

Mortalidad general y por hemorragia

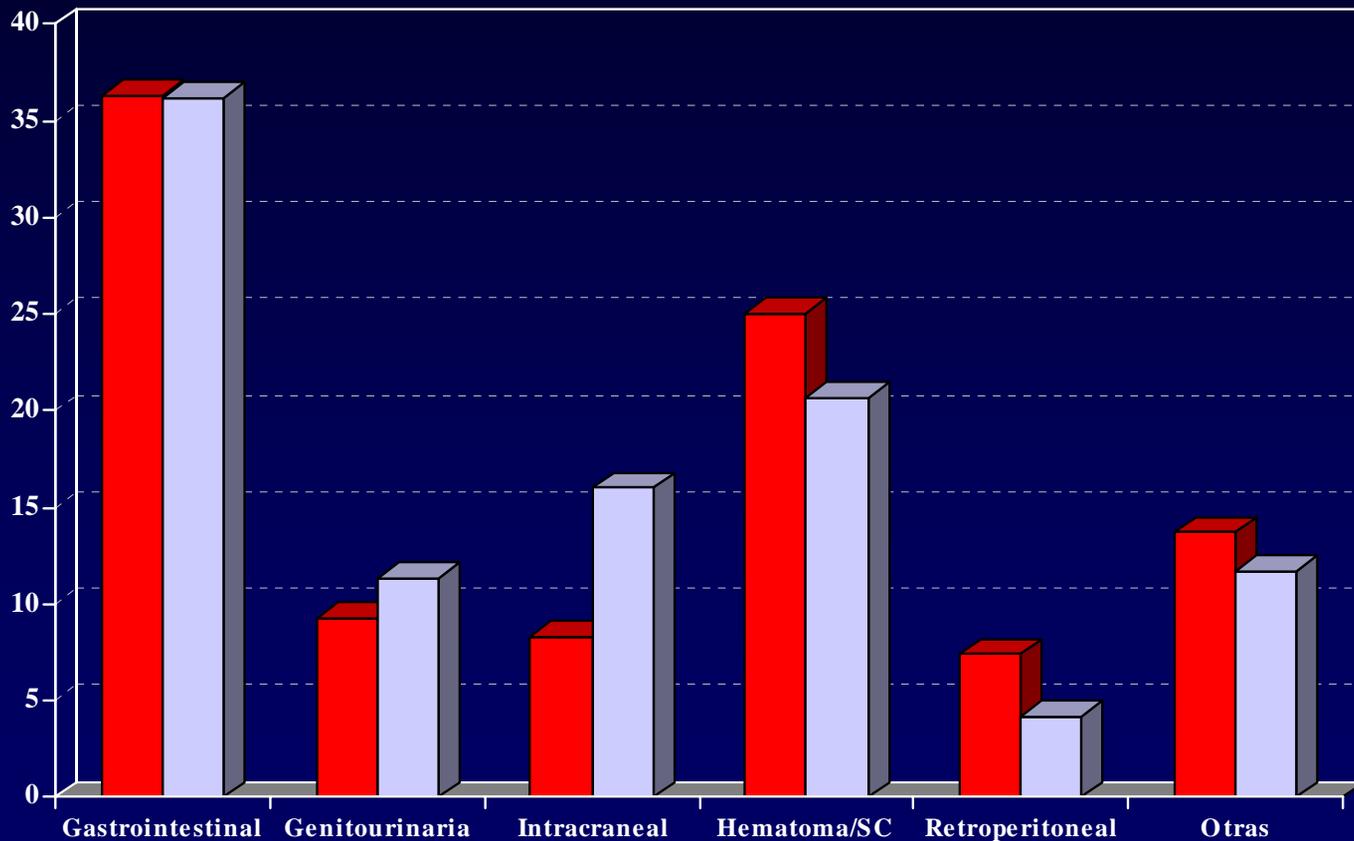


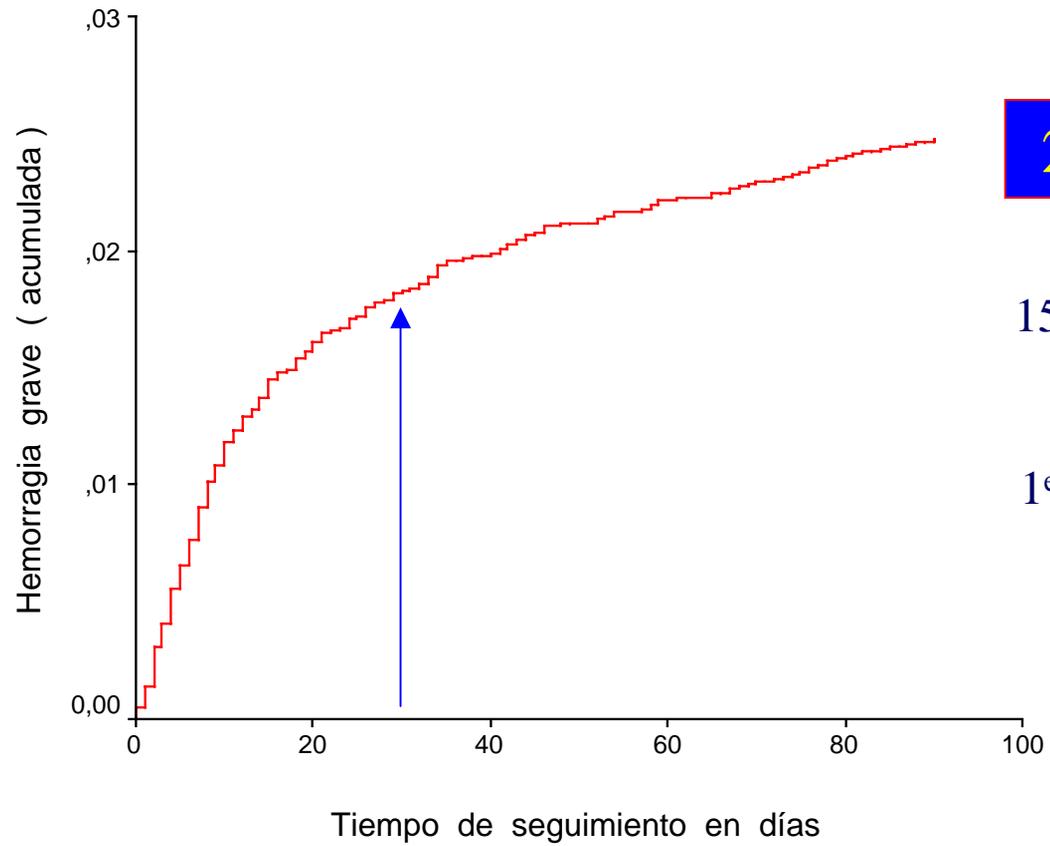
RIETE - 17.368 pacientes

Hemorragias graves (N = 417)

Localización \pm 10 días desde el diagnóstico de ETV

■ < 10 días ■ > 10 días





2,4 %

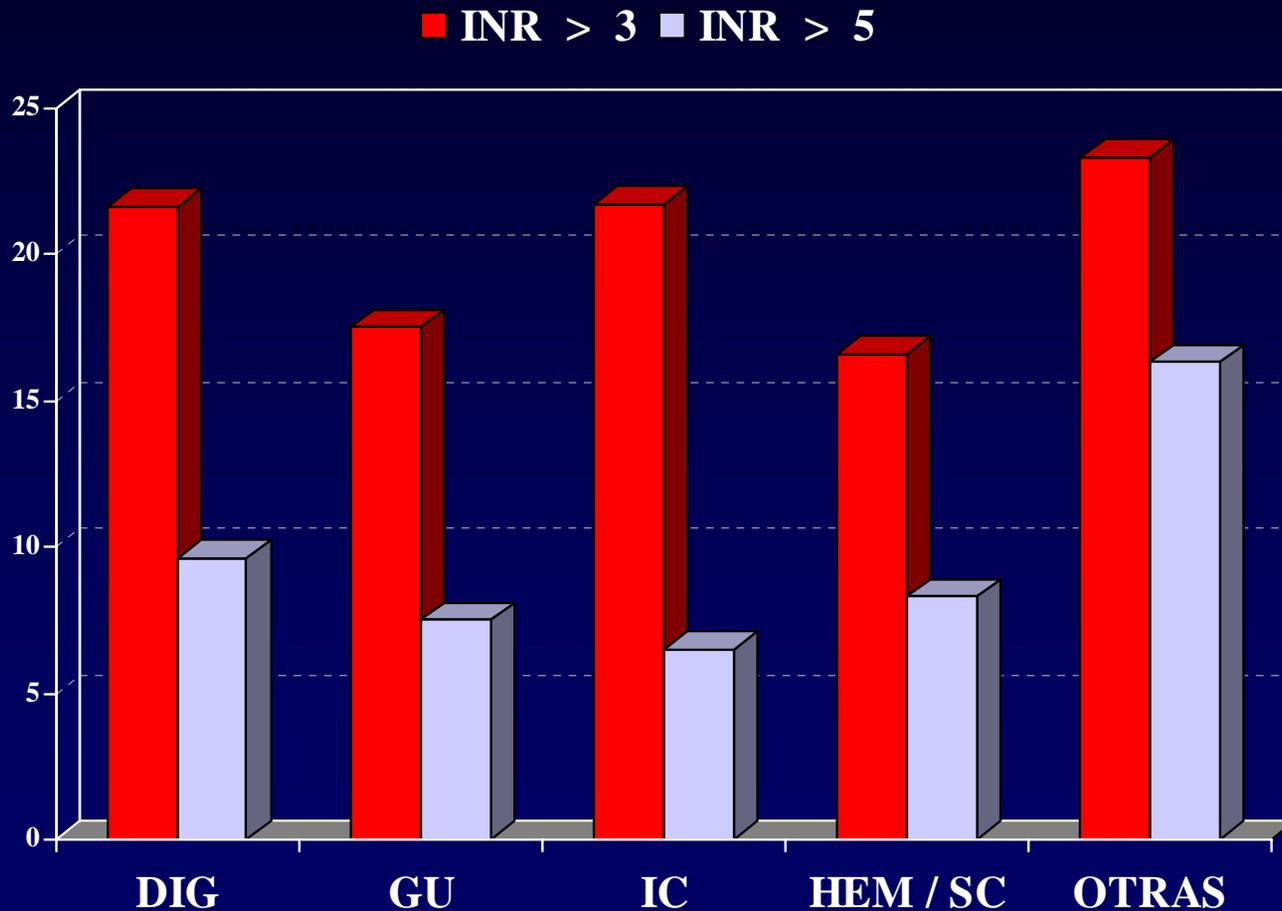
15 días 1,5 %

(62,5 %)

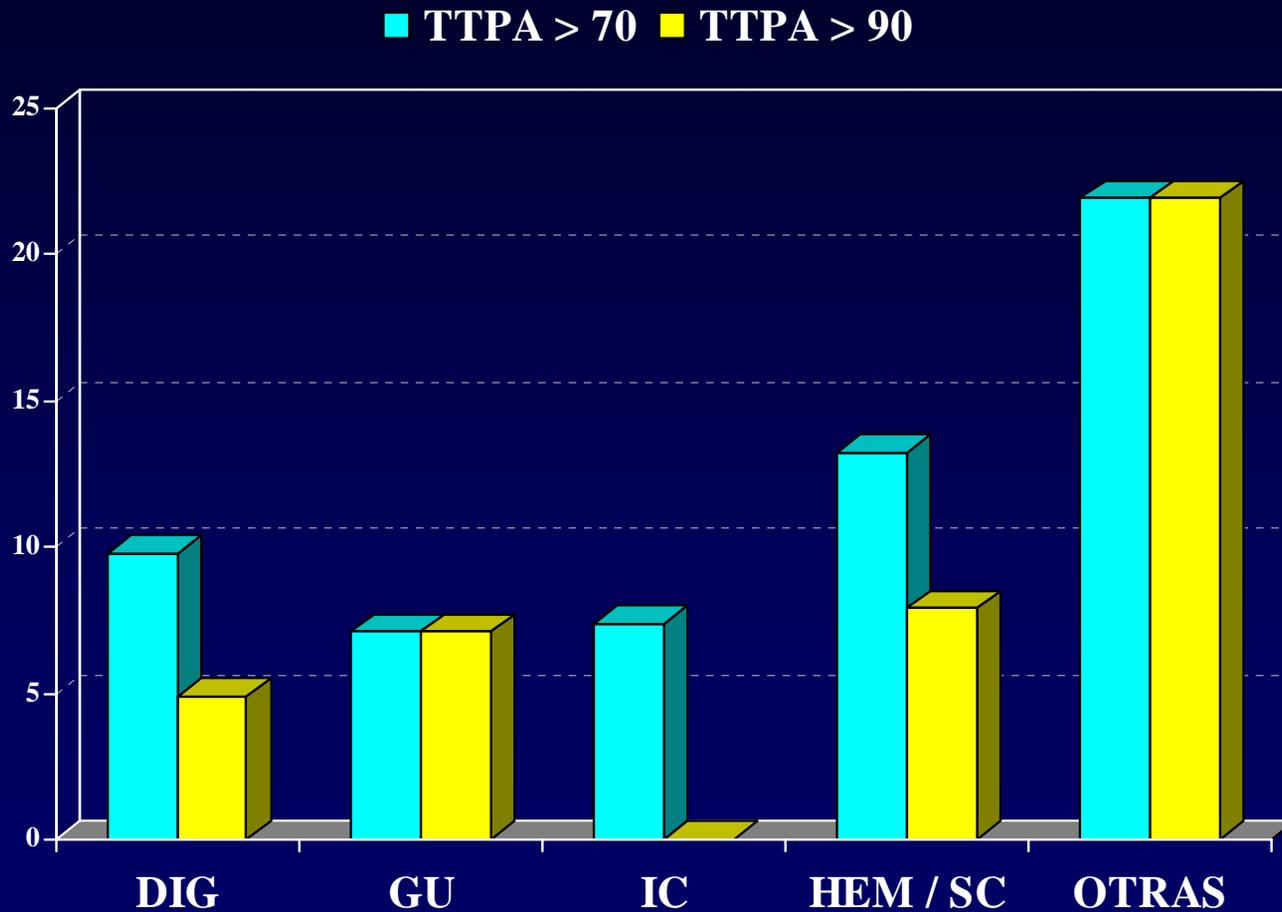
1^{er} mes 1,9 %

(79,2 %)

Hemorragia grave e intensidad de anticoagulación

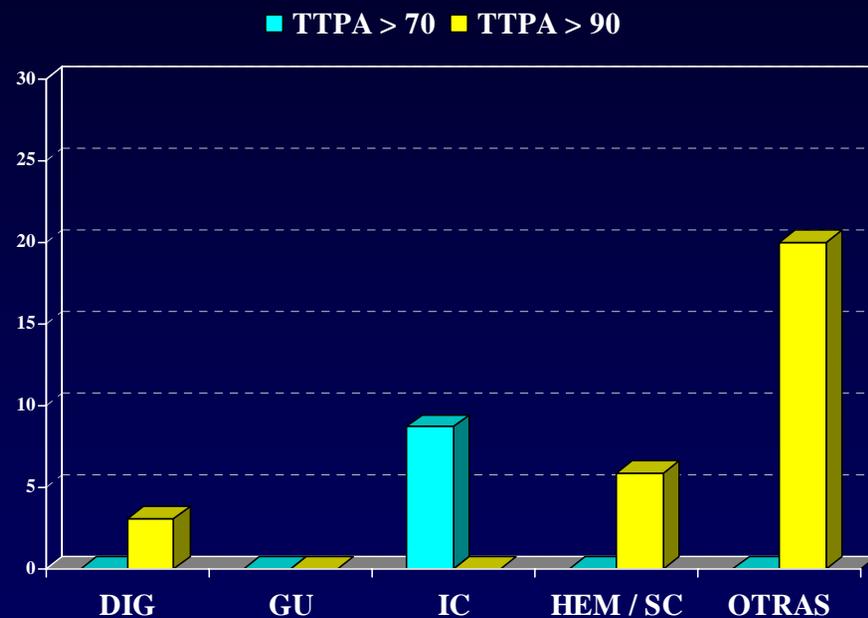
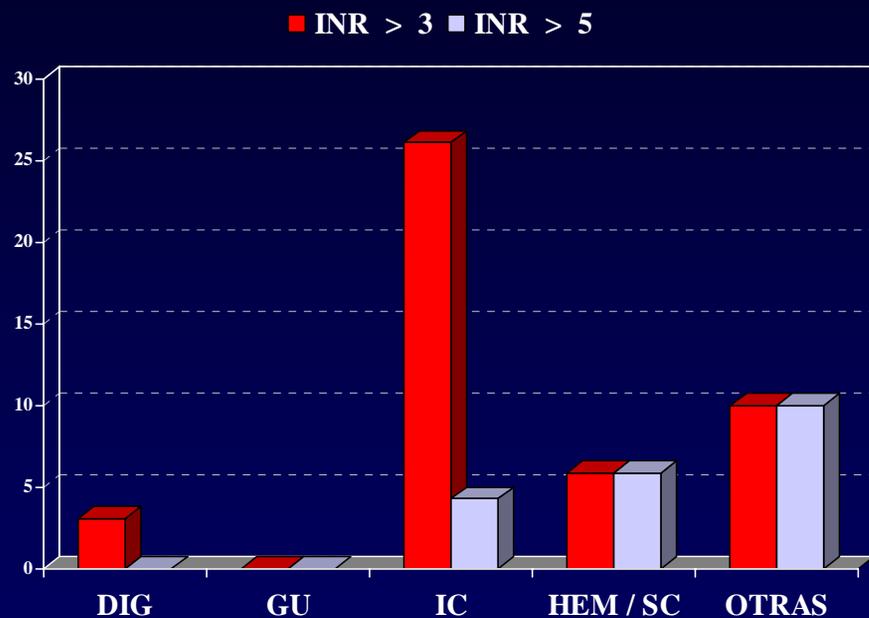


Hemorragia grave e intensidad de anticoagulación



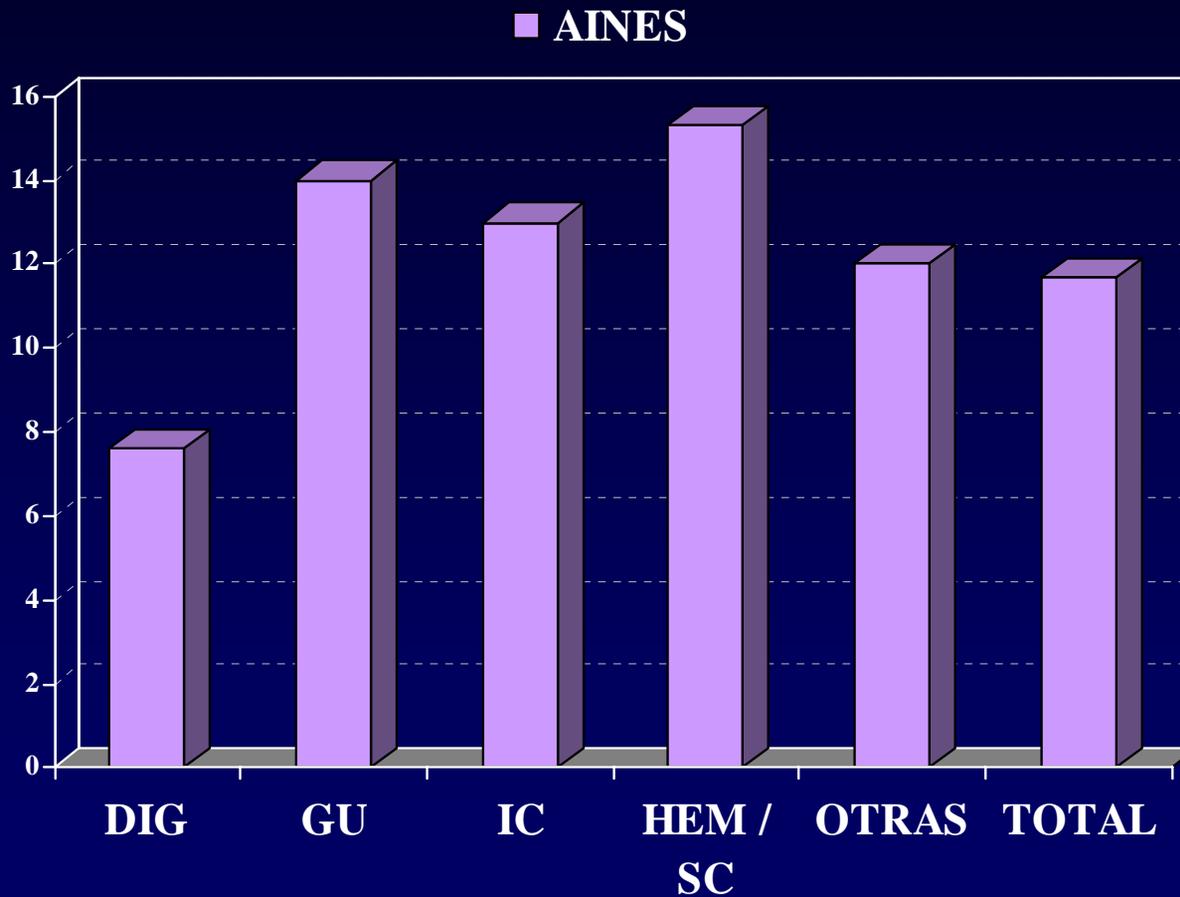
Hemorragia mortal (n = 86)

Intensidad de anticoagulación



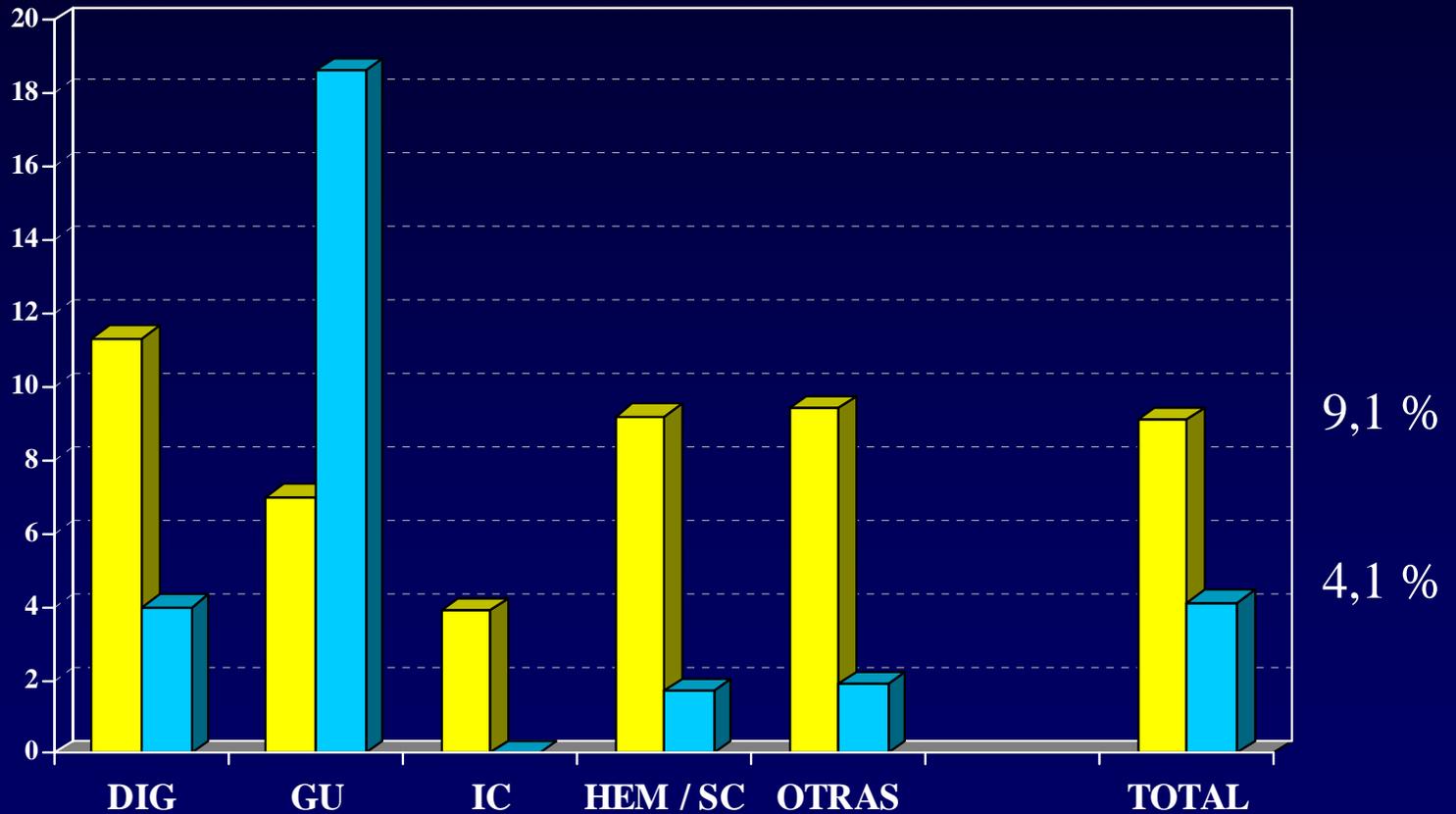
8,1 % (7 pacientes) tenían INR > 5 o TTPA > 90''

Hemorragia grave y uso concomitante de AINES



Hemorragia grave y recurrencia

■ Recurrencia grave ■ Recurrencia no grave



HIC en pacientes anticoagulados

La HIC en pacientes ACO son mas grandes en el momento del diagnóstico.

Mediana INR = 3,4 ; 45 % INR por encima del rango

Thromb Res 2003; 108:31-36

50 % tienen sangrado activo al llegar a urgencias

La ACO se asocia con mayor expansión del hematoma (OR 6,2; 1,7-22,9).

Neurology 2004; 63:1059-64

70 % entre las 6 y 24 horas (sin ACO 10-15 %)

Thromb Res 2003; 108:31-36

Eficacia de la corrección del INR (HIC)

INR < 2 = factor independiente de crecimiento del hematoma

La rápida corrección cuando el INR > 2 es el factor mas importante para reducir el crecimiento del hematoma en pacientes ACO.

Thromb Haemost 2003; 89: 278-283

Hemorragia digestiva en pacientes anticoagulados

Muchas cesan al normalizarse el INR

Conviene reducir el INR entre 1,5 y 2,5 para hacer la endoscopia

Endoscopia:

No aumenta el riesgo de resangrado

La mayoría tendrá lesiones identificables y tratables endoscópicamente.

Cuanto mayor INR, menor probabilidad de localizar lesiones y tto

Table 1 Clinical characteristics and outcome in patients with AUGIB while on oral anticoagulant therapy

	Patients taking anticoagulants (n = 111)		Patients not taking anticoagulant (n = 604)	
	n	(%)	n	(%)
Age, in year (\pm SD) ¹	67.7 (11.3)		62.9 (17.5)	
Male/female	69/42		490/146	
NSAIDs use	35	31.5	404	63.5
Coexisting illnesses (overall)	111	100	368	57.8
Blood transfusions	2.1	2.3	1.6	1.6
Hospitalization days	7.7	3.3	5.9	4.1
Emergency surgery (overall)	6/111	5.4	23/604	3.8
<u>Total mortality (overall)</u>	4/111	3.6	20/604	3.3

¹P = 0.001, ²P = 0.006.

Table 2 Causes of AUGIB

	Patients taking anticoagulants (n = 111)		Patients not taking anticoagulants (n = 604)	
	n	(%)	n	(%)
Peptic ulcer	51	45	359	59.4
Gastric/duodenal erosions	12	10.8	43	7.1
Varices			84	13.9
Benign and malignant tumors	8	7.2	17	2.8
Mallory-Weiss tears	1	0.9	30	5.0
Vascular lesions, Dieulafoy's lesions	4	3.6	6	0.9
Other diagnoses	1	0.9	17	2.8
Uncooperative patient	2	0.9	17	2.8
No cause of bleeding (No identifiable source)	33	29.7	31	5.1

	b	Odds ratio (95% CI)	p value
Creatinina elevada	0.860	2.4 (1.8-3.1)	<0.001
Hemorragia grave reciente	0.797	2.2 (1.3-3.8)	0.003
Cancer	0.722	2.1 (1.6-2.7)	<0.001
Anemia	0.702	2.0 (1.5-2.6)	<0.001
Edad >75 años	0.501	1.6 (1.3-2.1)	<0.001
EP sintomático	0.345	1.4 (1.1-1.8)	0.009

Puntuación

Edad > 75 años	1 punto
EP sintomático	1 punto
Cáncer	2 puntos
Anemia	2 puntos
Hemorragia reciente	2 puntos
Creatinina > 1.5 mg/dl	2 puntos

Riesgo de hemorragia grave en 3 meses

(% de pacientes)

Riesgo	Derivación N = 9.756	Validación N = 4.773
Bajo (0-1)	0,8 (0,6 – 1.1)	0,6 (0,3 – 1.0)
Intermedio (2-5)	3,3 (2,8 – 3,8)	3,3 (2,6 – 4,1)
Alto (>5)	8,1 (6.0 – 11)	7,7 (4,9 – 11)

Hemorragia grave y Anticoagulación

Suspender los anticoagulantes

Revertir urgentemente la coagulación

Protamina

Vitamina K

Plasma

Complejo protrombínico

FVIIa recombinante

Estabilizar hemodinámicamente

Intervenciones hemostáticas /Endoscopia

¿Filtro de cava?

Riesgo de nueva TVP sin ACO

40 % en el primer mes (1 % al día)

10 % / mes en el 2º y 3º mes.

N Engl J Med 1997; 336: 1506-11

RIETE: 49 % de recidivas son EP
19 % de recidivas fallece por EP (6-11%)

TVP distal

1 % de EP sin tratamiento

EP no masivo y ausencia de TVP

0 – 3 % de EP sin tratamiento

20 – 25 % extensión proximal

Reserva cardiopulmonar

NO limitada:

Hipotensión

Síncope

Insuficiencia ventricular derecha

Edema pulmonar

Taquiarritmias

Insuficiencia respiratoria

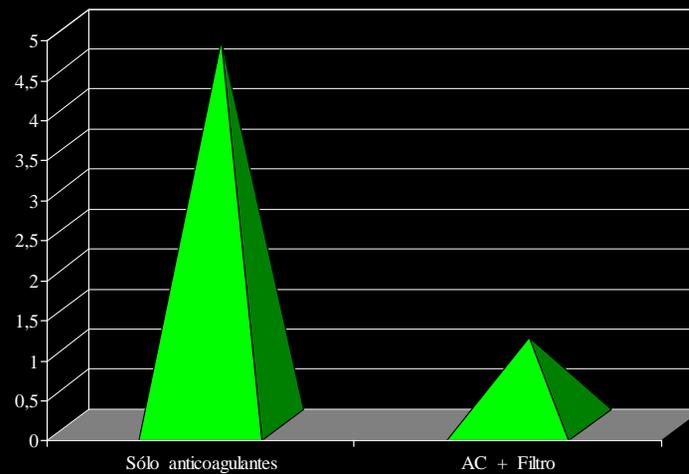
$pO_2 < 50 \text{ mm Hg}$

$pCO_2 > 45 \text{ mm Hg}$

$VEMS < 1 \text{ litro}$

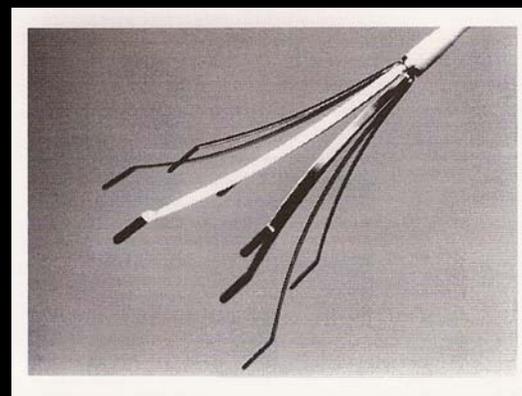
$CVF < 1.5 \text{ litros}$

EP en 12 días



$p = 0,03$

N Engl J Med 338: 409



Tempofilter II ; Extracciones = **99 %**

J Vasc Surg 2006 ; 43 : 1222

Filtros de cava

colocados por

hemorragia grave

	HD	IC	GU	MUS	OTR	Total
Nº filtros	13	4	0	12	1	30
Temporales	3	1	0	5	0	9
Media (días)	3	8,5	0	4,3	10	4,5
SD (días)	2,5	13,0	0	4,3		5,6
Mediana (días)	1	2,5	0	3	-	3

Filtros de cava por hemorragia grave

	Filtro (%)	No filtro (%)
Mortalidad	13	42,7
Hemorragia grave recurrente	6,7	9,1
Hemorragia mortal	3,3	20,6
Edad	70 ± 15	73 ± 14
Cáncer	26,7	34,9
Insuficiencia renal	13,3	35,1
Hemorragia previa	10	7,8
EP	70	57
Cirugía	13,3	13,4

Revertir urgentemente el INR

Plasma + vitamina K

15 ml/kg (800-1000 ml) + 5-10 mg de vitamina K

Requiere tiempo para preparar, cruzar e infundir.

Requiere tiempo hasta normalización: **mediana 30 horas.**

Riesgo de transmisión de patógenos

Riesgo de lesiones pulmonares inmuno-mediadas

Menos eficaz cuanto mayor es el INR

Contenido de factores variable

(Puede corregir el INR pero no el Factor IX)

Tiempo de corrección del INR con plasma y vitamina K (HIC) :

+ Cada 30 minutos de retraso reduce las odds de normalización INR ($< 1,4$) un 20%.

+ La reducción del INR $< 1,4$ en 24 horas no reduce la morbilidad ni la mortalidad si los tiempos de administración son prolongados.

+ Para mejorar el resultado: “Ultra-early therapy”

Complejo protrombínico

Derivados de plasma que contiene FII, FVII, FIX, FX y PC

Virus inactivados. Puede transmitir patógenos sin cubierta lipídica.

20-50 U /kg (normalmente 500 - 1500 U)

Actúa inmediatamente. Corrige INR desde los 15 minutos a 4,8 horas.

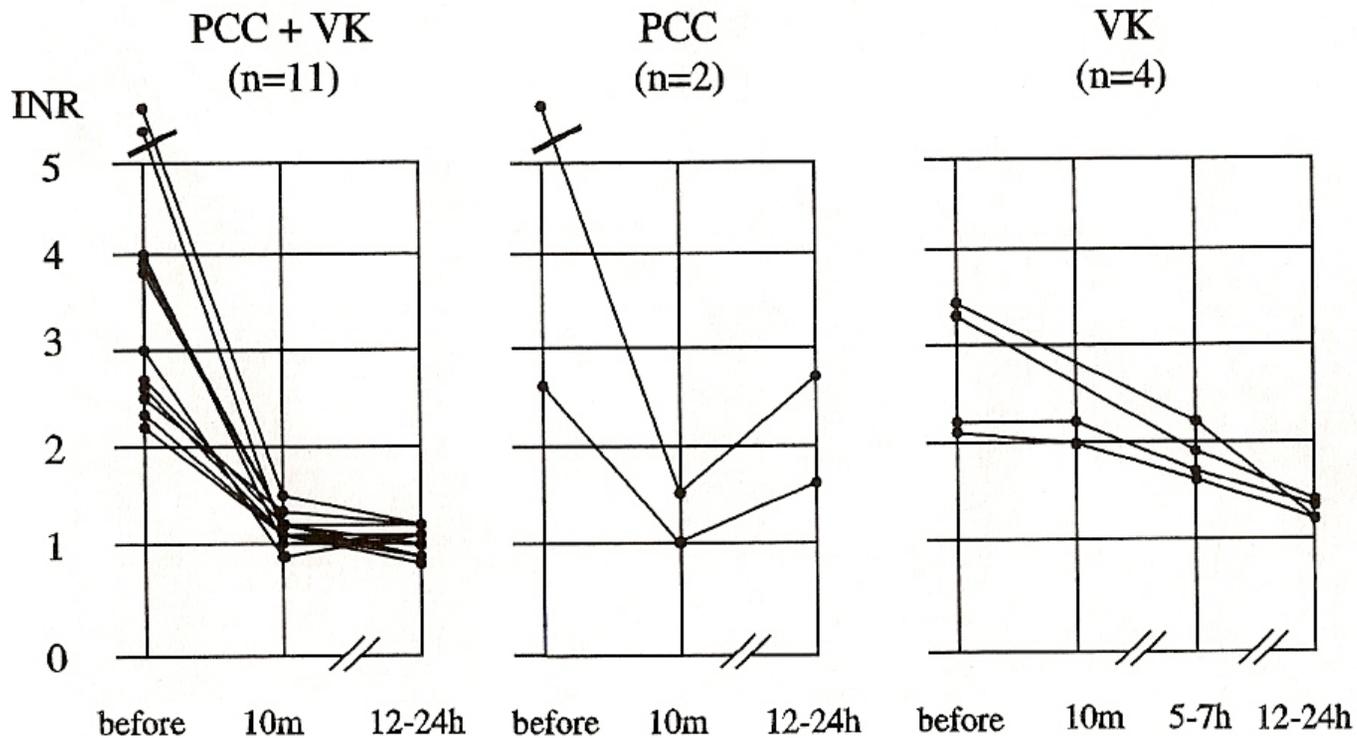


Fig. 1. INR values before and after PCC administration according to combination of PCC and vitamin K. VK: vitamin K, m: minutes, h: hours.

Thromb Haemost 2003; 108: 25-30

Puede aumentar el INR en 12-24 horas

Produce CID en hemofílicos, que precisan dosis repetidas

Corrección del INR con complejo protrombínico

58 pacientes - Hemorragia grave o cirugía

25-50 U/ kg dosis única + 5 mg de vitamina K + plasma (50%)

	INR	INR	INR	Trombosis	Muerte o
	Antes	1 hora	24 horas		Residencia
H intracraneal (N=22)	3,5	1,3	1,4	0	10
H digestiva (N=11)	2,9	1,5	1,6	2 (IM, TVP)	

INR < 2 : 97%

INR < 1,5 : 76%

36 altas , 10 con ACO, 4 trombosis (2 NQIM, 1 TVP, 1 trombosis vía venosa)

rFVIIa

Recombinante

No patógenos

15-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrado en 3-5 minutos

Corrige el déficit de FVII inmediatamente. No modifica II, IX ó X

Efecto “By-pass” al generar trombina

Mas caro

rFVIIa

13 pacientes ACO

INR > 10 (5 casos), hemorragia mayor (4 casos) o cirugía urgente (4 casos).

	Antes	Después
Mediana	8,25	2,37
Media	8,97 ±5	3,01±1,82

Las hemorragias cesaron inmediatamente.

rFVIIa

HIC y ACO: Tiempo hasta corrección de INR < 1,3

Retrospectivo

Tiempo hasta decisión : 5,1 horas

Vitamina K + plasma + FVIIa = 8,8 horas (plasma 1,2 litros)

Vitamina K + plasma = 32,2 horas (plasma 2 litros)

4 veces menos tiempo y la mitad de plasma (p = 0,02)

rFVIIa

HIC no anticoagulada:

	progresión	↓ volumen	muerte o secuelas	muerte 90 días
Placebo	29 %		69 %	29 %
40 µg/kg	16 %	3,3 ml	55 %	18 %
80 µg/kg	14 %	4,5 ml	49 %	
160 µg/kg	11 %	5,8 ml	54 %	

IAM o ACVA isquémico 7% vs. 2% (NS)

N Engl J Med 2005; 352:777-785

- Estudios no randomizados y abiertos
- Series y tratamientos sesgadas
- El tiempo hasta normalización de INR es una variable subrogada de evolución
- Corregir el INR no implica necesariamente la normalización de la coagulación