



# CUADERNO DE TRABAJO

**Estimado asistente:**

**Gracias por unirte a SOMETH y al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en esta actividad académica.**

**A continuación te presentamos el material de las exposiciones a fin de que puedas hacer tus propias anotaciones y te quedes con los mensajes más relevantes de cada participación.**

**¡BIENVENIDO!**

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Hemofilia

- Enfermedad hemorrágica hereditaria común
- Defecto funcional del factor VIII o factor IX
- Hemofilia A 85%
- Hemofilia B 15%
- Autosómico ligado a X – de novo




---

---

---

---

---

---

---

---

- Mutaciones/Reducción o ausencia absoluta de la actividad del FVIII/IX 1
- Niveles basales de FVIII/IX
- Aproximadamente 50-60% de los pacientes con hemofilia tienen la forma **severa**. 2




---

---

---

---

---

---

---

---

### Cuadro Clínico

- RN**
- Lactantes**
- Preescolares-escolares**

- Sangrado por muñón umbilical, cefalohematoma, post-quirúrgico, SNC.
- Hematomas, erupción dental, vacunas, zonas de trauma.
- Hemartrosis, hematomas, hematuria, mucosas, GI, SNC.




---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Terapia de Reemplazo




---

---

---

---

---

---

---

---

### Profilaxis

- Infusión periódica de concentrados de factor
- Evitar hemorragias
- A partir de la observación de las personas con hemofilia leve o moderada rara vez presentan hemorragias espontáneas
- Los pacientes que reciben profilaxis tienen **menos** hemorragias y articulaciones **más saludables**.




---

---

---

---

---

---

---

---

### Profilaxis

- No ayudará a reparar articulaciones que ya están lesionadas.
- Disminuirá la frecuencia de las hemorragias y puede reducir el avance de la enfermedad articular mejorando la calidad de vida.

Es actualmente el objetivo del tratamiento para las personas con hemofilia grave

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Protocolos de Profilaxis

• **Modelo Sueco (Dosis altas) Helsinki**

1. FVIII: 25-30 U/Kg 3 veces por semana
2. FIX: 25-40 U/Kg 2 veces por semana

• **Modelo Holandés (Dosis intermedias) Utrecht**

1. FVIII: 15-25 U/Kg 2-3 veces por semana
2. FIX: 30-50 U/Kg 1-2 veces por semana

• **Modelo Canadiense (Dosis escalonadas)**

- FVIII: 1/ 50 U/Kg / semana  
 2/ 30 U/Kg / 2 x semana  
 3/ 25 U/Kg / 3 x semana

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nuevos protocolos

- Diseño personalizado
- Edad
- Patrón hemorrágico
- Salud articular
- Grado y momento de la actividad física que practica
- Niveles de factor de coagulación
- Capacidad para adherirse al protocolo.
- Flexibles en tiempo.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Implicaciones/Limitaciones Profilaxis

- Los **costos** de la profilaxis son **altos**.
- Incluye un acceso venoso recurrente.
- Puede requerir un **CVC** (riesgo de infección y trombosis).
- Adherencia a infusiones frecuentes.
- Interferencia con la dinámica familiar y actividades normales.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Barreras y desafíos

- La principal barrera para la profilaxis a largo plazo es el **costo** del tratamiento.
- **Acceso venoso** : La profilaxis requiere inyecciones frecuentes y puede resultar difícil encontrar venas adecuadas en niños con hemofilia muy pequeños.




---

---

---

---

---

---

---

---

### Adherencia

- La adherencia de los protocolos de profilaxis es indispensable para su éxito.
- **Dividir o saltarse una dosis** puede provocar que los niveles de factor de coagulación disminuyan por debajo de dicho objetivo, lo que aumenta el riesgo de hemorragias.

Measures of adherence	Reasons for adherence
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belief in need for treatment</li> <li>• Good relationship with healthcare provider</li> <li>• Perception of hemophilia consequences</li> <li>• Incorporation of prophylaxis into daily routine</li> <li>• Ability to tailor dosing around lifestyle and physical activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advers, sidepart or fluctuating symptoms</li> <li>• Poor venous access</li> <li>• Inconvenience of life</li> <li>• Lack of insurance</li> <li>• No perceived benefit</li> <li>• Additional factors for adherence:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Adolescent behavior</li> <li>— Forgetfulness</li> <li>— Social/family stressors</li> <li>— Transition to adulthood</li> </ul> </li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

### ¿La profilaxis pone a los pacientes en riesgo de desarrollo de inhibidores?

Los niños que reciben profilaxis tienen un riesgo menor de desarrollo de inhibidores vs los niños están a demanda.




---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Tomando la decisión

¿Debe el paciente recibir profilaxis o terapia a demanda?

¿Debe la profilaxis iniciarse a muy temprana edad (antes de que aparezcan los episodios de sangrado) o diferir hasta cierto tiempo?

¿La profilaxis debe ser continua o intermitente?

How to Manage Hemophilia: Diagnosis, Treatment and Complications. A Practical Approach. Haemorrhagic Disorders. 2012. 100-109. 10.1093/acprof:oso/9780199587911/chapter-10/10.1093/acprof:oso/9780199587911/chapter-10.1093

---

---

---

---

---

---

---

---

¿Cuál es el mejor producto de reemplazo para el paciente (Derivado plasmático, recombinante o larga duración)?

¿El paciente requiere un cvc?

¿Se puede discontinuar la profilaxis?

How to Manage Hemophilia: Diagnosis, Treatment and Complications. A Practical Approach. Haemorrhagic Disorders. 2012. 100-109. 10.1093/acprof:oso/9780199587911/chapter-10/10.1093/acprof:oso/9780199587911/chapter-10.1093

---

---

---

---

---

---

---

---

### Factores a considerar

- Fenotipo hemorrágico: Edad del primer sangrado articular, mutación, rasgos protrombóticos coexistentes, determinantes ambientales etc.
- Edad de inicio de la profilaxis
- Dosis y frecuencia
- Niveles valle
- PK de FVIII

Calculating prothrombin time of Factor VIII. Review of Hematology. 6.2.2019

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Hemorragia Intra-terapéutica




---

---

---

---

---

---

---

---

### Factores de Riesgo para Hemorragia Tratar al paciente en lugar de los resultados de laboratorio




---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic dosing regimen	Dose	Dosing frequency	Dosing adjustments
Swedish (Malmö) high-dose protocol (24, 50, 57)	25–40 IU/kg	3 times weekly or every other day	Dosing adjusted to maintain FVIII levels > 1%
Ulrich (intermediate-dose) protocol (2, 57)	15–30 IU/kg	2 or 3 times weekly	Dosing adjusted based on patient's bleeding pattern
Canadian dose-escalation protocol (27)	50 IU/kg	Once weekly	Escalate to 30 IU/kg twice weekly or 25 IU/kg on alternate days based on patient's bleeding frequency

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Mejor esquema




---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmacocinética (PK)

Objetivo :Dosis guiada por farmacocinética para individualizar la profilaxis por medio de mantener niveles hemostáticos de FVIII/FIX adecuados

Optimizando dosis e intervalos de reemplazo de factor

Dosis :correcta y frecuencia para cada paciente con el objetivo de prevenir o reducir hemorragias intra-tratamiento

---

---

---

---

---

---

---

---

### Profilaxis ajustada en base a PK

- Objetivo de nivel valle : 1-5%
- Basado en la historia de sangrado y nivel de actividad del paciente.
- Niveles valle monitorizados periódicamente
- Ajuste de dosis en base a los resultados de laboratorio
- Opción más costo-efectiva de utilización de producto.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### ¿Régimen Ideal?

#### Principios Generales

- Debe iniciarse a edades tempranas
- Infusiones frecuentes tienden a proteger más
- Niveles pico y valle son importantes para optimizar la prevención de sangrados espontáneos y traumáticos
- Generalmente es más eficiente cuando se aplica en las mañanas
- Las necesidades de la profilaxis pueden cambiar con el

---

---

---

---

---

---

---

---

### Beneficios de la Profilaxis

#### Beneficios

- ✓ Menos frecuencia de hemorragias
- ✓ Reduce el riesgo de artropatía
- ✓ Mejora la Calidad de vida
- ✓ Menos visitas hospitalarias
- ✓ Costo-Efectiva
- ✓ Mayor actividad física
- ✓ Mayor productividad

#### Barreras

- ⊖ Percepción de eficacia porque no existen síntomas o son muy poco frecuente
- ⊖ Costo

Blood Transfus 2012; 10: 165-8  
 Hemophilia 2007; 13 (suppl 2):16-22, 21. Pediatrics 2001; 108: v105

---

---

---

---

---

---

---

---

### Monitoreo de resultados

Las personas con hemofilia que reciben profilaxis deberían someterse a un monitoreo periódico a fin de asegurar que se cumplan los objetivos de la terapia, así como para realizar cualquier ajuste necesario al plan de tratamiento,




---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### ¿Cuándo suspenderla?




---

---

---

---

---

---

---

---

### Reduciendo la carga de la enfermedad ¿Cuál es el objetivo del tratamiento en hemofilia?

- En países en vías de desarrollo: **ser capaces de tratar hemorragias.**
- En países desarrollados: **Prevenir hemorragias.**
- ¿El objetivo es tener pacientes con articulaciones intactas?
- ¿Cuál es el costo de mantenerlas?
- ¿Mejorar la calidad de vida de los PCH?

---

---

---

---

---

---

---

---

### El seguimiento de los pacientes con hemofilia se ha vuelto mas complejo debido a:

- La introducción de nuevas opciones terapéuticas
- La presencia de co-morbilidades relacionadas a la hemofilia o envejecimiento
- El surgimiento de nuevas herramientas de evaluación las consecuencias médicas y sociales de la hemofilia.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deficiencias de los factores VIII y IX, aspectos clínicos y de diagnóstico relevantes.

### Calidad de Vida

Ha sido incluida como un marcador de efectividad de tratamiento en guías clínicas.



---

---

---

---

---

---

---

### Productividad y persistencia de buena salud

-  Discapacidad
-  Mantenimiento de salud articular
-  Desarrollo integral del paciente
-  Detección de empleos por parte de POI
-  Personas económicamente activas

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de reemplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### ¿Qué es un inhibidor?

- IgG
- Se une al FVIII o FIX e impide su función hemostática
- Resulta en una falta parcial o completa de la eficacia de la terapia de reemplazo
- Tratamientos costosos con incremento en la mortalidad

---

---

---

---

---

---

---

---

Complicaciones más importantes en hemofilia.

Incremento en la morbi-mortalidad, sangrados severos y discapacidad.

Impacto importante en la calidad de vida y costos de salud

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prevalencia

Hemofilia A severa  
20 - 36%

Hemofilia B severa  
3 - 5%

Riesgo bimodal máxima  $\rightleftarrows$  1-2 años  
6ta década

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

¿Quién está en riesgo de desarrollar un inhibidor?




---

---

---

---

---

---

---

---

### Clasificación

Baja Respuesta = inhibidor persistentemente < 5UB.

Algunos inhibidores pueden ser transitorios, desaparecer en 6 meses, independientemente de que reciban FVIII.

Algunos de bajo título se pueden incrementar hasta un alto título después de 3 a 5 días de la exposición. (respuesta anamnésica).

---

---

---

---

---

---

---

---

### Genética

- Historia Familiar
- Mutación FVIII
  - Grandes deleciones (>200 BP) 38%
  - Mutaciones sin sentido 36%
  - Inversiones : 20%
  - Deleciones pequeñas (<86 BP) 14%
  - Sentido equivocado 7%
  - Inserciones 7%

Journal Club: S. Castellanos, M. Pérez et al. "The impact of genetic and immunologic features on inhibitor development in patients with hemophilia A." Blood. 2019; 133(12):2611-2618. doi:10.1182/blood-2018-11-868888. PMID: 31111111. URL: https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-868888

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de reemplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Factores de riesgo para desarrollar inhibidores en hemofilia severa



Wappas, M. J. (2022). Factores de riesgo para desarrollar inhibidores en hemofilia severa. *Trombosis* 2022;13(1):1-10.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Factores de riesgo para desarrollar inhibidores en hemofilia severa

- a) Genes relacionados a la respuesta inmune (HLA) y proteínas (citocinas) sin encontrar fuerte evidencia para relacionarlos con el desarrollo de inhibidores.
- b) Factor de riesgo modificable más importante: Tipo de producto (FVIII)
- c) Productos derivados de plasma con FvW: menor incidencia de desarrollo de inhibidores vs recombinantes en PUPs en las primeras 50 DE.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Origen y tipo de producto




---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de reemplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### ¿Cuándo sospechar de un inhibidor ?

- En pacientes en profilaxis presenta sangrado **repentino** o no se tiene una resolución **esperada**.
- Sangrados que tienen **mayor dificultad** en alcanzar la hemostasia.

---

---

---

---

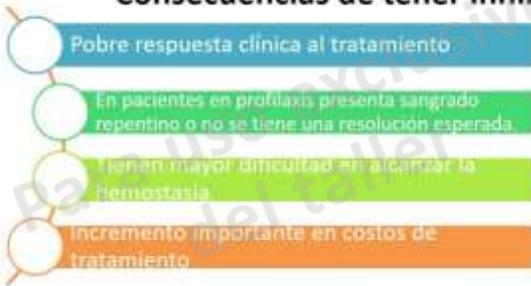
---

---

---

---

### Consecuencias de tener inhibidores




---

---

---

---

---

---

---

---

### Tratamiento

- Centros de tratamiento integral
  - Sangrado activo
  - 3 componentes a tratar
  - Profilaxis

- Inducción a la tolerancia inmune

**Bajo título**

El paciente responde a FVIII con una actividad residual entre 0-100.

**Alto título**

El paciente responde al tratamiento de primera intención en cualquier momento con hemostasia a la administración de FVIII.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de reemplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Agentes Puente



Ambos contienen factores de coagulación activados.  
Son efectivos en la hemostasia en hemofilia.

---

---

---

---

---

---

---

---

### RETOS PARA LOS NUEVOS TRATAMIENTOS




---

---

---

---

---

---

---

---

Tabla 1. Nuevos fármacos para el tratamiento de la hemofilia A en ensayos clínicos en humanos

Drug	Target (mechanism)	Mechanism	Drug class	Phase of clinical development	Route of administration	Final results
Emicizumab	Factor VIIIa (B2B6)	FVIII inhibitor	Factor VIIIa inhibitor	Phase 3 completed	Intravenous (IV)	Approved (2017) for the treatment of hemophilia A. It is a B2B6 monoclonal antibody that inhibits the FVIIIa cofactor activity.
Emicizumab (A2022)	Factor VIIIa (B2B6)	FVIII inhibitor	Factor VIIIa inhibitor	Phase 1	Intravenous (IV)	Phase 1 results showed that the drug is safe and effective in the treatment of hemophilia A. It is a B2B6 monoclonal antibody that inhibits the FVIIIa cofactor activity.
Emicizumab (A2022)	Factor VIIIa (B2B6)	FVIII inhibitor	Factor VIIIa inhibitor	Phase 1	Intravenous (IV)	Phase 1 results showed that the drug is safe and effective in the treatment of hemophilia A. It is a B2B6 monoclonal antibody that inhibits the FVIIIa cofactor activity.
Emicizumab (A2022)	Factor VIIIa (B2B6)	FVIII inhibitor	Factor VIIIa inhibitor	Phase 1	Intravenous (IV)	Phase 1 results showed that the drug is safe and effective in the treatment of hemophilia A. It is a B2B6 monoclonal antibody that inhibits the FVIIIa cofactor activity.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y fVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Concizumab

- mAb2021
- Anticuerpo monoclonal en contra del inhibidor del factor tisular (TFPI)
- Incrementa la actividad de
- SC o IV.
- Fase III
- Hemofilia A y B c/s inhibi




---

---

---

---

---

---

---

---

### Fitusiran

- IRNA
- Blanco de mRNA de Antitrombina (suprime sx de AT)
- Hemofilia A y B
- SC C/ 1-4 semanas
- Fase III




---

---

---

---

---

---

---

---

Existe la necesidad de agentes terapéuticos con alta eficacia que miten los altos relacionados con el remplazo con productos de FVIII.

Emicizumab

Fitusiran, agente novedoso disponible para la prevención de hemorragias en HA que provee una administración subcutánea y menos frecuencia.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Terapia Subcutánea




---

---

---

---

---

---

---

---

### Emicizumab

AC monoclonal bispecific

Imita función del FVIII

Profilaxis Sc

7,14,28 días

EMVIN

Emicizumab for hemophilia A without inhibitors

Carolina Cohen, Rebecca Kozel-Stern, Mark Eric Marmor, MD (Creative Commons)

Department of Hematology and Blood Chemistry, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; Division of Hematology, University of Michigan, Southfield, Michigan, MI; University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

---

---

---

---

---

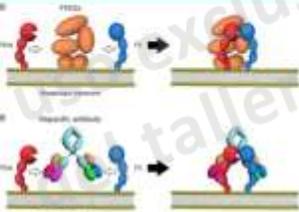
---

---

---

### Emicizumab

Specific antibody that could be used to replace the function of activated factor VIII (FVIIIa)




---

---

---

---

---

---

---

---



## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Inducción a la Tolerancia Inmune

- Primera opción de tratamiento en PC1 altos respondedores y pacientes bajos respondedores que no responden a dosis altas de FVIII/ FIX.
- Tasa de éxito
  - HA : 80 %
  - HB : 30%

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inmunotolerancia (ITI)

- Tratamiento a largo plazo
- Objetivo: eliminar el inhibidor
- Dosis repetitivas de FVIII con o sin terapia inmunosupresora.
- Para "resetear" o "tolerar" el sistema inmunológico del paciente y reducir la producción de anticuerpos.
- Debe ser fuertemente considerado.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Quien debe recibir ITI

- Todos los pacientes con diagnóstico de inhibidor reciente
- 250U o más repetidas ocasiones con al menos 2 semanas entre una y otra
- Adultos con inhibidor que no han recibido ITI
- En pacientes con diagnóstico reciente y >10 UI inhibidor utilizar puente genético

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### Factores Pronóstico

#### Criterios de buen pronóstico

- Niños pequeños
- Título de inhibidor < 10 UB
- Título histórico < 200 UB
- < 5 años de evolución con el inhibidor
- Mutación de bajo riesgo (FB)
- Título máximo < 100 UB durante la ITI

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Protocolos de ITI

- Variedad de protocolos con rangos de dosis muy variable.
- Con o sin terapia inmunosupresora
- Con el uso de agentes puente
  
- Si el acceso venoso no es un problema usar dosis altas (>100 UI/kg/día)
- Producto que se estaba usando cuando se desarrolló el inhibidor
- Si no responde cambiar a FVIII con FwW intacto
- Uso de inmunosupresores (Rituximab) para pacientes que no responden con FwW.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones

- La erradicación de inhibidores sigue siendo una prioridad.
- Todos los pacientes con inhibidores se les debe ofrecer al menos un intento de ITI.
- Para aquellos pacientes en los que se deba retrasar o no puedan recibir la ITI, Emicizumab es una buena opción de tratamiento.
- La dosis de ITI debe seleccionarse en base a su grupo de riesgo.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de remplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### WAPPS-HEMO

La utilización del modelo de farmacocinética poblacional utiliza los datos del factor VIII o del factor IX de un gran grupo de pacientes para estimar los valores farmacocinéticos de un paciente individual utilizando datos obtenidos del muestreo limitado de fármacos.

La aplicación de la farmacocinética poblacional en la hemofilia reduce la necesidad de tomas de numerosas muestras en tiempos específicos.

Aumenta en gran medida la viabilidad de la dosificación farmacocinética para los concentrados de factor de coagulación.

---

---

---

---

---

---

---

---

Se ha demostrado que el uso de solo unas pocas muestras de nivel de FVIII post-infusión es adecuado para la determinación del perfil de farmacocinética de un paciente.

La adopción de este método está actualmente limitada en algunos países en vías de desarrollo por la falta de acceso del profesional los datos farmacocinéticos de la población.

---

---

---

---

---

---

---

---

Actualmente existen métodos simples para calcular la dosificación basado en tales datos, ya que se han desarrollado "calculadoras farmacocinéticas" fáciles de usar y accesibles a través de medios electrónicos

---

---

---

---

---

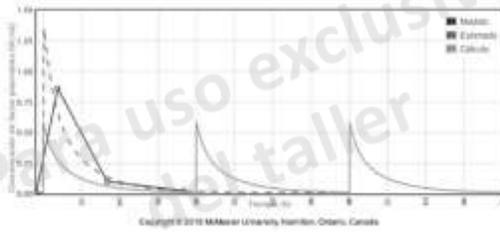
---

---

---

## Inmunotolerancia, uso de emicizumab y FVIII, nuevas moléculas de reemplazo. Aspectos clínicos. Aplicación Wapps.

### WAPPS-HEMO



---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones

- Las nuevas aplicaciones electrónicas para la determinación de la pK nos han brindado la oportunidad de poder personalizar el tratamiento sin necesidad de hacer tantas tomas.
- Las herramientas se encuentran al alcance de toda la población por medio de una solicitud.

---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte I.

### Sospecha Clínica...

- Enfermedad hemorrágica más común en el mundo
- Historia clínica personal y familiar de HEMORRAGIA
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Asesoría y evaluación por el médico tratante




---

---

---

---

---

---

---

---

### Evaluación Hematológica

**Características del sangrado en EVW**  
Equimosis, epistaxis, cirugías de difícil cicatrización, sangrado trans y postop. Prolongado  
BAT O BAT P = > 6 o > 4 puntos  
Pictograma sangrado TV = > 100  
Escala epistaxis = 7-10 puntos

Exámenes básicos BR, TP, TTP  
Evaluación bioquímica extensa

Tratamiento

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte I.

- Causas comunes de sangrado
- Sistémico o Local
- Tipo de sangrado
- Edad y género
- Historia Familiar
- Historia Personal
- Exploración física
- Laboratorio

**Paciente Pediátrico con sangrado**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Característica del sangrado en Pediatría

Características clínicas	Defecto en hemostasia Primaria	Defecto en factores de coagulación
Siteo de sangrado	→ piel y mucosas	→ tejidos blandos, músculos y articulaciones
Sangrado con heridas menores	→ Si	→ No habitual
Petequias	→ Si	→ No
Equimosis ***	→ Frecuentes y superficiales	→ Grandes, profundos y palpables
Hematomas	→ Raro	→ Comunes
Hematomas de tejidos blandos	→ Raro	→ Característicos
Sangrado en trauma severo o cirugía	→ Inmediato	→ Tardío

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte I.

### Tabla de evaluación de sangrado Menstrual

TOALLA	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

#### PUNTAJE TOALLA SANITARIA

- 1 = manchado leve
- 5 = moderado
- 20 = completamente llena

#### PUNTAJE PARA TAMPONES

- 1 = manchado leve
- 5 = moderado
- 10 = saturado

Menorragia = > 80 ml en todo 1 ciclo menstrual.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Tabla de evaluación de sangrado Menstrual

#### INTERPRETACIÓN

- Puntuación > 100 → 80% de especificidad para diagnóstico de menorragia
- Menorragia = SANGRADO > 80 ml en todo el ciclo menstrual
- Tiempo de días a evaluar = 3 días.

Tiempo estimado de la entrevista = 10 minutos

- Paciente
- Médico

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Escala de severidad de epistaxis.

<https://elearning.wfh.org/resource/epistaxis-scoring-system/>

Componente	Score*
Intensidad	
1-25%*	0
26-45%*	1
>45%*	2
Duración	
<15 min	0
16-30 min	1
>30 min	2
Intervalo	
<12 mo	0
13-36 mo	1
>36 mo	2
Epistaxis hemorrágica	
<12%*	0
13-40%*	1
>40%*	2
Sexo	
Unilateral	0
Bilateral	1

#### INTERPRETACIÓN

- Leve = 0 - 6
- Severo = 7 - 10

Evaluación estandarizada para epistaxis ocurridas en 1 año

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte I.

### Menorragia y calidad de vida...




---

---

---

---

---

---

---

---

### Evaluación de el sangrado transvaginal

ISTH - 2016**** - MÁS SENSIBLE	MINOM-1 EVW Confirmado
Incluye el reporte (no médico), de la mujer con sangrado.	Incluye que las mujeres hayan tratado que a al médico.
Características +	NO incluye descripción de el evento hemorrágico
- Faltas a escuela, trabajo	
- Duración y síntomas asociados	
- Formación de coágulos	
- Cambio de toallas o tampones	

0.3 % de la población general, de mujeres con menorragia = NIVELES DE FvW → 30-50 UI/L\*\*\* mediane durante El periodo menstrual

Faltas a trabajo, escuela, u otras actividades: → un promedio 2 días en 40 % de las mujeres estudiadas

Terapia de reemplazo hormonal → a 50 % ... 9% histerectomía.

Anemia por deficiencia de hierro → 21.8%

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mujer con Enfermedad de von Willebrand y embarazo

#### EVALUACION OBSTETRICA

Embarazo eleva el nivel de FvW en CASI todas las mujeres \*\*\*\*

Evaluar historia de sangrado en consulta Obstétrica SIEMPRE

Causa de infertilidad → TRATAMIENTO



#### RECOMENDACIONES

- Evaluación por hematólogo
- Medir niveles basales de FvW al inicio del embarazo
- Plan Multidisciplinario

El nivel de FvW incrementa naturalmente en las mujeres sanas hasta 250% y desciende a nivel basal a la 1 semana después del parto. Esto ocurre en la mayoría de las mujeres con EvWT1, algunas con EvWT2 pero no en EvWT3

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte I.

### Hemorragia Obstétrica

Embarazo → "estado hipercoagulable" = elevación de FVII, X, fibrinógeno, FVW/FVIII.

Sangrado postparto primario	Sangrado postparto secundario
En las primeras 24 horas Parto > 500 ml Cesaria > 1000 ml → Autolisis uterina	Ocurre durante las siguientes 6 semanas después del nacimiento.




---

---

---

---

---

---

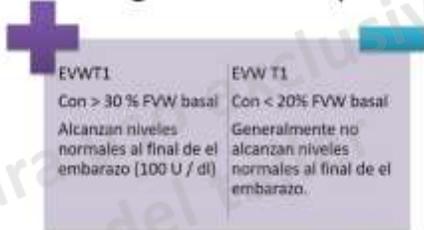
---

---

---

---

### Hemorragia durante el parto...



El riesgo de hemorragia es mínimo, cuando las mujeres tienen un FVW basal > 50 U / L. Se recomienda monitorización de FVW/ FVIII durante el embarazo para normar conducta terapéutica. Los defectos Cualitativos de FVW y EVWT3 no se consideran para este efecto.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Enfermedad de Von Willebrand Adquirida

La distorsión de el FVW ocurre aun sin mutaciones genéticas que así lo condicionen

- Enfermedades linfoproliferativas
- Enfermedades mieloproliferativas
- Otras neoplasias no hematológicas
- Autoinmunidad
- Enfermedades cardiovasculares \*\*\*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estado del arte en la enfermedad de von Willebrand. Aspectos especiales en el tratamiento.

**Producción y Regulación**

Producido: Células endoteliales / megacariocitos  
 Almacenamiento: cuerpos de Weibel-Palade

Incremento → ejercicio, inflamación, infecciones, endocrinopatías

En adultos mayores, es 1.5 a 2 veces más elevado que en adulto joven

Modificaciones: ABC\*\*\*

Equilibrio en plasma soluble → multímeros de 2-80 subunidades

MULTÍMEROS MENORES = actividad hemostática

Equilibrio → ADAMTS13

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Diversidad de el tratamiento en la EVW**

PRESENTACION CLINICA

SEVERIDAD DE LA EVW

EVW

Liberación de FvW endógeno

Fármacos adyuvantes

FvW exógeno

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Deficiencia → EVW T1, T3

Distinción → •EVW T2  
 • EVW adquirida

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND DIFERENTES MANIFESTACIONES

Elección de el tratamiento adecuado para cada situación clínica y cada tipo de EVW

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





## Estado del arte en la enfermedad de von Willebrand. Aspectos especiales en el tratamiento.

### Procedimientos Quirúrgicos y Profilaxis con Concentrados de FvW

Procedimiento	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	objetivos	Duración del tratamiento
<b>Procedimientos mayores:</b> - Trazo - Craneo - Craneo abdominal	40-60 U / kg	20-40 U / kg cada 8 a 24h Agregar posteriormente DDAW*	Colimonal 200-200ml Y en FvW:C >100%	7 a 14 días Menos de 2 veces a semana en pacientes con profilaxis
<b>Procedimientos menores:</b> - Biopsias - Extracciones dentales - CVC - Laparoscopia	30 a 60 U / kg	20-40 U / kg cada 8 a 48h. Considerar agregar antiemético por 7-10 días DDAW*	Colimonal 200-200ml Y en FvW:C >100%	1- 5 días
<b>Otros:</b> - Colectomía endoscópica	20 a 40 U / kg	No requiere factor Antifibrinolítico por 7 a 10 días DDAW*	no requerido	Único.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Otros agentes hemostáticos

Fármaco	Presentación	Dosis
Acido aminocaproico	Suspensión 250mg/ ml Tabletas 500 y 1000 mg	Oral = 50-100 mg/ kg cada 6h
Acido Tranexámico	Sol. Inyectable 250 mg/ml Tableta 650 mg	Inyección 1 gr/h Oral adulto 1300mg cada 8hrs a 5 D Oral pediátrico 15-20mg/kg cada 8h x 5D
Solante de Fibrina	Sol. Inyectable 100 mg/ml	10 mg/ kg IV cada 6-8h
Trombina Recina	2-A, 10 ml/jeringas	Local
Trombina Recina	Solución spray 100 - 1000 U / ml	Local
Trombina recombinante	Solución spray 100 - 1000 U / ml	Local

---

---

---

---

---

---

---

---

---

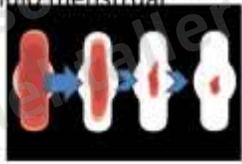
---

### Estrógenos...

- Anticonceptivos orales
- Incrementa la producción endógena de FvW
- Disminuye el flujo menstrual \*\*\*



Las prácticas quirúrgicas deberán realizarse sin efecto de ningún fármaco y durante el periodo




---

---

---

---

---

---

---

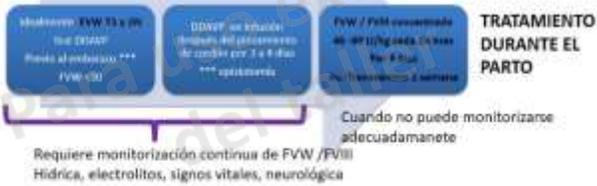
---

---

---

## Estado del arte en la enfermedad de von Willebrand. Aspectos especiales en el tratamiento.

### Embarazo y variantes de EVW




---

---

---

---

---

---

---

---

### Embarazo y variantes de EVW




---

---

---

---

---

---

---

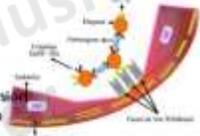
---

Para uso exclusivo del taller

## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte II.

**Factor de von Willebrand**

- Glicoproteína multimérica de alto peso molecular.
- Hemostasia primaria.
- Adhesión & agregación plaquetaria mediante su unión a los receptores plaquetarios de las glicoproteínas (GP) GPIIb y GPIIb-IIIa.
- Funciona como proteína transportadora del factor de coagulación VIII (FVIII), protegiéndolo de la degradación proteolítica y de una rápida depuración.



Publicado por la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH) © Federación Mexicana de Hemofilia, 2017

---

---

---

---

---

---

---

---

**Enfermedad de von Willebrand**

- La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno de la coagulación más común, causado por defectos hereditarios en la concentración, estructura y función del factor von Willebrand (FvW).
- Prevalencia 0.1% - 1%
- ADIAR



Publicado por la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH) © Federación Mexicana de Hemofilia, 2017

---

---

---

---

---

---

---

---

- Para el diagnóstico exacto de la EvW se requieren varias pruebas de laboratorio.
- Estas pruebas se realizan de manera secuencial y se subdividen en detección inicial y pruebas de primer y segundo niveles.
- Diagnóstico complejo.
- La caracterización molecular del gene del FvW (FvW) no es indispensable para el diagnóstico de la EvW en pacientes que se han sometido a pruebas fenotípicas.



Publicado por la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH) © Federación Mexicana de Hemofilia, 2017

---

---

---

---

---

---

---

---



## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte II.

### Pruebas iniciales

- Biometría hemática.
- TP, TTPa, Fibrinógeno, grupo sanguíneo.
- Tiempo sangría.
- PFA – 100 ???




---

---

---

---

---

---

---

---

### Pruebas de primer nivel

- FVIII (FVIII:C)
- Antígeno del FvW (FvW:Ag)
- Función del FvW dependiente de las plaquetas (actividad de unión del FvW al receptor plaquetario GPIIb3), usualmente medida como actividad en presencia del cofactor ristocetina (FvW:RCo).
- Deben expresarse (IU/dl) o (U/ml), según la norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS).




---

---

---

---

---

---

---

---

### FVIII:C

- La FVIII:C se determina mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en el ensayo de TTPA, o mediante un ensayo de coagulación de dos etapas.
- Los niveles de actividad del FVIII también se miden por medio de un ensayo cromogénico.
- 50–150 IU/dL




---

---

---

---

---

---

---

---







## La Enfermedad de von Willebrand. Estado del Arte II.

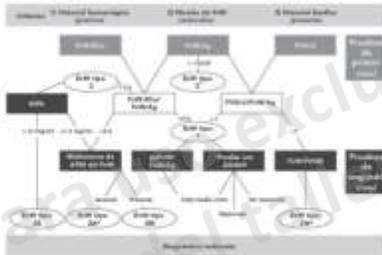
### MULTIMEROS

- Actividad funcional.
- Los MAPM son la forma más hemostáticamente activa del FvW.
- MAPM > union a colágeno y a plaquetas que MBPM
- Complejo, costoso, laborioso, pero útil para el diagnóstico de la EvW.
- Los gels de resolución intermedia (> concentraciones de agarosa) muestra la estructura de tripletes de cada uno de los oligómeros.



DE FvW: Genevieve A. Schamperslag M. Savelle S. Sorensen L. et al. Structure of von Willebrand factor multimers by electron-microscopy and size-exclusion chromatography with multi-angle light scattering. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 111: 112-20.

Trabajo presentado al Simposio de Hemostasia y Trombosis. Ciudad de México, 2017.



FvW es un polímero (MAPM) formado por subunidades de glicoproteína de von Willebrand (FvW). Este polímero es responsable de la actividad hemostática del FvW. La estructura del FvW es compleja y depende de la longitud de los MAPM, la presencia de los MAPM.

Trabajo presentado al Simposio de Hemostasia y Trombosis. Ciudad de México, 2017.

### PREANALITICA

#### von Willebrand Disease

EMBARAZO  
MENSTRUACION

INFANCIA

EJERCICIO

STRESS

**Table 10. Collection and Handling of Plasma Samples for Laboratory Testing**

**Preanalytical conditions**—All specimens should have been the equivalent of those taken from the site and the duration of sitting/lying, depending on the test.

**Patient status**—Critical events, such as surgery or injury to children or adults, may falsely elevate vWF and FvW levels. They should occur on the day before the test.

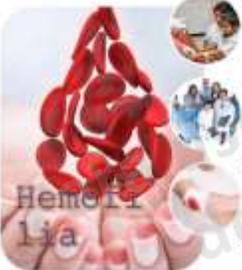
**Additional conditions for the patient**—The presence of all events or events inflammatory may affect vWF and FvW levels, so they should be avoided.

**Sample processing**—To prevent platelet activation of vWF and other proteins, blood samples for vWF should be centrifuged to the laboratory at room temperature. Plasma should be separated from blood cells promptly at room temperature, and the plasma should be centrifuged thoroughly to remove particles. If plasma samples will be stored until tested, they should be kept at room temperature. From plasma samples should be centrifuged at 4°C and kept at room temperature for at least 24 hours before using.

**Sample storage**—Plasma samples that will be tested or transported to a laboratory should be frozen promptly at -80°C. vWF and FvW levels may decrease over time. In critical samples that a plasma processor, avoid, and transported under the same conditions as the donor's sample they be tested in reducing conditions in the handling of important test samples.

## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

**Introducción** tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente/esquivamiento/AcMo. Centro de atención integral. Situaciones urgentes (traumatismos, cirugías no programadas).



**Hemofilia**

RODRÍGUEZ, A. et al. Manejo para el tratamiento de la hemofilia. Edición Hemofilia (2017), 21, 40-47. <http://www.socromex.org/revistas/hemofilia/2017/21/40-47>

---

---

---

---

---

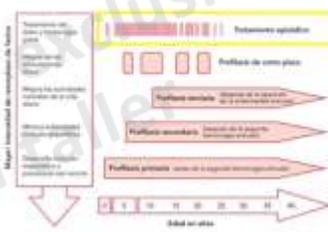
---

---

---

**Tratamiento a demanda**

- Tratamiento por episodios.
- Tratamiento que se aplica cuando hay evidencia clínica o sospecha de una hemorragia.



RODRÍGUEZ, A. et al. Manejo para el tratamiento de la hemofilia. Edición Hemofilia (2017), 21, 40-47. <http://www.socromex.org/revistas/hemofilia/2017/21/40-47>

---

---

---

---

---

---

---

---

**Reemplazo de factor a demanda.**

1. Sospecha de **hemorragia** en una articulación o músculo.
2. Cualquier lesión importante en la **cabeza, cuello, boca u ojos** o evidencia de hemorragia en estas áreas.
3. Cualquier **dolor de cabeza** nuevo o inusual, particularmente después de un trauma.
4. **Dolor intenso o edema** en cualquier sitio.
5. Todas las **heridas abiertas** que requieren cierre quirúrgico o local (adhesivos, tiras, etc).
6. Historia de un **accidente o trauma** que podría producir hemorragia interna.
7. Cualquier **procedimiento invasivo o cirugía**.
8. Hemorragia abundante o persistente de cualquier sitio.
9. Hemorragia gastrointestinal que conduzca a **anemia moderada a severa**.
10. **Fracturas agudas**, luxaciones y esguinces.
11. Sangrado menstrual abundante que conduzca a anemia moderada a severa o **inestabilidad de volumen**.

SAVO S, SAVO J, KIRBY S, SHAW R. Best practice hemophilia management in acute medicine. J Blood Thromb Hemost. 2011;1(2):128-33.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

### Hemorragias agudas

- Espontáneas o traumáticas. 
- Evaluar sitio de la hemorragia.
  - Cabeza. cuello. tórax y tracto gastrointestinal.
- **Factor de coagulación**
  - Diagnóstico de la causa: Inhibidores/ TX utilizado/ Dosis inicial/ Datos de médico o centro de atención tratante.

BOGOTÁN, A. G. SL. SEAN CON EL TROMBOCITO DE LA SANGRE. DR. GUSTAVO BOGOTÁN. DR. P. SL. 2017. <http://www.els.comunicacion.com/2017/01/01/>

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hemorragia grave

- Sitios principales que amenazan la vida, las extremidades o la función:
    - ❖ Intracraneal
    - ❖ Médula espinal
    - ❖ Garganta
    - ❖ Intraabdominal
    - ❖ Compartimentos musculares
    - ❖ Ocular
- Evaluación e intervención inmediata**
- ✓ Hemorragia en un espacio cerrado.
  - ✓ Compresión de tejidos vitales
- Deben considerarse potencialmente críticas. El objetivo es elevar el nivel de factor a 90 - 100%.
- BOGOTÁN, A. G. SL. SEAN CON EL TROMBOCITO DE LA SANGRE. DR. GUSTAVO BOGOTÁN. DR. P. SL. 2017. <http://www.els.comunicacion.com/2017/01/01/>

---

---

---

---

---

---

---

---

### Llegando a urgencias...



**Hemorragia mucosa:** Tratar con dosis de factor de rutina e antifibrinolíticos.

**Hemorragia articular:** aspiración de factor acorde a la evolución.

**Trauma o sangrado abdominal:** tratar con dosis altas de factor.

**Hemorragia articular:** hielo.

**Hemorragia cutánea:** amonilación, vendaje, férulas.

**Miembros:** Evitar injecciones intramusculares.

**Cabeza, rodilla, tobillo:** Tm de 2000mg.

**Manos, costillas, muñecas:** Vendaje local.

**¿Qué tipo de hemofilia es?**

---

---

---

---

---

---

---

---



## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

### Hemorragia muscular

- Síndrome compartimental (hervido y vasos sanguíneos).
- Trauma o iatrogenia.
- Edema + paroneurias/parosteosis + alteraciones en pulsos distales.
- Dosis altas de factor.
- Fasciotomía.
- Discapacidad.



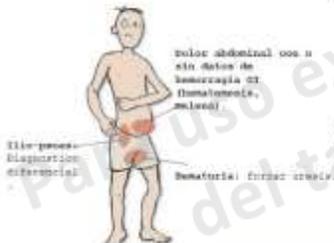
Bruna, M. Hemofilia. Una Guía de Diagnóstico. <http://www.someth.com.mx/wp-content/uploads/2014/08/Manual-para-los-Hechos-de-Hemofilia-2da-Ed-Working-Group-of-Hemophilia-Segun-El-MS-ES-ES-2014.pdf>

### Hemorragia traqueal

- Requiere respuesta terapéutica más rápida.
- Compromiso de la vía aérea. **Intubación/ traqueostomía.**
- Lesión aguda en el cuello o una hemorragia **retrofaringea** inducido por instrumentación quirúrgica dental u oral → hematoma disecante.
  - **Evitar bloqueos nervio alveolar inferior.**
- Edema facial, de lengua o en caso de trauma hematoma expansivo cefalo-caudal.

Bruna, M. Hemofilia. Una Guía de Diagnóstico. <http://www.someth.com.mx/wp-content/uploads/2014/08/Manual-para-los-Hechos-de-Hemofilia-2da-Ed-Working-Group-of-Hemophilia-Segun-El-MS-ES-ES-2014.pdf>

### Hemorragia GI/ urinaria



- ✓ Náuseas y vómitos AIG ve GI.
- ✓ Distensión abdominal o dolor.
- ✓ Hematomas abdominales por trauma, hemorragia del psoas o retroperitoneal.
- ✓ Úlcera duodenal (22%) y gastritis (14%).
- ✓ Varices esofágicas o malformaciones A.V.
- ✓ **¡No aplicar dosis de factor a dosis altas!**
- ✓ Requiere dosis pre y post intervención.
- ✓ Realizar abdomen (Rx, TC, endoscopia, etc).
- ✓ Laparotomía o laparoscopia.

Bruna, M. Hemofilia. Una Guía de Diagnóstico. <http://www.someth.com.mx/wp-content/uploads/2014/08/Manual-para-los-Hechos-de-Hemofilia-2da-Ed-Working-Group-of-Hemophilia-Segun-El-MS-ES-ES-2014.pdf>

## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

- **Fracturas** ➤ Dosis previa a Rx y/o fijación, reducción, férula.
- **Suturas** ➤ Dosis previa al suturar y al retiro.
- **Procedimientos invasivos** ➤ Dosis previa al inicio.
- **Venopunción.** ➤ Venas de las manos, no profundas; no en lado afectado.

Reilly, P. Hemophily: Your Patient in Hemophilia. <http://www.ahajournals.org/doi/10.1161/aha.109.193100>  
Emergency Care for Patients with Hemophilia: The SE Hemostatic Group of Hemophilia Support Group, 2010, 12, 28, 30.  
<http://www.hemophilia.ca/Files/2010emc/1007000.pdf>

---

---

---

---

---

---

---

---

### Otras consideraciones...

- La infusión de factor nunca debe retrasarse.
- El retraso aumenta la hemorragia y una mayor morbilidad.
- Estudios de laboratorio:
  - BH en caso de hemorragia extensa → anemia
  - No indicado niveles de factor o inhibidores.
- Rx, TC u otros posterior a infusión de factor.

Reilly, P. Hemophily: Your Patient in Hemophilia. <http://www.ahajournals.org/doi/10.1161/aha.109.193100>  
Emergency Care for Patients with Hemophilia: The SE Hemostatic Group of Hemophilia Support Group, 2010, 12, 28, 30.  
<http://www.hemophilia.ca/Files/2010emc/1007000.pdf>

---

---

---

---

---

---

---

---

### Tratamiento coadyuvante

- No disponibles factores de coagulación eficientes o limitados.

<b>Primer o auxilio</b>	protección (con entablillado), reposo, hielo, compresión y elevación.	<b>Control de la hemorragia</b>	Desmopresina Antifibrinolíticos PFC/Crioprecipitados.
---------------------------------	---	---	---

Reilly, P. Hemophily: Your Patient in Hemophilia. <http://www.ahajournals.org/doi/10.1161/aha.109.193100>  
Emergency Care for Patients with Hemophilia: The SE Hemostatic Group of Hemophilia Support Group, 2010, 12, 28, 30.  
<http://www.hemophilia.ca/Files/2010emc/1007000.pdf>

---

---

---

---

---

---

---

---

## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

### Trauma y emergencias

- Mordeduras de animales.
- Accidentes automovilísticos
- Quemaduras
- Infartos de miocardio
- Caídas
- Lesiones oculares
- Fracturas.
- Heridas punzantes.
- Heridas de bala
- Luxaciones.

**Reemplazo de factor inmediato**

Copyright © for Patients with Hemophilia. The © Nursing Group of Hemophilia Support U.S.A. (A, O, T)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inhibidores

- Ya conocidos o sospecha reciente.
- **Estrategias de reemplazo hemostático.**
  - Infusión de dosis más altas de FVIII o FIX
  - Agentes de esquilvamiento (CCPa o Factor VII recombinante)
    - FVIIa 90 mcg/kg
    - Concentrado de complejo de protrombina activada 75-100 units/kg
- La elección del producto debe basarse en los **títulos** del inhibidor, registros de **respuesta clínica** al producto, y **lugar y naturaleza** de la hemorragia.

Copyright ©, Doctor S. Coppola R. et al. Manejo del paciente con hemofilia A con inhibidores de factor VIII. Publicado en el libro "Hemofilia: Diagnóstico y Manejo" editado por el Dr. S. Coppola R. y el Dr. J. S. Coppola R. Ed. Médica Panamericana, 2018.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inhibidores y em

- **Riesgo residual** de hemorragia después de un trauma, o en el caso de cirugía o procedimientos invasivos.
- Tratamiento con **agentes de derivación**, el uso de agentes adicionales o terapia hemostática alternativa como antifibrinolíticos, hemostasia local y el posible uso de concentrado de FVIIa.
- Sospecha de hemorragia grave o necesidad de procedimiento urgente:
  - el FVIIa 90-120 µg / kg cada 2-4 horas.
  - aPCC 450 U/kg 11-24 horas.

Copyright ©, Doctor S. Coppola R. et al. Manejo del paciente con hemofilia A con inhibidores de factor VIII. Publicado en el libro "Hemofilia: Diagnóstico y Manejo" editado por el Dr. S. Coppola R. y el Dr. J. S. Coppola R. Ed. Médica Panamericana, 2018.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Manejo del paciente con hemofilia en situaciones urgentes: cirugía no programada, traumatismo, otros. Empleo de hemoderivados y fármacos hemostáticos.

### Pautas en el manejo

1. Asegurar ABC.
2. Asegura acceso venoso.
3. Infundir factor específico a una dosis para lograr niveles óptimos (50 UI/kg de peso corporal FVII o 100-120 UI/kg FDK) o agentes de equisviamiento.
4. Estudios de imagen (tomografía computarizada, ultrasonido u otro para determinar el sitio).
5. IC al médico especialista.
6. Hospitalización.
7. Monitorear los niveles de FVII / FDK para mantener un nivel óptimo.
8. Continuar administración de factor de coagulación hasta que el evento hemorrágico se haya resuelto.
9. Seguimiento del paciente (seguelas).

Shur S, Sava T, Kijch S, Jansen H. Bleeding hemophilia management in acute situations. J Blood Treat Biol. 2011;4(1):166-170.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones

- Eventos hemorrágicos o cirugías emergentes requieren reconocimiento y **intervención inmediata** con infusión del factor de elección.
- El **reemplazo deben ocurrir primero** o en paralelo con cualquier intervención en un paciente con hemofilia que este críticamente enfermo.
- Solo la **RCP** reemplaza el inicio del factor en un paciente hemofílico crítico.
- No solo dosis ideales, requiere **mantenimiento**.
- Idealmente medir **niveles de factor** frecuente y continuo.
- **Manejo integral**.

---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## Inhibidores adquiridos que simulan enfermedades hemorrágicas congénitas.

SEGÚN SU ACCIÓN LOS INHIBIDORES SE DIVIDEN EN:




---

---

---

---

---

---

---

---

### INHIBIDORES ESPECÍFICOS:

SON INMUNOGLOBULINAS DIRIGIDAS CONTRA EPÍTOPES FUNCIONALES DE ALGÚN FACTOR DE LA COAGULACIÓN PARTICULAR

- Los inhibidores de los factores de la coagulación pueden ser **aloanticuerpos**, que se desarrollan en pacientes deficiente en respuesta a la terapia de reemplazo y complican la terapéutica o **autoanticuerpos**, en individuos sin manifestaciones o alteraciones previas de la coagulación. **ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES**
- Hay otros anticuerpos que reconocen epítopes no funcionales y no inhiben su función, aunque pueden afectar su vida media. **ANTICUERPOS NO NEUTRALIZANTES**

---

---

---

---

---

---

---

---

### INHIBIDORES ESPECIFICOS

#### • Aloanticuerpos

Un ejemplo son los inhibidores anti-factor VIII (a-FVIII) o anti-factor IX (a-FIX) en pacientes hemofílicos (**aloanticuerpos** o **isoanticuerpos**).

#### • Autoanticuerpos

Son asociados a enfermedades autoinmunes, neoplasias, ingesta de drogas, cirugía, o como el caso del a-FVIII post parto.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Inhibidores adquiridos que simulan enfermedades hemorrágicas congénitas.

### INHIBIDORES ESPECÍFICOS

#### • ANTICUERPOS NO NEUTRALIZANTES

- Su presencia puede implicar disminución de la concentración por formación de complejos antígeno- anticuerpo que pudiesen modificar la depuración del factor disminuyendo su vida media y provocando un déficit mediado por anticuerpos.

En algunos individuos no se observa alteración de la coagulación, a pesar de que el anticuerpo pueda modificar la vida media del factor. En otros casos los pacientes tienen disminución de la actividad del factor y pueden presentar manifestaciones hemorrágicas.

La hipoprotrombinemia mediada por anticuerpos anti-factor II (a-FII), asociada a la presencia de inhibidor lúpico, es un ejemplo de anticuerpos no neutralizantes.

---

---

---

---

---

---

---

---

### INHIBIDORES DE INTERFERENCIA

- Los inhibidores de interferencia son inmunoglobulinas u otras sustancias que por diversos mecanismos "interfieren" en el proceso de la coagulación *in vitro*
- Pueden ser mediados por anticuerpos o debidos a presencia de otras sustancias (heparina/heparinoides, inmunoglobulinas, PDF/pdf, paraproteínas, moléculas anómalas del fibrinógeno).

---

---

---

---

---

---

---

---

### DIAGNOSTICO

- Un inhibidor específico de la *vía intrínseca*, por ejemplo inhibidor a-FVIII, a-FIX o a-FXI, provoca prolongación del TTPa; en cambio, el TP y el TT serán normales.
- Frente a un inhibidor específico a-FVII, factor exclusivo de *vía extrínseca*, se espera encontrar un valor de TP anormal, con valores de TTPa y de TT normales.
- Los inhibidores a-FV, a-FX o a-FII, que participan de la *vía común*, dan lugar tanto a la prolongación del TTPa como del TP; el TT en estos casos es normal.

---

---

---

---

---

---

---

---



## Inhibidores adquiridos que simulan enfermedades hemorrágicas congénitas.

Tabla II. Orientación diagnóstica en base a las diferentes combinaciones de los resultados de los pruebas de detección y su correspondiente confirmación, orientadas en el plasma del paciente y en la mezcla con plasma normal.

	Pruebas de detección	Pruebas confirmatorias	Diagnóstico probable
PACIENTE	Protéogel	Neutrofilia	INHIBIDOR LÓPIDO*
MEZCLA (P+N)	No corrige	Neutrofilia	
PACIENTE	Protéogel	No neutrofilia	INHIBIDOR NO LÓPIDO*
MEZCLA (P+N)	No corrige	No neutrofilia	
PACIENTE	Protéogel	No neutrofilia	DEFICIT
MEZCLA (P+N)	Corrige	No neutrofilia	
PACIENTE	Protéogel	Neutrofilia parcial	INHIBIDOR LÓPIDO + INHIBIDOR NO LÓPIDO*
MEZCLA (P+N)	No corrige	Neutrofilia parcial	
PACIENTE	Protéogel	Neutrofilia parcial	INHIBIDOR LÓPIDO + DEFICIT*
MEZCLA (P+N)	Corrige parcial	Neutrofilia	
PACIENTE	Protéogel	Neutrofilia parcial	INHIBIDOR LÓPIDO + DEFICIT + INHIBIDOR NO LÓPIDO*
MEZCLA (P+N)	Corrige parcial*	Neutrofilia parcial	

\*No aplicable los resultados a 21 °C

Acta Registre (2014) Volumen 2016, 18 (2): 261-281

### Ficha clínica:

- Femenino de 5 años y 11 meses (FN: 07.Octubre /2012)
- Originaria del estado de México
- Ingreso a hospital de referencia el 6 de junio 2018
- Ingreso al INP el 3 de Julio del 2018 referida del hospital de segundo nivel

### Padecimiento actual:

- **03.06.18:** Caída sobre su propia altura, dolor dorso lumbar, limitación a la deambulacion y fiebre no cuantificada.
- **06.06.18:** Acudió al H. de General de Sultepec donde se reporta:

	Hb	Hto	Leu	Neú	Linf	Plaq	TP	INR	TTP	Fibri	DD
06.06.18	8.3	37%	600			154 000	18.1"		96"		

## Inhibidores adquiridos que simulan enfermedades hemorrágicas congénitas.

### Hospital de referencia:

06.06.18: EF:

- Soplo cardíaco
- Equimosis subcostal izquierda e ilíacas bilaterales
- Abdomen sin peristalsis, con datos de irritación peritoneal.



TAC ABDOMINAL

Descarta tumor

Hematoma abdominal y retroperitoneal.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Trauma Cerrado

06.06.18: LAPE: Hemoperitoneo 150 ml + hematoma de hiato esofágico



mesenterio de colon, psoas izquierdo + lesión de bazo G I.



Choque hipovolémico hemorrágico

---

---

---

---

---

---

---

---

### Valoración Hematología 11.06.18:

TTP prolongado > 60' en 3 determinaciones



Determinación de factor VIII bajo y Factor Von Willebrand bajo

- Factor VIII con Von Willebrand 1.000 UI cada 8 hrs



**DX: Probable Hemofilia Adquirida**

- Se inicia FEIBA y Factor VII recombinante (Inhibidores positivos)
- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>scido, 3 dosis

---

---

---

---

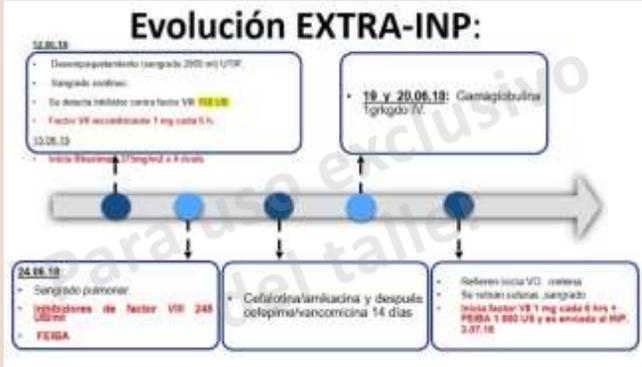
---

---

---

---

## Inhibidores adquiridos que simulan enfermedades hemorrágicas congénitas.




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---











## Hemofilias raras. Cuando sospecharlas. Herramientas del laboratorio para su diagnóstico.

### Tener en mente...

La deficiencia de **fibrinógeno** puede ser cualitativa o cuantitativa, gravis tanto cuantitativa como funcional.

La prevalencia de hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia es difícil de establecer debido al elevado número de casos asintomáticos.

La caracterización molecular es el gold standard para el diagnóstico de alteraciones del fibrinógeno.

La deficiencia total de **protrombina** es incompatible con la vida.

Ante un paciente con diagnóstico de **def de FV**, siempre tener en mente realizar determinación de FVIII para descartar una deficiencia combinada.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Tener en mente...

La **deficiencia combinada de FV y FVIII** es debida a mutaciones en genes que modifican 2 componentes encargados de la liberación y transporte de los factores a través del RE: **SMAN1** (Scavenger binding protein) y **MCFD2** (multiple transport factor deficiency 2).

La caracterización molecular es muy importante.

Los niveles residuales de FV y FVIII son suficientes para prevenir episodios severos.\*\*

---

---

---

---

---

---

---

---

El ensayo para **FVIII** es altamente dependiente de la sensibilidad de la tromboelastografía usada (recomiendo\*).

El ensayo **FVIII** mide tanto al FVIII como antígeno inactivo en tanto FVIII.

La calidad del plasma deficiente es muy importante para la evaluación de niveles más bajos de FVIII, debido a cualquier trazo de FVIII.

Los métodos basados en generación de trombinas son más sensibles para la detección de niveles muy bajos de FVIII.

Los niveles de del trazo de FVIII, tienden a ser **los más graves** de las hemofilias raras. La revisión de **FXC** usando de F10a y F10a1 o análisis cromatográfico, y niveles de **FXCag** por inmunodifusión (correcta caracterización de la deficiencia)\*.

Herramientas como la tromboelastografía, ensayo de generación de trombinas y polimerización de fibrina pueden ser útiles para la evaluación del paciente con deficiencia de FVIII.

Manifestaciones clínicas no relacionadas con el nivel de deficiencia.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Hemofilias raras. Cuando sospecharlas. Herramientas del laboratorio para su diagnóstico.

### Tener en mente...



En la **deficiencia de FII** las manifestaciones clínicas no relacionadas con el nivel de deficiencia pero sí con el sitio de surgido:

Síntes con alto potencial fibrinolítico (púrpura sangrenta, carútil anal, extrusión dental) al riesgo de sangrado mucopilo (48-67%) en comparación con otros con menor actividad fibrinolítica (13-42%)

FII sustrato inhibitorio: el inhibidor de la fibrinólisis atrevida por trombina (TAF), reduciendo en fibrinólisis reducida y formación de coágulo estable

El desarrollo de inhibidores después de administración de plasma o concentrados de FII o recombinados FII, se han descrito en pacientes con mutaciones que resultan en defectos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Tener en mente...

El **FIII** es un dímero de dimeros (FIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) que es convertido a una transglutaminasa activa (FIIIa) por la trombina y Ca<sup>2+</sup> en la fase terminal de la cascada de coagulación

Estabiliza mecánicamente la fibrina a la proteasa de la fibrinólisis  
**La deficiencia de FIII** se refleja en el coagulograma de coagulación

La deficiencia severa de FIII-A (subunidad A) se trata en una enfermedad crónica, con sintomatología deficiente y períodos breves recurrentes  
 La deficiencia de FIII-B presenta un sintoma leve

Nuevas técnicas como el fibrinógeno y endógeno (especialmente en la generación de trombina) pueden ser útiles para el estudio de estos pacientes




---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller



## Calidad de vida en el paciente con hemofilia pediátrico, adolescente y adulto. ¿Qué pueden ofrecer los centros de atención médica en México?




---

---

---

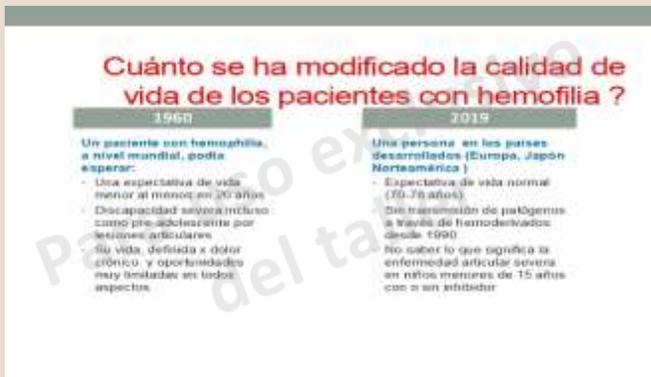
---

---

---

---

---




---

---

---

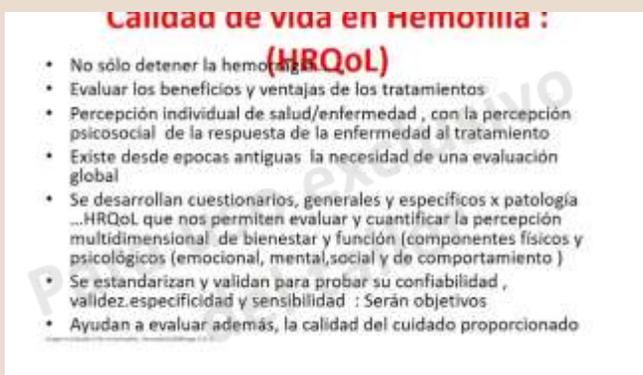
---

---

---

---

---




---

---

---

---

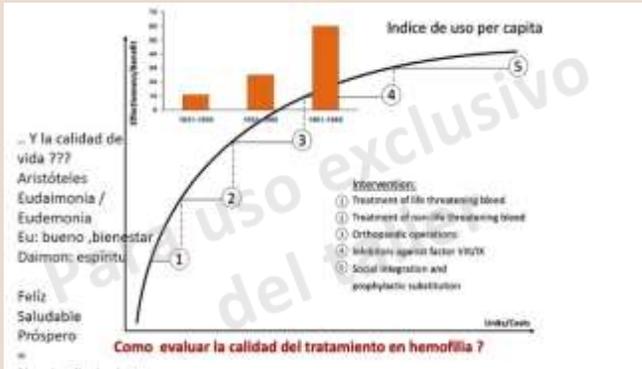
---

---

---

---

## Calidad de vida en el paciente con hemofilia pediátrico, adolescente y adulto. ¿Qué pueden ofrecer los centros de atención médica en México?




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Calidad de vida.....

- De acuerdo a The United Nations Development Programme's Human development Index: Salud , Longevidad, Conocimiento , Estándares de vida como GDP
- La OMS define la calidad de vida como : La percepción de un individuo sobre su posición en la vida en contexto de cultura y los valores en donde él habita y en relación con sus metas , expectativas y preocupaciones...
- La calidad de vida debe ser medida en forma objetiva , aunque sea la percepción subjetiva de bienestar ; evaluada, cuantificada validada, estandarizada y capaz de proveer datos reproducibles
- Los instrumentos deben ser psicométrica, lingüística e interculturalmente validados ]]
- En hemofilia, estos debieran realizarse rutinariamente para evaluar la salud global de un paciente

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### The 10 Principles of Haemophilia Care

1. A central haemophilia organisation with supporting local groups
2. National haemophilia patient registries
3. Comprehensive care centres and haemophilia treatment centres
4. Partnership in the delivery of haemophilia care
5. Safe and effective concentrates at optimum treatment levels
6. Home treatment and delivery
7. Prophylaxis treatment
8. Specialist services and emergency care
9. Management of inhibitors
10. Education and research

Case 01 of a Haemophilia 2007-4, 81-174

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Calidad de vida en el paciente con hemofilia pediátrico, adolescente y adulto. ¿Qué pueden ofrecer los centros de atención médica en México?




---

---

---

---

---

---

---

---

**GOBIERNO FEDERAL**

**SAJUR**

Guías de Práctica Clínica

Hemofilia  
Diagnóstico y Tratamiento

---

---

---

---

---

---

---

---

**Y localmente ?? Podemos analizar la calidad de vida de nuestros pacientes y entorno social?**

- Los pacientes dependen en gran medida del apoyo gubernamental...
- Aunque varios grupos han intentado iniciar programas emulando centros de hemofilia internacionales con apoyo multidisciplinario, los intereses políticos son más fuertes....
- De acuerdo a pertenecer a una institución, y la condición etérea se administrará un tratamiento más o menos cercano al ideal
- La FHRM ha luchado durante varias décadas para unificar y detectar, además de tratar el beneficio de la legislación nacional.
- Por primera vez, las licitaciones nacionales fueron NACIONALES, tratando de ajustar la cantidad y calidad de productos x institución
- El excelente manejo pediátrico se pierde muchas veces al pasar a las unidades de adultos...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Calidad de vida en el paciente con hemofilia pediátrico, adolescente y adulto. ¿Qué pueden ofrecer los centros de atención médica en México?

### Y localmente ?? (2)

- Las condiciones de apoyo a considerar multidisciplinaria están dispersas
- Muy pocos laboratorios son calificados como "referentes" y son incompletos para diagnóstico de enfermedades mucho menos frecuentes o biología molecular
- Pocos centros tienen un tratamiento realmente integral
- El manejo domiciliario se ha iniciado, pero es complejo ...
- No existe un registro completo
- Las guías terapéuticas no son seguidas por falta de apoyo nacional
- Pocos centros ofrecen entrenamiento específico .....
- A pesar de esto , el paciente con hemofilia en México ha logrado mejorar su expectativa de vida ....

---

---

---

---

---

---

---

---

### Y localmente ??.....

- **Niños** : Aunque no existen muchos centros de referencia pediátrica , los hay de excelencia donde educan a los pacientes y les proporcionan tratamientos de primera línea, incluyendo profilaxis, inmunotolerancia, rehabilitación, manejo psicológico etc .
- **Adolescentes** : El peor paso del paciente con hemofilia es dejar su centro pediátrico e iniciar en el mundo de los adultos, con mucho menos opción a profilaxis y rehabilitación . Muchas veces muestran pensamientos suicidas
- **Adultos** : al mejorar la expectativa de vida, aprenden a vivir con sus lesiones y empiezan ahora con comorbilidades propias de la edad, el sedentarismo , la mala alimentación y la vida actual....

---

---

---

---

---

---

---

---

Cual sería la mejor estrategia ....




---

---

---

---

---

---

---

---

## Calidad de vida en el paciente con hemofilia pediátrico, adolescente y adulto. ¿Qué pueden ofrecer los centros de atención médica en México?

### En conclusión

- Los involucrados en el tratamiento de la hemofilia necesitan balancear la eficacia, la seguridad, la conveniencia, el precio y las preferencias de los pacientes, su estilo de vida
- Tanto los tratamientos actuales como aquellos a futuro están cambiando las formas de cuidados en hemofilia:
  - El objetivo es proveer el manejo más eficaz y conveniente
- Los costos y acceso a estas nuevas terapias aún no son claros
  - 80% de los pacientes **NO** reciben terapia adecuada por razones económicas
- Es indispensable un centro de referencia y equipos multidisciplinarios: motivados y entrenados específicamente

El objetivo final de cualquier opción de tratamiento debe ser dar al paciente la mejor calidad de vida, la expectativa de vida como aquellas personas que no tienen problemas hemorrágicos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hemofilia en México



GRACIAS !!

---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## Abordaje inicial de las pruebas de coagulación alteradas (TTPa). Distinción de inhibidores directos versus de interferencia.

### El laboratorio en el estudio de la hemostasia

- Rutina preoperatoria
- Paciente con antecedente hemorrágico
- Paciente con antecedentes trombóticos

*En un entorno ideal las pruebas de laboratorio debería realizarse en base al diagnóstico o sospecha clínica previa*

---

---

---

---

---

---

---

---

- Diagnóstico
- Clasificar
- Seguimiento



---

---

---

---

---

---

---

---

### Consideraciones importantes para el análisis

Volume 25 Number 5  
Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing  
Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays:  
Approved Guideline—Fifth Edition

Deborah M. Adcock, MD  
Dorothy M. Hoffman, MT, PhD  
Rachana Kumar-Sankaran, PhD, PhD  
Richard A. Marlar, PhD  
Dore J. Schmitt, MA, MEd,SLP, SREAC, CP  
David J. Swaminath, PhD, MBA



**Hasta 80% errores pre-analítica**

---

---

---

---

---

---

---

---



## Abordaje inicial de las pruebas de coagulación alteradas (TTPa). Distinción de inhibidores directos versus de interferencia.

### Asegurar la calidad de resultado

- Implementado un SGC
- Pruebas verificadas EP15, EP6A, EP28
- Contar con un programa de CCI
- Participar en PEEC




---

---

---

---

---

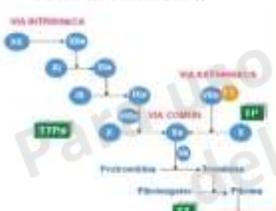
---

---

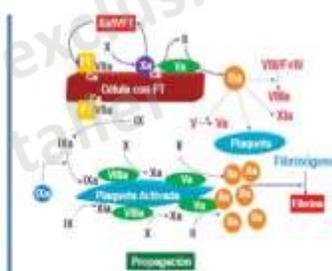
---

### Como la estudiamos?

#### CASCADA COAGULACION



#### MODELO CELULAR




---

---

---

---

---

---

---

---

### Pruebas de escrutinio

Identificar trastornos hemorrágicos

Pruebas de escrutinio	WPT	APTT	Overseas	Overseas	Overseas	Overseas	Overseas
Pruebas de escrutinio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Pruebas de escrutinio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Pruebas de escrutinio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Pruebas de escrutinio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

---

---

---

---

---

---

---

---



## Abordaje inicial de las pruebas de coagulación alteradas (TTPa). Distinción de inhibidores directos versus de interferencia.

### Tiempo de tromboplastina parcial activada TTPa

- Los reactivos de TTPa varían en sensibilidad para los diferentes factores.
- Idealmente se debe de seleccionar reactivos que se prolonguen con concentraciones de 300/100 o menos.
- Muchos de los reactivos de TTPa varían en su sensibilidad a la deficiencia de FIX y FXI.
- Recordar que concentraciones altas de FVIII pueden acortar el TTPa y mimetizar deficiencias leves de FIX y FXI.

**Conozco mi reactivo?**

---

---

---

---

---

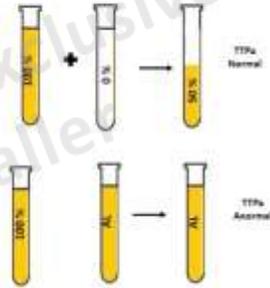
---

---

---

### Estudio de mezclas

- Son fundamentales en la investigación de la causa de un TTPa prolongado
- Ayuda a diferenciar entre una deficiencia de factor o la presencia de inhibidor.
- Es necesario incubar una hora a 37° C siempre que se sospeche de anti-FVIII.
- Bajo costo antes de realizar dosificación de factores o determinación de inhibidores.




---

---

---

---

---

---

---

---



- > Historia clínica
- > Estudios previos
- > Otros laboratorios

---

---

---

---

---

---

---

---

## Abordaje inicial de las pruebas de coagulación alteradas (TTPa). Distinción de inhibidores directos versus de interferencia.

### Ejemplos

Caso	TP	TTP	TP revisita	TTP revisita	Otros Lab.
1	31.4	66.8	—	41.6	40-100, FIM Ag-PCR (+), D-DT (+)
2	33.9	109.2	—	25.8	10-10, FIM (+)
3	68.8	244.0	69.4	80.2	10-10, FIM (+), PCR (+), FIM Ag-PCR (+), D-DT (+)
4	101	36.9	—	39.9	10-10, FIM (+), PCR (+), FIM Ag-PCR (+), D-DT (+)
5	118	397.2	104	102.2	10-10, FIM (+), PCR (+), FIM Ag-PCR (+), D-DT (+)

- 1-Hemofilia A
- 2-Hemofilia B
- 3-Hipofibrinogenemia
- 4-Inhibidor lipídico

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones:

- El laboratorio debe tener el conocimiento de las diferentes pruebas de coagulación para hacer el uso de equipos y reactivos adecuados y poder garantizar la calidad de los resultados.

---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

### REVISIÓN

- Pruebas básica de hemostasia secundaria.
- Cuantificación de factores.
- Cuantificación de inhibidores.
- Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

---

---

---

---

---

---

---

---

FIIa and VIIIa assemble via GLA-A3 domain interaction

---

---

---

---

---

---

---

---

### FALSAS COAGULOPATIAS

- | Pre analítica                                | Muestra o problemas del paciente      |
|--|---------------------------------------|
| • Hematocrito > 55 o < 25 TP -TTPa (aumento) | • Aplicación de concentrados de FVIII |
| • Llenado Incompleto                         | • Venopunción difícil                 |

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

### PARALELISMO DE FACTORES

A veces es posible encontrar más de un factor inactivado. En este caso se debe utilizar el método de diluciones seriadas.

Plasma deficiente en Factores (VIII, FIX, FXI, FXII)

Diluciones seriadas

---

---

---

---

---

---

---

---

### EJEMPLOS PARALELISMO DE FACTORES

Unidad	1	2	3	4	5
1:1	1	22	33	44	55
1:2	1	44	66	88	110
1:4	1	88	132	176	220
1:8	1	176	264	352	440
1:16	1	352	528	704	880
1:32	1	704	1056	1408	1760

Nivel aparente de los factores de coagulación en un paciente con un inhibidor específico de FVIII de 40 U/ml.

Unidad	1	2	3	4	5
1:1	24	24	24	24	24
1:2	24	24	24	24	24
1:4	24	24	24	24	24
1:8	24	24	24	24	24
1:16	24	24	24	24	24
1:32	24	24	24	24	24

Nivel aparente de los factores de coagulación en un paciente con un inhibidor específico de FVIII de 24 U/ml.

---

---

---

---

---

---

---

---

### EJEMPLOS DE PARALELISMO Y NO PARALELISMO

Legend:   
 -  $\square$  Controlado por el paciente   
 -  $\square$  Controlado por el paciente   
 -  $\square$  Controlado por el paciente   
 -  $\square$  Controlado por el paciente

---

---

---

---

---

---

---

---



## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

### ¿POR QUÉ MEDIR INHIBIDORES?

- Confirmar la respuesta refractaria a la terapia de factor.
- Monitorear la eficacia de la terapia profiláctica con FVIII o FIX.
- Distinguir la baja respuesta de los pacientes de alta respuesta.
- Monitorear la eficacia de la terapia de tolerancia inmune.

---

---

---

---

---

---

---

---

### HEMOFILIA INHIBIDORES

#### Tipos según número unidades Bethesda

Baja Respuesta	< 5 UB
Alta Respuesta	> 10 UB

#### MÉTODOS DE MEDICIÓN DEL INHIBIDOR

Bethesda, 1975

Nijmegen Bethesda (NBA), 1995

---

---

---

---

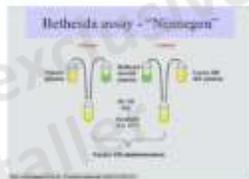
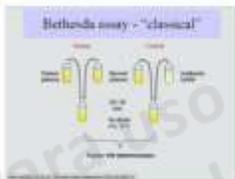
---

---

---

---

### DIFERENCIA DE MÉTODOS




---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

### MÉTODO DE NIJMEGEN

Se usa plasma deficiente en FVIII como control.

Se usa plasma deficiente en FVIII como control.

Calentamiento previo (37°C 30 minutos) de la muestra problema y control que permite la precipitación del FVIII residual y aislar el antígeno libre.

El uso de una técnica más sencilla que simplifica la concentración FVIII que son capaces de medir a través del plasma normal.

Variante de test: Bethesda

No disponible en todos los laboratorios

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### BETHESDA

LAZARONI	BUCKETT	PERKINS	SELI	SE	CE
1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

**NIJMEGEN**

INIBIDOR	PLASMA NORMAL (PN)	INACTIVACIÓN (FV)	ACTIVACIÓN (FV)	ACTIVACIÓN (FV)	ACTIVACIÓN (FV)	ACTIVACIÓN (FV)
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%	100%	100%	100%
3	100%	100%	100%	100%	100%	100%
4	100%	100%	100%	100%	100%	100%
5	100%	100%	100%	100%	100%	100%
6	100%	100%	100%	100%	100%	100%
7	100%	100%	100%	100%	100%	100%
8	100%	100%	100%	100%	100%	100%
9	100%	100%	100%	100%	100%	100%
10	100%	100%	100%	100%	100%	100%

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Ejemplo 1**

- Plasma paciente (PN) FV= 2%
- Plasma Normal (PN) FV= 100%
- Composición: Inactivación a 37 °C durante 2 horas
- (PN+PN) = 88% FV
- Control: (PN+PN) = 88%
- Cálculo de factor VWF residual
- FV residual: (10/100) = 10%
- Comparar en la curva de Unidades Bethesda
- Corresponde: Inhibidor 0.14 IU/kg
- En este caso no deben hacerse diluciones del paciente

**Unidades Bethesda**  
Cantidad de inhibidor por volumen (ml) de plasma del paciente que inactiva el 50% de la actividad de FV en 1 ml de plasma normal durante una incubación de 2 horas a 37 °C.

del Boletín de la SEHH, 1994, 16(1): 10-11

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**EJEMPLOS DE CÁLCULO DE LA POTENCIA DE UN INHIBIDOR**

**Ejemplo 2**

- Plasma paciente (PN) FV= 0.2%
- Plasma Normal (PN) FV= 100%
- Composición: Inactivación a 37 °C a 2 horas
- (PN+PN) = 2% FV
- Control: (PN+PN) = 88%
- Cálculo de Factor VWF residual
- FV residual: (2/100) = 2%
- Como el nivel de FV residual es inferior del 25% se deben hacer diluciones del paciente. Se comienza con diluciones a 1:1 y a 1:2.

Dilución (PN+PN)	Nivel de FV residual (%)	Nivel de FV residual (%)	Unidades Bethesda (IU/kg)	Unidades Bethesda (IU/kg)
1:1	2%	11%	1.0	0.8
1:2	2%	11%	1.1	0.9

Las IU/kg de los miembros de pacientes cuando sobrepasa veinte:  $12 = \log (\text{Unidades Bethesda}) / 0.201$

**Para saber más consulte el protocolo de la SEHH**

del Boletín de la SEHH, 1994, 16(1): 10-11

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

### CINÉTICA DEL INHIBIDOR




---

---

---

---

---

---

---

---

### CURVAS DE RECUPERACIÓN DE FACTORES EN PROFILAXIS

Es un tratamiento que consiste en la infusión continua a largo plazo de concentrados de factor de coagulación para prevenir hemorragias espontáneas y la aparición de la artropatía hemofílica de los distintos factores VIII y IX disponibles en el mercado tiene una cierta variabilidad interindividual en los sujetos según la edad, índice de masa corporal, niveles de factor von Willebrand, etc.

Existen distintos tipos de esquemas de profilaxis basados en la frecuencia y dosis de factor administradas.

---

---

---

---

---

---

---

---

### CURVAS DE RECUPERACIÓN DE FACTORES EN PROFILAXIS

La profilaxis tiene como objetivo prevenir los sangrados y las complicaciones secundarias.

La profilaxis es ajustado por parámetros farmacocinéticos.

El término farmacocinética hace referencia al comportamiento de un fármaco en un organismo, incluyendo su absorción, distribución, metabolismo y distribución.

Para realizar un estudio de PK se realizan determinaciones de la actividad de factor de la coagulación residual en plasma después de la administración.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosificación de inhibidores específicos en unidades Bethesda y Nijmegen. Curvas de recuperación de factores en profilaxis.

**RECOMENDACIONES DE FARMACOCINÉTICA**

- Es básico conocer la hora exacta (hora y minutos) de administraciones de factor y extracciones de las muestras.
- Determinación de los niveles de factor plasmático.

**¿Cuáles son los mejores momentos de muestra?**

FVIII	FIX
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición y muestra a cualquier momento de la dosis</li> <li>• 0-6 h</li> <li>• 30-60 h</li> <li>• 40-60 h</li> <li>• 2 semanas (60 h de cada administración)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición y muestra a cualquier momento de la dosis</li> <li>• 24-60 h</li> <li>• 48-60 h</li> </ul>
<b>FVIII IN</b>	<b>FIX IN</b>
Añade muestra a las 60-80 h	Añade muestra entre 5-10 días

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**FARMACOCINÉTICA INDIVIDUALIZADA**

La farmacocinética se representa con una curva en la que los niveles de factor VIII van disminuyendo con el tiempo según el fármaco se va eliminando.

**Farmacocinética individualizada**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Para uso exclusivo del taller

## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con fVIII y emicizumab.

**Inducción de inmuno tolerancia en pacientes con hemofilia.**

A la terapia de inmunotolerancia, se le reconoce como la única estrategia probada para generar tolerancia antígeno-específica a factores de la coagulación.

Implica la administración repetida de concentrados de factores que puede ser por semanas o años, con el propósito de inducir tolerancia antígeno-específica. Costo calculado hasta en 50,000 EU/mes.

El éxito varía entre el 45-85% de los casos dependiendo el protocolo. Influyen muchos factores en el resultado de la terapia.

Wlan A, Almon C, et al. Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Inhibidores**

Uno de cada 3 pacientes con hemofilia grave desarrollará inhibidores después de 50 días de exposición.

El riesgo de formar inhibidores se incrementa hasta en un 40% dependiendo la mutación.

Detecciones grandes  
Mutaciones sin sentido  
 Misense  
Mutaciones de empalme

---

---

---

---

---

---

---

---

**Hemofilia A.**  
Dosificación de fVIII. Metodología de 1 paso

Es necesario demostrar el comportamiento de paralelismo para descartar inhibidores de interferencia.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con fVIII y emicizumab.

### Dosificación de fVIII. Metodología en 1 paso.



Se requiere:

Componente del reactivo	Finalidad
PDF VIII	Plasma deficiente en factor VIII.
Reactivo de TTPA	Provee fosfolípidos + un activador de la vía intrínseca
Cloruro de calcio	Recalcifica una vez que se pre-activaron los factores de la coagulación. Permite el acoplamiento de los complejos enzimáticos.
Plasma estándar	Por la curva de calibración.

**Paso** Ppac + PDFVIII + TTPA  $\xrightarrow{\text{CaCl}_2}$  Formación del coágulo.  
Tiempo depende del fVIII en el plasma del



207

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Dosificación de fVIII. Metodología en 2 pasos.



Se requiere:

Componente del reactivo	Finalidad
Suero activado (SA)	Provee factores D <sub>5</sub> , X, XIa para iniciar activación.
Factor V	Bohring? Co-factor requerido para generar trombina.
Plasma adsorto del paciente (PadPac)	Con Al(OH) <sub>3</sub> , se retienen factores VI, IX y X. Lo que previene progresión del primer paso antes de la formación de la protrombina.
Plasma normal	Provee protrombina y Ig
CaCl <sub>2</sub> y fL	Para facilitar la formación de los complejos enzimáticos.

**1er. Paso** PadPac + IV + SA + CaCl<sub>2</sub> + fL  $\xrightarrow{\text{FC}}$  FXa

**2º Paso** FXa + PPac  $\xrightarrow{\text{FC}}$  Formación del coágulo.  
Tiempo depende del fVIII en el plasma.



208

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Dosificación de fVIII. Prueba Cromogénica.



Se requiere:

Componente del reactivo	Finalidad
Coctail para generar FXa	Coctail fIXa, fX, fIIa, fV, CaCl <sub>2</sub> + fL.
Sustrato cromogénico	Sustrato sintético específico para el FXa. Puede contener inhibidor de la (trombina) para detener la generación de fIIa una vez que se añadió el cromógeno.
Plasma del Paciente	PPac

**1** Coctail ( fIXa, fX, fIIa + PPac  $\xrightarrow{\text{FC}}$  FXa  
CaCl<sub>2</sub> + fL.)

**2** FXa + Cromógeno  $\xrightarrow{\text{FC}}$  Color proporcional al fVIII presente.



209

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con fVIII y emicizumab.

**Dosificación de fVIII. Prueba Cromogénica.**

Por una curva patrón, se interpolan los resultados de absorbancia a 405 nm y se obtiene la cantidad de fVIII en la muestra del paciente.

**SOMETH**

---

---

---

---

---

---

---

---

**FVME**

**Factores de Vida Media Extendida.**

Ya están aquí!

- Pegilados
- Recombinantes
- Unidos a fVW
- Otros...

**SOMETH**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Productos de «vida media extendida» que afectan las pruebas de coagulación.**

Producto	Nombre comercial y compañía que distribuye.
rFVIII Fc	Eloctate/Elocta, Bioverativ, Cambridge, MA, USA
rFVIII-PEG	Adynovate/Adynovi, Shire, Dublin, Ireland
NS-GP	Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark
BAY-94-9027	Bayer, Berlin, Germany
rFVIII single chain	rFVIII-SC, Afatyla, CSL Behring, King of Prussia, PA, USA
rFIX fusion protein	rFIX FP, Idelvion, CSL Behring
rFIX Fc	Alprolix, Bioverativ
NS-GP	Rebinyn, Novo Nordisk

**SOMETH**

Laboratory assay measurement... Guo A Young y cols. Jour Thromb Haem 2019;16:1-573

---

---

---

---

---

---

---

---

## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con FVIII y emicizumab.

Opciones del laboratorio de coagulación para medir FVIII

Dosificación de factores con pruebas coagulométricas: Prueba de TTPa

Consideraciones:

Por lo menos 24 marcas de TTPa diferentes...

Para uso exclusivo del taller

273

---

---

---

---

---

---

---

---

TTPa. Tipos de activadores empleados.

- Caolín (Stago –PTT reagent-, Siemens –Pathromtin-)
- Sílica micronizada (Organon- Platelin LS-)
- Ácido elágico (Siemens – Actin FSL-)
- Polifenoles (Stago-Cehascreen

Para uso exclusivo del taller

274

---

---

---

---

---

---

---

---

TTPa. Tipos de fosfolípidos.

- Cerebro de conejo (Stago)
- Cerebro de conejo y soja (Actin FSL - Siemens)
- Soya (Actin FS -Siemens-)
- Placenta humana (Pathromtin – Siemens-)
- Cerebro de conejo
- Cerebro bovino
- Fosfolípidos sintéticos

Para uso exclusivo del taller

275

---

---

---

---

---

---

---

---



## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con fvIII y emicizumab.

### Emicizumab

“Anticuerpo con capacidad para imitar la función del fvIII sin despertar la respuesta”

The diagram shows the FVIII pathway where FVIII is activated to FVIIIa by FVIIa. FVIIIa then activates FX to FXa, which activates FII to FIIa, which activates FV to FVa, which activates FXIII to FXIIIa, which activates FII to FIIa. FIIa then activates FVIII to FVIIIa, completing the cycle. Emicizumab is shown as a blue line that bypasses the need for FVIIIa to activate FX.

**Para uso exclusivo del taller**

---

---

---

---

---

---

---

---

### EMICIZUMAB

Pacientes HA y controles con diferentes concentraciones de emicizumab. Pruebas coagulométricas de TTPa y TT.

Graph A: TTPa (seconds) vs Emicizumab (µg/mL). The y-axis ranges from 0 to 90. The x-axis ranges from 0 to 200. The curve shows a sharp drop from ~85 to ~30 seconds at low concentrations, then remains flat.

Graph B: TT (seconds) vs Emicizumab (µg/mL). The y-axis ranges from 0 to 25. The x-axis ranges from 0 to 200. The curve shows a slight increase from ~18 to ~22 seconds, then remains flat.

**Comportamiento semejante, a bajas concentraciones del anticuerpo, los TTPa se acortan.**

**Para uso exclusivo del taller**

---

---

---

---

---

---

---

---

### EMICIZUMAB

Pacientes con AVK y controles con diferentes concentraciones de emicizumab. Prueba de TP, diferentes reactivos.

Graph A: INR (Maximales CT) vs Emicizumab (µg/mL). The y-axis ranges from 1 to 8. The x-axis ranges from 0 to 200. The curve shows a slight increase from ~3.5 to ~5.5.

Graph B: APTT (Maximales CT) vs Emicizumab (µg/mL). The y-axis ranges from 1 to 6. The x-axis ranges from 0 to 200. The curve shows a slight increase from ~3.5 to ~4.5.

**El emicizumab afecta relativamente poco al TP.**

**Para uso exclusivo del taller**

---

---

---

---

---

---

---

---



## Retos para el laboratorio en la inmunoterapia con fVIII y emicizumab.

### Conclusiones

- a) Pruebas cromogénicas para fVIII y fIX de forma nacional o regional.
- b) Redes de trabajo (interlaboratorios), para ofrecer como equipo las pruebas necesarias dependiendo el tipo de producto que recibe el paciente.
- c) Reglamentar la medición de los productos, de forma que se obligue a utilizar el estándar de medición adecuado al producto que recibe el paciente, ya sea por PCOAGS o PCROMS.
- d) Comparar las mediciones locales contra estándares adecuados para «validar» los métodos.

**Instituciones regulatorias o de consenso, deben emitir las especificaciones y/ó recomendaciones pertinentes para un manejo seguro de los pacientes.**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones

Es importante conocer los nuevos productos terapéuticos y los efectos en el laboratorio de coagulación.

El estudio de la hemostasia en el laboratorio siempre ha significado un reto.

Debemos prepararnos con nuevas herramientas y el conocimiento de su aplicación.

Se requiere educar a médicos, personal de laboratorio.

---

---

---

---

---

---

---

---