

Manejo hemostático complejo en paciente con hemofilia adquirida

O. Benítez Hidalgo^{1,2}, M.F. Martínez García^{1,2}, J.C. Juárez Giménez³, M. Suito Alcántara^{1,2}, M. Gironella Mesa^{1,2}, F. Bosch Albareda^{1,2}

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Experimental Hematology. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Vall d'Hebron. Barcelona Hospital Campus. Barcelona. ²Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La hemofilia A adquirida (AHA) es una entidad clínica rara, de origen autoinmune, mediada por autoanticuerpos circulantes que inhiben la actividad del factor VIII (FVIII). Las manifestaciones hemorrágicas aparecen de forma aguda en pacientes sin historia previa de hemorragia.

El tratamiento hemostático en la actualidad está basado en el uso de agentes *bypass* de tipo factor VII activado recombinante o concentrados de complejo protrombínico activado, que han demostrado altas tasas de eficacia en las series y registros publicados. Gracias a la disponibilidad de estos agentes, la mortalidad precoz de esta entidad ha disminuido en los últimos años.

En pacientes con hemorragias resistentes al tratamiento hemostático se tendrán que descartar otras causas que justifiquen la clínica. Así, se presenta un caso clínico de un paciente diagnosticado de AHA cuyo cuadro hemorrágico se trató con agentes *bypass*, a los que respondió adecuadamente tras la corrección de sus niveles de fibrinógeno y factor XIII mediante la administración de los correspondientes hemoderivados.

Palabras clave: Hemofilia A adquirida, factor VII activado recombinante, complejo protrombínico activado, factor XIII.

ABSTRACT

Complex haemostatic management in a patient with acquired haemophilia

Acquired haemophilia A (AHA) is a rare clinical disease of autoimmune origin brought about by circulating autoantibodies that inhibit FVIII activity. Acute-onset haemorrhagic manifestations present in patients with no previous history of haemorrhage.

Haemostatic treatment is currently based on the use of recombinant activated factor VII bypass agents (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrates (CCPa), which have been demonstrated to have high efficacy rates in published trials and registries. Thanks to the availability of these agents, early mortality due to this disease has decreased in recent years.

In patients with refractory bleeding requiring haemostatic treatment, other causes that can explain the clinical picture must first be ruled out. As such, we are presenting a clinical case of a male patient diagnosed with AHA, whose haemorrhagic condition was treated using bypass agents, and who responded well following correction of his fibrinogen and factor XIII levels by administering the corresponding blood products.

Keywords: Acquired haemophilia A, recombinant activated factor VII, activated prothrombin complex concentrate, factor XIII.

Introducción

La hemofilia A adquirida (AHA) es una entidad de origen autoinmune, mediada por autoanticuerpos circulantes, habitualmente policlonales, de subclase IgG4, que inhiben la actividad del factor VIII (FVIII) de la

coagulación^{1,2}. Estos autoanticuerpos realizan su acción inhibitoria impidiendo la unión del FVIII a otros factores de la coagulación, FvW, proteína C activada y fosfolípidos de membrana³. Esta patología está considerada como una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 1-3 casos/millón de habitantes/año³.

La edad de aparición tiene una distribución bifásica: existe un pico de incidencia en mujeres jóvenes de entre 20 y 30 años en el periodo posparto o en presencia

Correspondencia:

O. Benítez Hidalgo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: obenitez@vhebron.net

de colagenopatías, y otro pico en pacientes de entre 68 y 80 años, sin diferencia de sexos⁴.

En la mitad de los casos no existen una enfermedad asociada ni una causa atribuible, por lo que se consideran idiopáticos⁴.

Las manifestaciones hemorrágicas aparecen de forma aguda, espontánea o traumática, en pacientes sin historia hemorrágica previa, ocasionando sangrados de predominio mucocutáneo⁵. En ocasiones pueden generar cuadros hemorrágicos severos e incluso fatales.

El tratamiento consiste, en primer lugar, en detener la hemorragia, y posteriormente en inhibir la síntesis del anticuerpo y controlar el trastorno de base, si existe. Para erradicar el anticuerpo se utilizan inmunosupresores, entre los cuales los más empleados son los corticoides, ciclofosfamida y rituximab⁶. En cuanto al tratamiento hemostático, tradicionalmente se administran agentes *bypass* de tipo factor VII activado recombinante (rFVIIa, eptacog alfa activado) y concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa), por vía intravenosa, o FVIII porcino recombinante. Este último no está disponible en nuestro país por el momento⁴.

Los niveles de FVIII y/o el título de inhibidor no se relacionan con el número ni con la gravedad de las hemorragias⁷. La estimación de la intensidad y la duración del tratamiento hemostático dependerán de su localización y cuantía, así como de las comorbilidades del paciente³. La mayoría de los pacientes con AHA tienen una edad avanzada y presentan numerosos factores de riesgo cardiovascular asociados, por lo que hay que estar alerta ante las posibles complicaciones trombóticas que se deriven del uso del tratamiento hemostático.

Las dosis estándar de rFVIIa son de 90 µg/kg/2 h hasta el control del sangrado, a partir de lo cual se incrementarán los intervalos de administración para prevenir recurrencias, hasta lograr su suspensión. El uso de megadosis de 270 µg/kg debe valorarse cuidadosamente sobre la base del riesgo tromboembólico y cardiovascular del paciente⁸.

Las dosis de CCPa son de 50-100 U/kg/8-12 h, con un máximo de 200 U/kg/día hasta el control del sangrado, reduciendo el número de dosis en el mismo sentido que se ha indicado en el uso del rFVIIa⁹.

En la publicación del proyecto European Acquired Hemophilia Registry (EACH2)⁷, tras el análisis de la respuesta al tratamiento hemostático, la eficacia de los agentes *bypass* es del 93%. No se han encontrado diferencias entre rFVIIa y CCPa en las dosis estándar (*odds ratio* [OR]= 1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,24-4,18)⁷.

Cabe destacar que la disponibilidad de estos agentes hemostáticos eficaces en el tratamiento ha favorecido la disminución de la mortalidad precoz por esta entidad, relacionada habitualmente con las causas hemorrágicas¹⁰. Aun así, la morbimortalidad de la AHA continúa siendo uno de los mayores problemas en esta patología, que oscila entre el 9 y el 33% según los diferentes estudios.

Descripción del caso

Varón de 76 años de edad que presenta como antecedentes médicos de interés hipertensión arterial esencial en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueo AV de tercer grado, por el que es portador de marcapasos VVIR.

En octubre de 2020, el paciente fue trasladado a nuestro centro debido a un hematoma del ileopsoas izquierdo y sospecha de AHA, que se confirmó al ingreso (FVIII <1 UI/mL; anti-FVIII 9,3 BU/mL). Se inició tratamiento hemostático con CCPa a 50 U/kg/8 h, junto con tratamiento erradicador del inhibidor del FVIII (metilprednisolona 250 mg en bolos intravenosos cada 24 horas durante 3 días, y posteriormente prednisona 40 mg/día por vía oral asociada a tacrolímús por vía oral 5 mg/12 h).

Como parte del estudio de extensión, se realizó una endoscopia digestiva con toma de biopsia de pólipo en el colon. A las 24 horas tras la polipectomía, el paciente comenzó un sangrado digestivo bajo con repercusión hemodinámica, que precisó una transfusión de hemoderivados. En este contexto, se intensificó la pauta de tratamiento hemostático con CCPa a 50 U/kg/6 h y el paciente fue revalorado con una nueva prueba de imagen, que no identificó un punto de sangrado susceptible de embolización.

A pesar de intensificar el tratamiento con CCPa, no se logró la respuesta hemostática, por lo que se decidió suspenderlo e iniciar tratamiento con rFVIIa a dosis de

90 µg/kg/2 h durante 3 dosis, y posteriormente de 90 µg/kg/4 h. La monitorización del tratamiento se realizó clínicamente como es habitual (signos y síntomas de hemorragia, con vigilancia de signos de trombosis) y con control analítico de los niveles diarios de hemoglobina/hematocrito.

Pese a ello, el paciente continuó presentando hemorragia resistente al tratamiento y se decidió realizar terapia secuencial, CCPa y rFVIIa alternante, vigilando estrechamente los signos y síntomas de trombosis. Se establecieron medidas mecánicas de tromboprolifaxis. Además, se amplió el estudio de la hemostasia para el cribado de la coagulopatía de consumo. Así, se constató un nivel de FXIII de 18 UI/dL y de fibrinógeno von Clauss de 1,24 g/L. A partir de estos datos se indicaron concentrados de FXIII plasmático intravenoso a dosis de 10 UI/kg para mantener unos niveles de FXIII superiores a 30 UI/dL, y de fibrinógeno para mantener unos niveles superiores a 1,5 g/L.

Desde ese momento, el paciente presentó una mejoría clínica desde el punto de vista hemorrágico, que permitió incrementar los intervalos de administración hasta la suspensión tanto de CCPa como de rFVIIa. No tuvo recurrencias de eventos hemorrágicos tras la suspensión del tratamiento hemostático ni tampoco presentó ningún evento tromboembólico.

Discusión

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de AHA con un manejo complejo de la clínica hemorrágica, que requiere pautas de tratamiento hemostático intensivas. Así, se justifica la necesidad de evaluar los niveles de FXIII y su reemplazo en caso de deficiencia en pacientes con hemorragia refractaria a pesar de la terapia hemostática habitual.

Hay que destacar que el consumo de FXIII en el contexto de AHA solo se ha notificado en algunos casos de pacientes con sangrados de difícil control, lo que justifica el valor de su reemplazo en éstos. Aunque el nivel de FVIII y/o el título de inhibidor no se relacionan con el número ni con la gravedad de las hemorragias, en estos casos comunicados en la literatura se observa que unos niveles más bajos de FXIII cualitativamente se correlacionan con una mayor gravedad de la hemorragia¹¹.

La detección de la deficiencia de FXIII puede resultar un desafío, puesto que no altera las pruebas de coagulación básicas (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y tiempo de trombina).

Al igual que en el caso expuesto, en los pocos casos descritos en la bibliografía de consumo de FXIII en el contexto de una AHA no se han observado eventos tromboembólicos en relación con la administración de concentrados de FXIII.

Los agentes *bypass* son fármacos seguros con un escaso número de eventos adversos comunicados, aunque su uso implica cierto riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas, que puede verse incrementado por las características del paciente. Los datos procedentes del estudio EACH2 fijan una incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con AHA del 2,9% en sujetos tratados con rFVIIa y del 4,8% en tratados con CCPa (sin diferencias significativas)⁷.

En cuanto a la terapia secuencial, se han publicado casos en la bibliografía en pacientes con AHA y sangrado vital no controlado¹². Las dosis utilizadas son dispares y los intervalos entre agentes oscilan entre 6 y 12 horas, pero con respuesta en todos los casos y sin comunicación de eventos tromboembólicos asociados.

En cuanto al seguimiento y la monitorización del tratamiento hemostático en estos pacientes, en la actualidad no existe ninguna técnica de laboratorio validada para medir la eficacia del agente y las dosis que se deben utilizar. Son numerosos los trabajos que intentan establecer una correspondencia entre los valores obtenidos de la tromboelastografía *in vitro* y la respuesta *in vivo* de pacientes tratados con agentes *bypass*, sin datos concluyentes hasta el momento¹².

Como conclusión, se presenta un caso de AHA asociada a una deficiencia del FXIII secundaria a su consumo. A pesar de los pocos artículos en la literatura sobre este tipo de casos, debe considerarse la deficiencia de FXIII en el contexto de una AHA y hemorragia resistente a las pautas de tratamiento hemostático. Es necesaria más evidencia en esta área de conocimiento para comprender el mecanismo, la prevalencia y las implicaciones clínicas de este fenómeno. ■

Bibliografía

1. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 803-811.
2. Lindgren A, Wadenvik H, Tengborn L. Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2002; 8: 644-648.
3. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernando-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003; 121: 21-35.
4. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017; 22(9): 514-520.
5. Franchini M, Gandini G, Di Paollantino T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005; 80: 55-63.
6. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Acquired haemophilia: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(7): 314-322.
7. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012; 120: 39-46.
8. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008; 112(2): 250-255.
9. Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. Haemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am J Med Sci.* 1940; 199: 318-327.
10. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015; 21(2): 162-170.
11. Abdulrehman J, Houston BL, Chaudhry H, Rivard GE, Teitel JM, Sholzberg M, et al. Acquired haemophilia A and concomitant factor XIII consumption. *Haemophilia.* 2019; 25(3): e180-e183.
12. Dunkley SM, Yang K. The use of combination FEIBA and rFVIIa bypassing therapy, with TEG profiling, in uncontrollable bleeding associated with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2009; 15: 828-830.

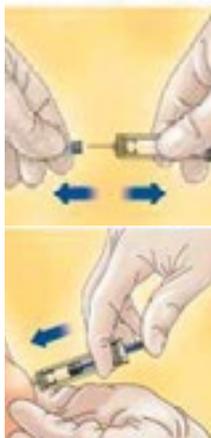
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. Adultos. Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. **Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:** El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. **Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:** La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. **Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:** En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. **Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:** En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - Para dosis diarias de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. - Para dosis diarias de bemiparina 3.500 UI: • En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. • En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. **Insuficiencia hepática.** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. **Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. - Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. - Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso. - Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pliegue de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°. - Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. - Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Cuando se administran dosis de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina (Ver secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3.500 UI, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario un ajuste de la dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o sintoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la

aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios de interacciones de bemparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemparina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemparina en la leche materna. La absorción oral de bemparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes ($\geq 1/10$). - Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). - Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). - Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepato biliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis. El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de trombolastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. **Absorción.** Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemparina, alcanzando valores de $0,34 \pm (0,08)$ y $0,45 \pm (0,07)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemparina, alcanzando valores de $0,54 \pm (0,06)$, $1,22 \pm (0,27)$, $1,42 \pm (0,19)$ y $2,03 \pm (0,25)$ UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de $0,01$ UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. **Eliminación.** Bemparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (≥ 65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil farmacocinético de bemparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones de empleo) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 80 ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre $0,35$ y $0,60$ UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de $0,81$ UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de $0,60$ UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax = $0,42$ UI anti-Xa/ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre $0,89$ y $1,22$ UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a $2,09$ UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de $1,60$ UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media ($0,91$ UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuibles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30° C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorbutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 2.500 UI. Nº de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI. Nº de registro: 61.907. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16 de abril de 1998. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 93,09 € (IVA). HIBOR 3.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 5.000 UI anti -Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti -Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti -Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti -Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. Adultos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. **Población pediátrica.** HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal: 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - **Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min):** no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. - **Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min):** la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. **Insuficiencia hepática.** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. **Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea:** Debe seguir estos pasos:



- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. - Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. - Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso. - Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pliegue de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°. - Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. - Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hipotensión, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hipotensión parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia. La administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad tromboembólica. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.