



# Alteraciones de la Hemostasia y Opciones Terapéuticas

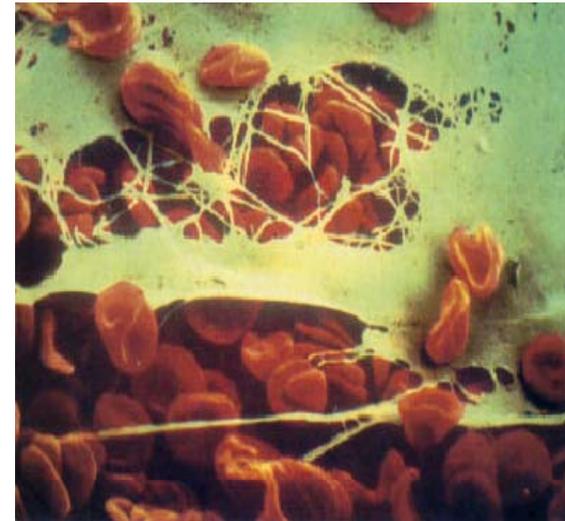
Dr. Ramiro Núñez  
H.U. Virgen del Rocío. Sevilla

# Concepto de hemostasia

---

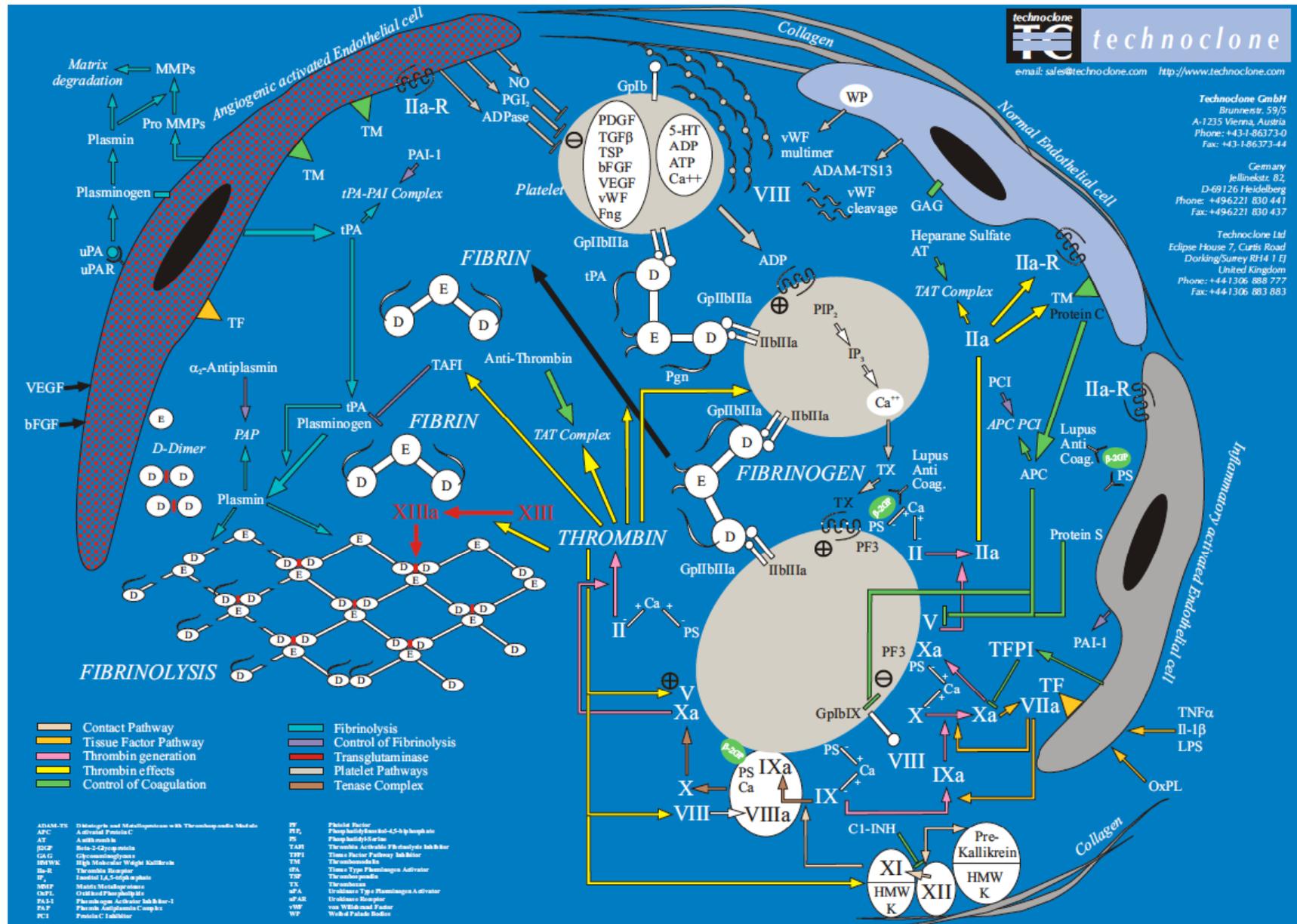
Mecanismo de defensa constituido por un conjunto organizado de interacciones entre células y vasos sanguíneos, proteínas plasmáticas y sustancias de muy bajo peso molecular cuya función es:

- Prevenir la pérdida de sangre de los vasos intactos.
- Detener hemorragia de vasos lesionados.
- Mantener flujo sanguíneo.
- Interacción con otros sistemas biológicos: reparación de tejidos y vasos lesionados, defensa frente a microorganismos



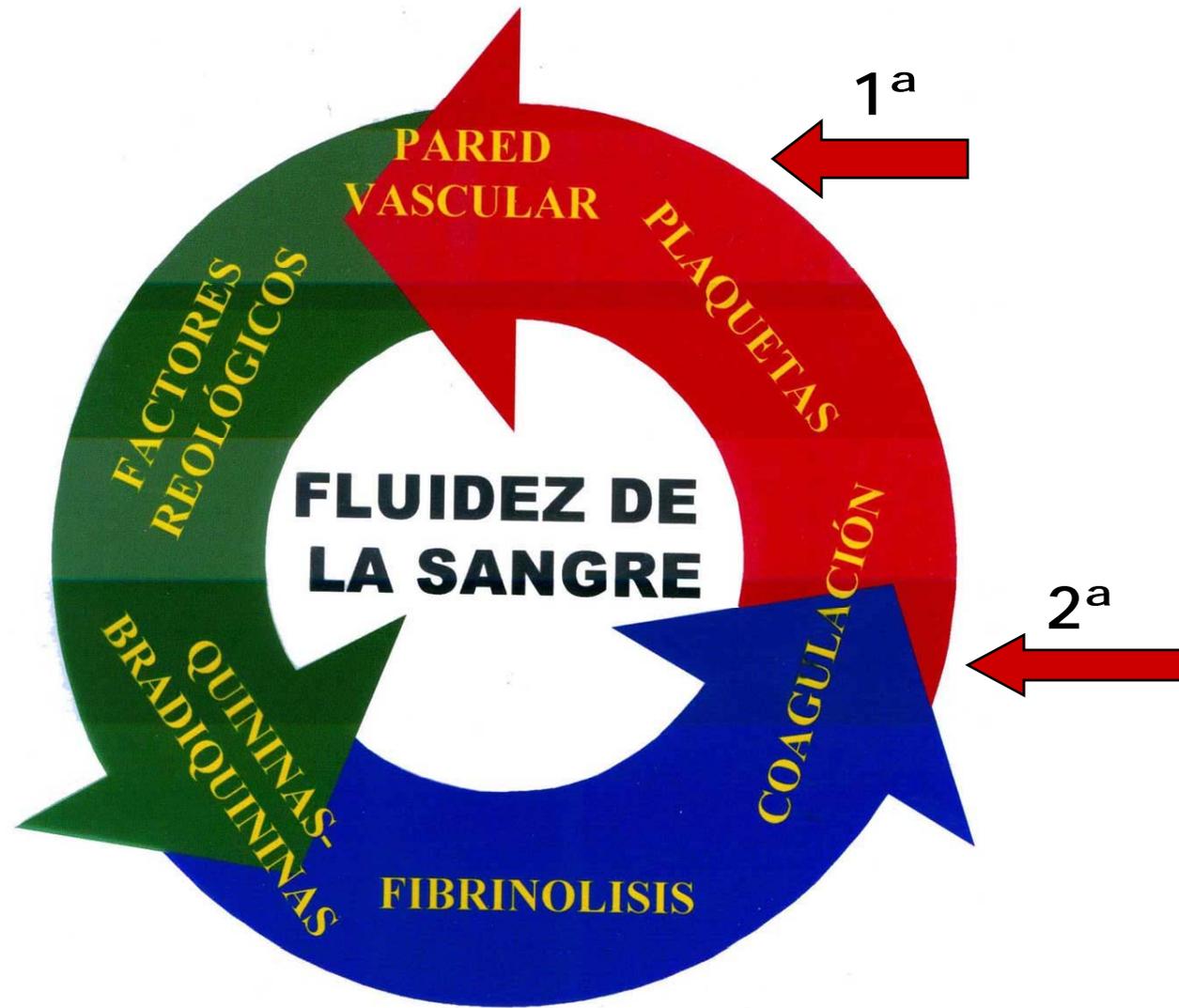
**Eficacia + Inocuidad: rápida, localizada y poco extensa.**

# Hemostasia: proceso integrado complejo



# Sistema hemostático

---



Historia de sangrado



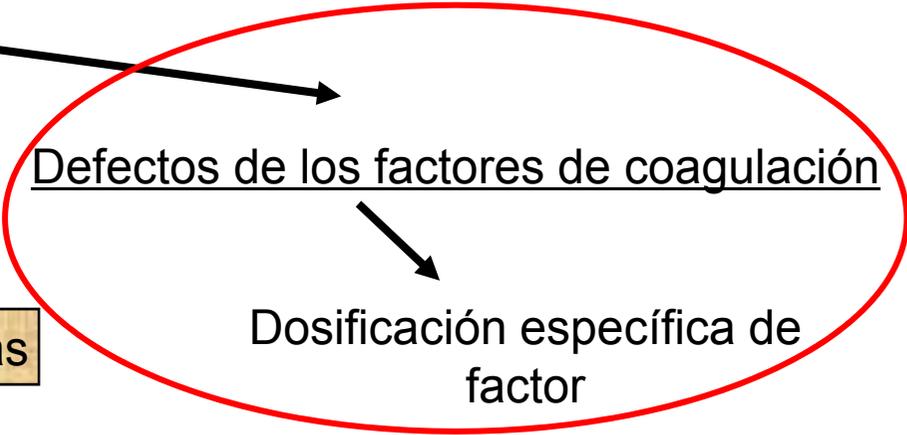
Test iniciales  
Hemograma, TP, TTPa, TT, TR, PFA-100

Defectos de la hemostasia primaria

Defectos de los factores de coagulación

EVW

Alteraciones plaquetarias



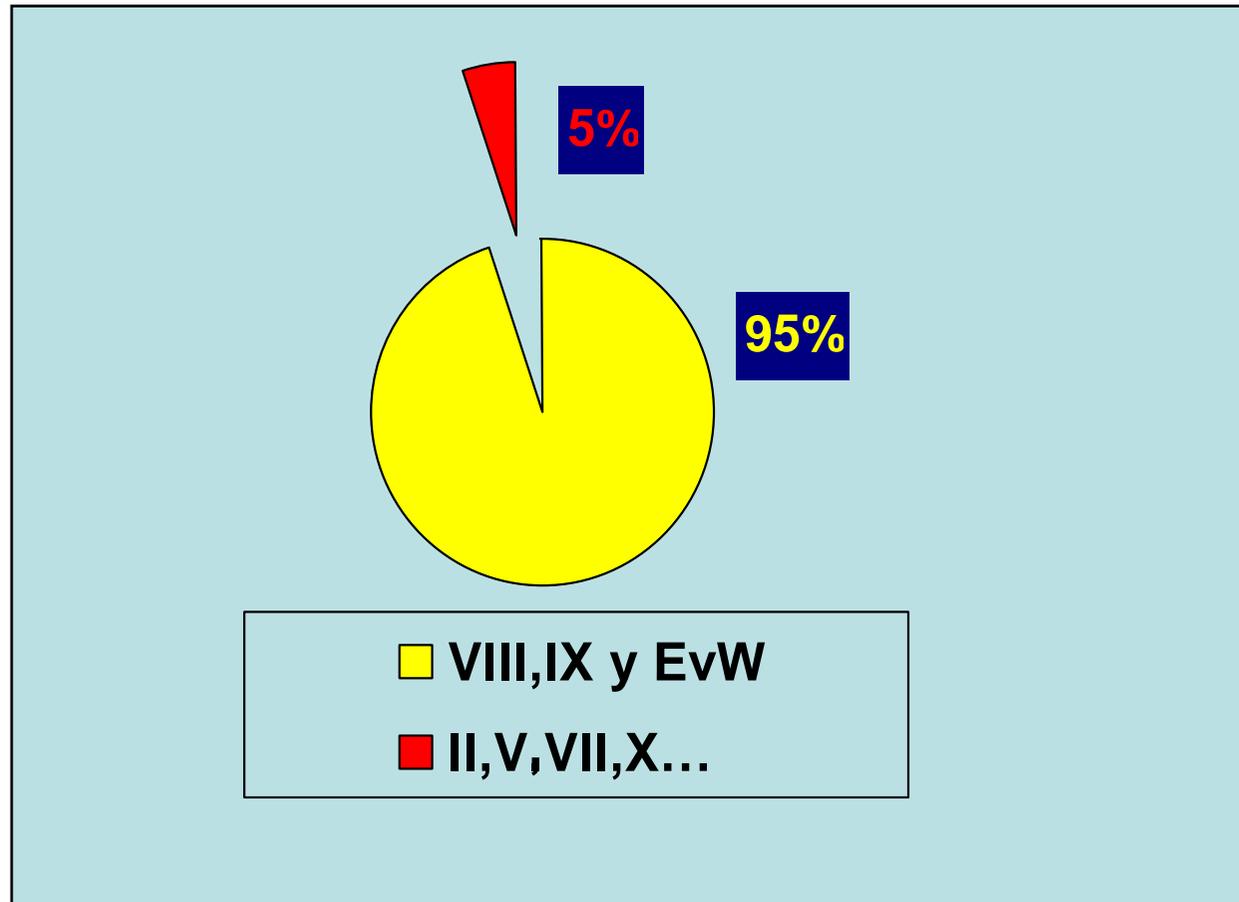
Dosificación específica de factor

FVW: Ag  
FVW: Rco  
FVIII:C  
↓  
Multímeros  
RIPA

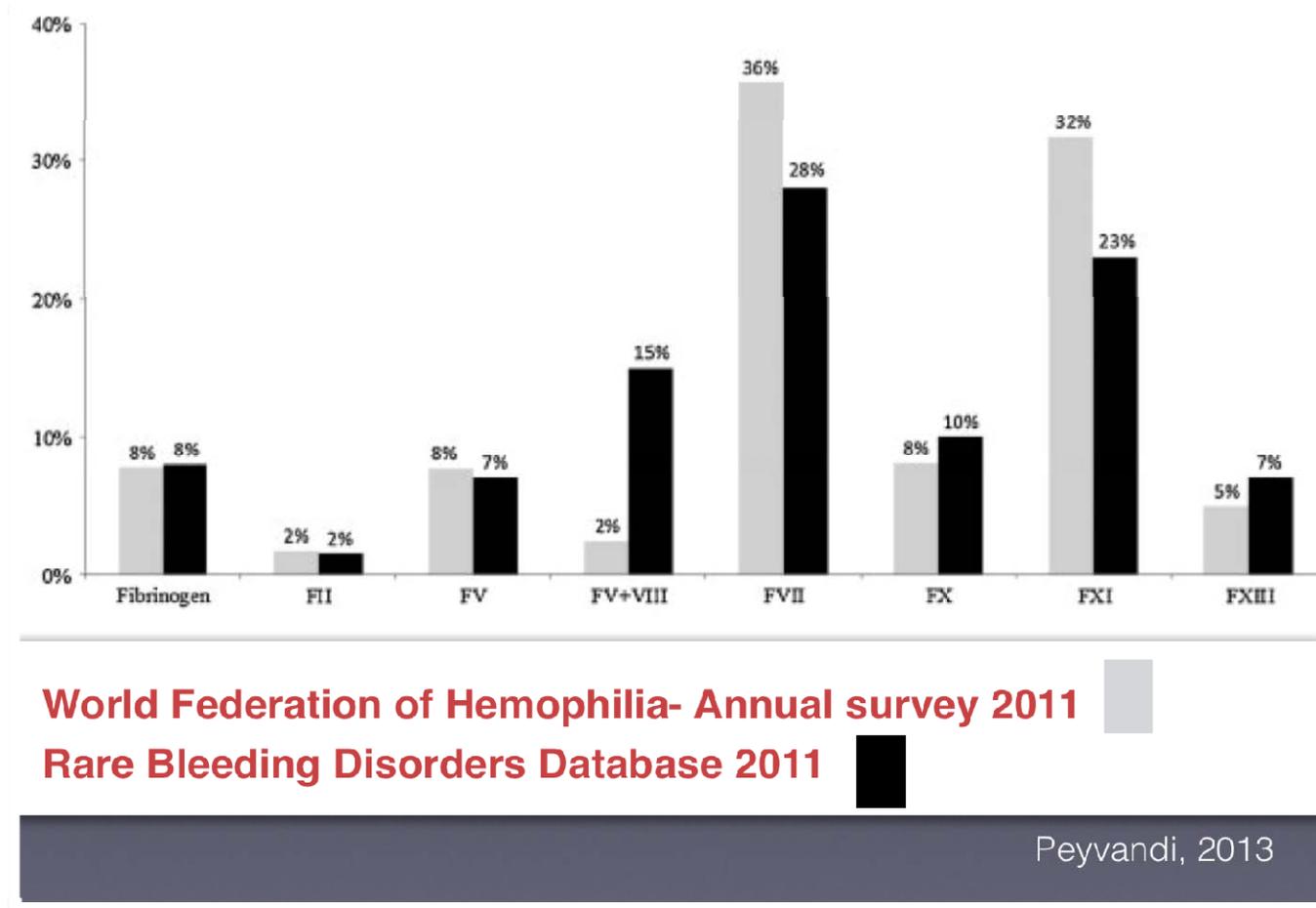
Número de plaquetas  
Morfología de plaquetas  
Pruebas de función de plaquetas

# Enfermedades congénitas hemorrágicas de la coagulación

---



# Deficiencias infrecuentes



## Deficiencias infrecuentes. Manifestaciones

---

- Ampla variedad de síntomas, de leves a graves
- Registro Iraní, EN-RBD y Registro Norteamericano
- Asociación variable entre el nivel de actividad residual del factor deficitario y el riesgo de sangrado



- Epistaxis, menorragia, hemorragia postparto
- Sangrado postquirúrgico excesivo
- Hemorragia intracraneal: FXIII, Fib, FX, FVII
- Cordón umbilical: FXIII, Fib, FX
- Gastrointestinal: FX
- Hemartros: Fib, FII, FX, FIX, FXIII
- Muscular: Fib, FII, FX.
- Trombosis: Fib, FVII
- Abortos de repetición: Fib, FXIII
- Dificultad para cicatrización: FXIII

# Fenotipo clínico y de laboratorio

## OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

### Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity

F. PEYVANDI,\* D. DI MICHELE,† P. H. B. BOLTON-MAGGS,‡ C. A. LEE,§ A. TRIPODI¶ and A. SRIVASTAVA\*\* FOR THE PROJECT ON CONSENSUS DEFINITIONS IN RARE BLEEDING DISORDERS OF THE FACTOR VIII/FACTOR IX SCIENTIFIC AND STANDARDISATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

**Table 3** Proposal of the project on RBDs

Coagulant factor	Laboratory phenotype		
	Coagulant activity		
	Severe	Moderate	Mild
Fibrinogen	Undetectable clot	0.1–1g L <sup>-1</sup>	> 1 g L <sup>-1</sup>
FII	Undetectable activity	≤ 10%	> 10%
FV	Undetectable activity	< 10%	≥ 10%
FV + FVIII	< 20%	20–40%	> 40%
FVII	< 10%	10–20%	> 20%
FX	< 10%	10–40%	> 40%
FXIII	Undetectable activity	< 30%	≥ 30%

- 1 Fibrinogen, FII, FX and FXIII deficiencies are RBDs with a *strong association* between clinical severity and coagulant activity level, with a few exceptions.
- 2 FV and FVII deficiencies are RBDs with a *poor association* between clinical severity and coagulant activity level.
- 3 FXI deficiency shows *no association* between clinical severity and coagulant activity level, both when undetectable or moderately reduced (< 20%).
- 4 Compound FV + FVIII deficiency is mainly associated with *mild or moderate clinical symptoms* and patients rarely experience severe bleeding.

# Opciones terapéuticas

---

## Tratamiento sustitutivo

- Plasma Fresco Congelado (PFC)
- Crioprecipitado (*no utilizado en la UE salvo en Reino Unido*)
- Concentrados de Complejo Protrombínico (CCP)
- Concentrados específicos:
  - derivados del plasma: Fibrinógeno, FVII, FX, FXI y FXIII
  - recombinantes: FVIIa y FXIIIa<sub>2</sub>

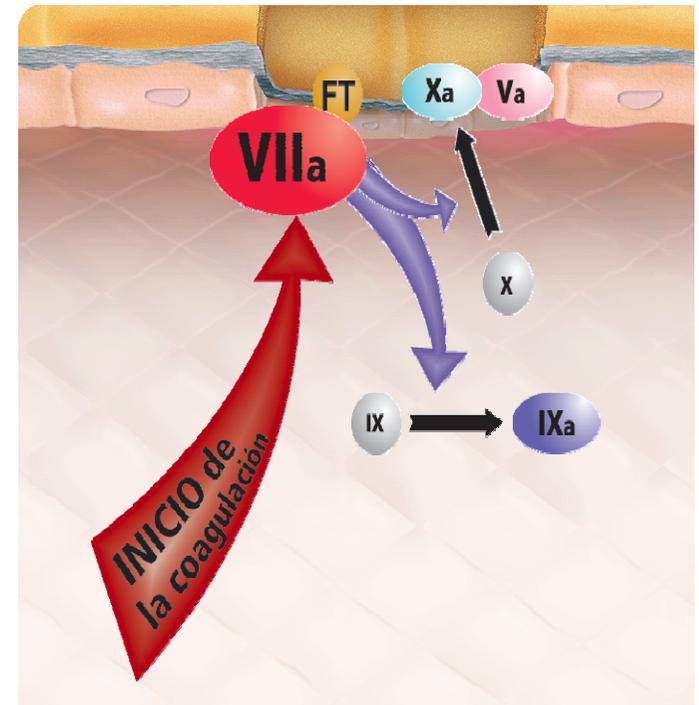
## Terapias adyuvantes no transfusionales

- Antifibrinolíticos
- Desmopresina
- Estrógenos/ progesterona
- Trombina tópica, gomas de fibrina

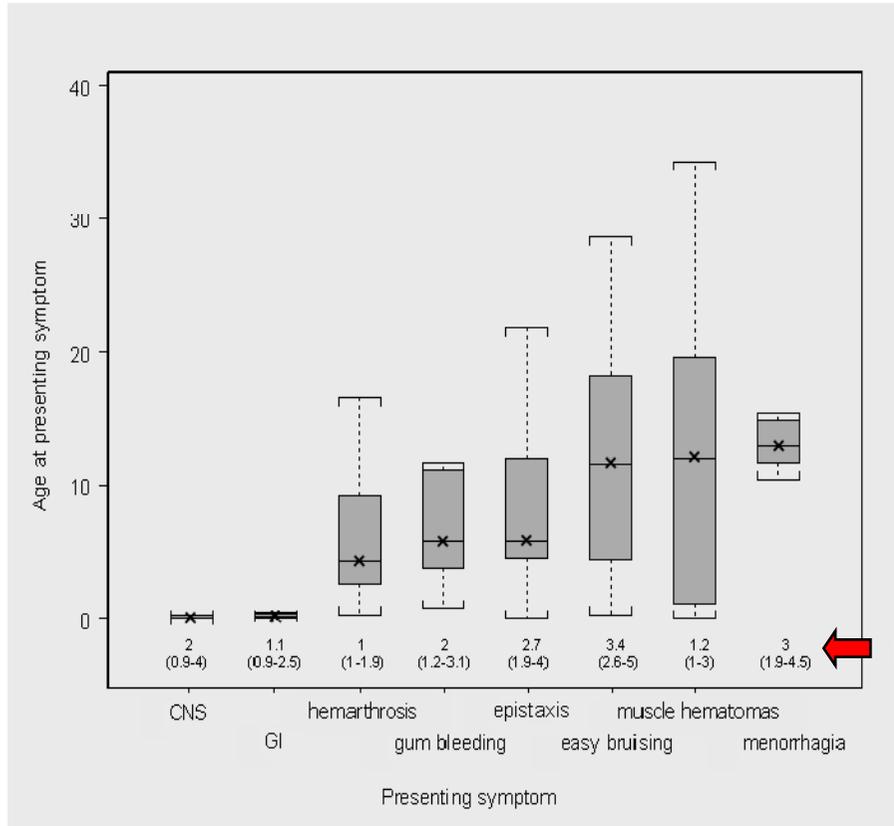
# Deficiencia FVII

---

- Descrita por Alexander en 1951.
- Síntesis hepática (vit. K dependiente).
- Vida media 3-5 horas.
- Prevalencia 1:300.000.
- Cromosoma 13 (q34).
- Fase de inicio: Unión FT-FVIIa.



# Deficiencia FVII. Clínica



- **Homocigotos y dobles heterocigotos.**
- **FVII <1%: Hemorragias graves**
  - SNC
  - Hemartrosis
  - Hematomas musculares
  - Epistaxis, gingivorragias, hematuria, hemorragias post exodoncia.
  - Menorragia
- **FVII >5%: síntomas leves**
- **Grupo STER: hemofilia-like, plaquetas-like, asintomáticos**

# Deficiencia FVII. Tratamiento

---

	Potencia (UI/mL)	Demanda	Profilaxis
<b>PFC</b>	1	15-20 ml/kg + 5 ml/12 h	--
<b>PCCs</b>	5-10	50 U Kg + 10-20 U/kg/8 h	--
<b>pdFVII*</b>	20-40	30-40 U/kg/6-24 h	--
<b>rFVIIa</b>	<b>&gt;25000</b>	<b>20-30 µg/Kg/4-6 h</b>	<b>20 µg/Kg/2xsem</b>

\*No comercializado en España

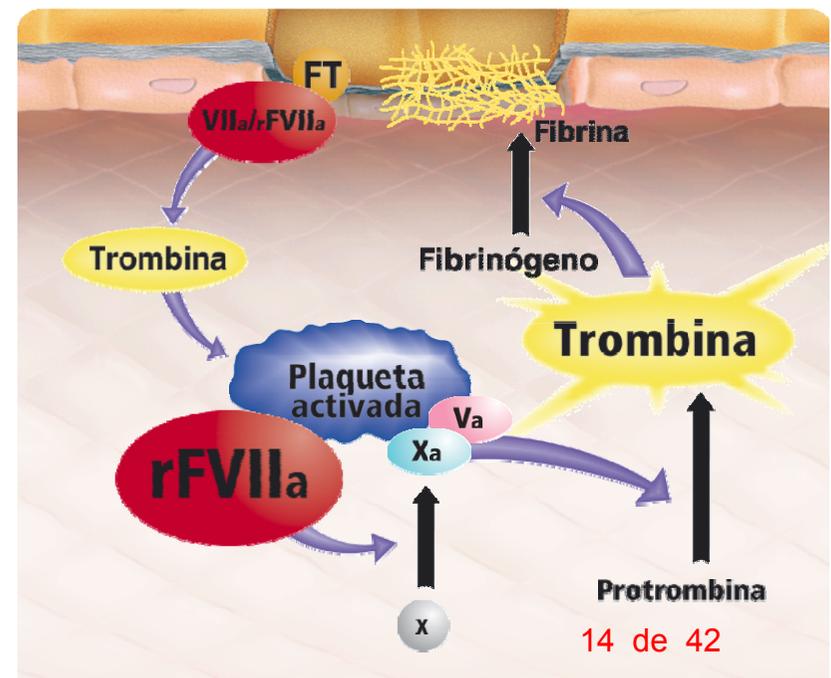
FVII vida media 3-5 h

Nivel hemostático 10-20%



# Deficiencia FVII. Tratamiento

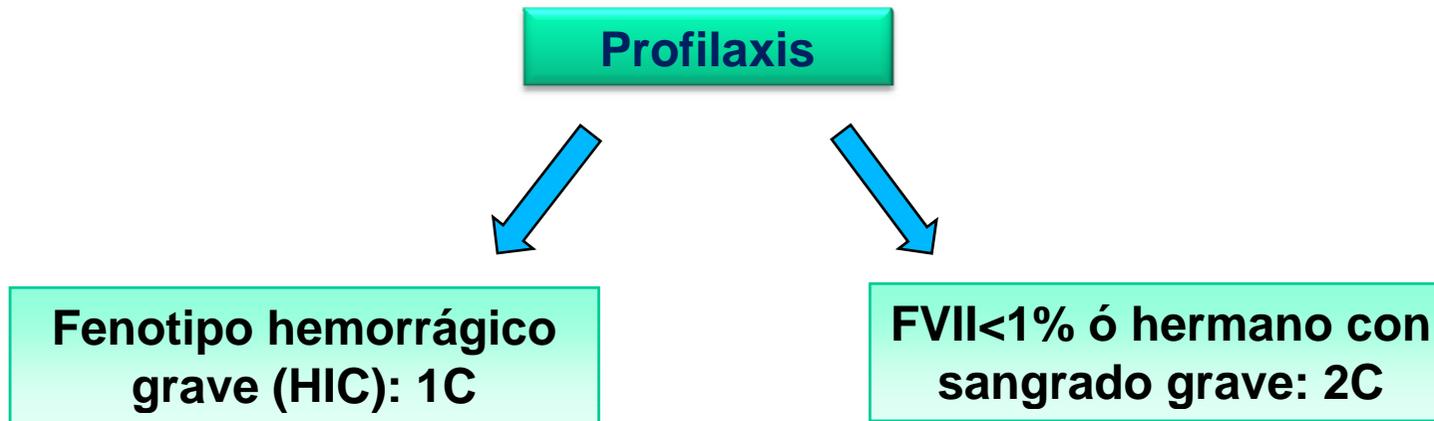
- rFVIIa, Novoseven ®, Novonordisk, Bagsvaerd, Dinamarca.
- Indicaciones
  - Hemofilia congénita con inhibidor.
  - Hemofilia adquirida
  - **Deficiencia de FVII**
  - Trombastenia de Glanzmann y refractariedad a la trasfusión de plaquetas.
- Dosis: 20-30 µg/kg/4-6 h  
(90-120 µg/kg/2.5 h)



# Deficiencia FVII. Profilaxis

---

- 12 series de casos: 31 pacientes (20 rFVIIa).
- HIC, hematomas de repetición, hemorragia gastrointestinal.



- En cirugía mayor: 157 procedimientos. Profilaxis con tratamiento sustitutivo si:
  - FVII:C < 10%
  - FVII:C > 10% y < 30% + H<sup>a</sup> hemorragias



rFVIIa: 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 4-8 horas x 4 d. Posteriormente cada 12-24 horas durante 2 d. y cada 48 horas x 2 d.

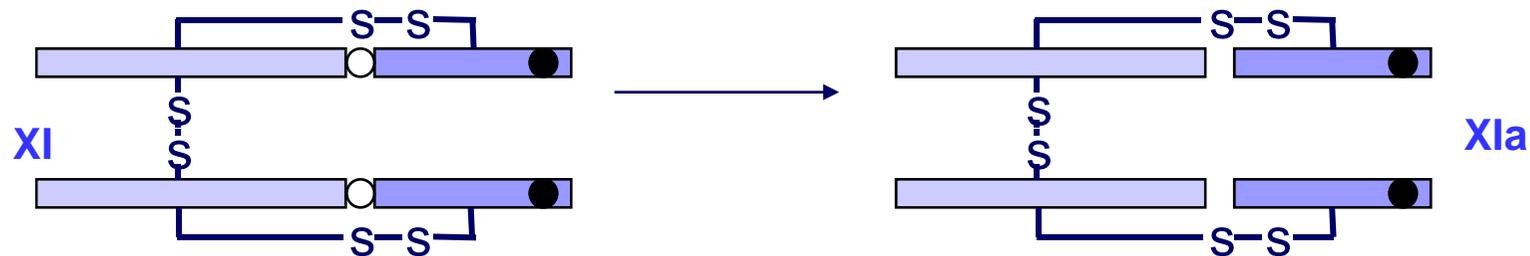
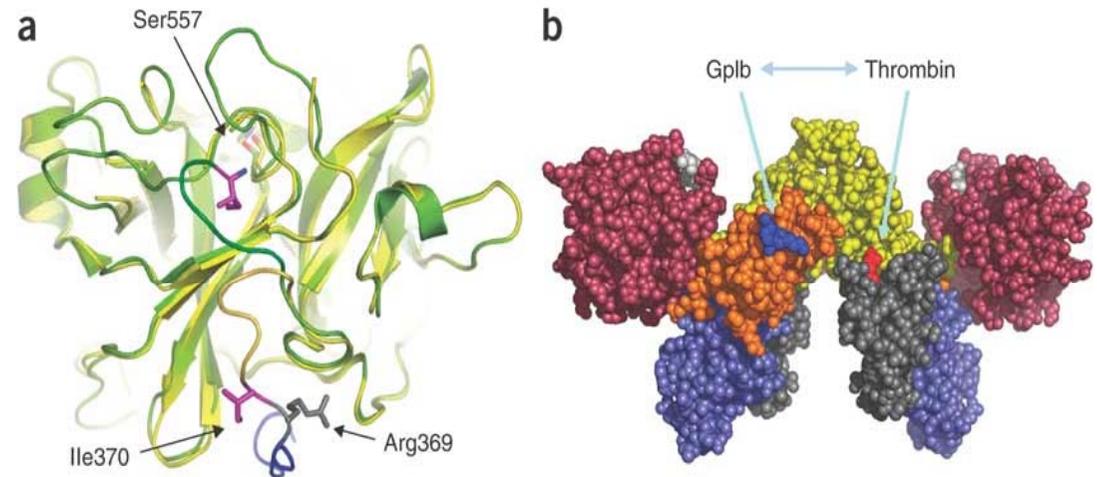
# Deficiencia FVII. Concentrados en desarrollo

	<b>BAY 86-6150</b> Bayer	<b>BAX817</b> Baxter	<b>CSL689</b> CSL	<b>CB813/PF-05280602</b> Pfizer	<b>rFVIIa transgénico</b> LFB
<b>Molécula</b>	<b>Análogo rFVIIa</b> <b>6 secuencias modificadas</b>	<b>SF rFVIIa</b> <b>GlicoPEG</b>	<b>rFVIIa-AFP</b> <b>Proteína de fusión con la albúmina</b>	<b>Análogo rFVIIa</b> <b>2 secuencias modificadas</b>	<b>rFVIIa (conejo)</b>
<b>Estrategia</b>	<b>Mayor actividad hemostática</b> <b>Menor inactivación proteolítica</b>	<b>Alargar vida media</b> <b>Menor inmunogenicidad</b>	<b>Alargar vida media</b>	<b>Mayor actividad hemostática</b> <b>Menor inactivación proteolítica</b>	
<b>Fase de desarrollo clínico</b>	<b>Fase 2/3</b>	<b>Fase 3</b>	<b>Fase 1a completada</b>	<b>Fase 1b</b>	<b>Fase 1b</b>



# Deficiencia FXI

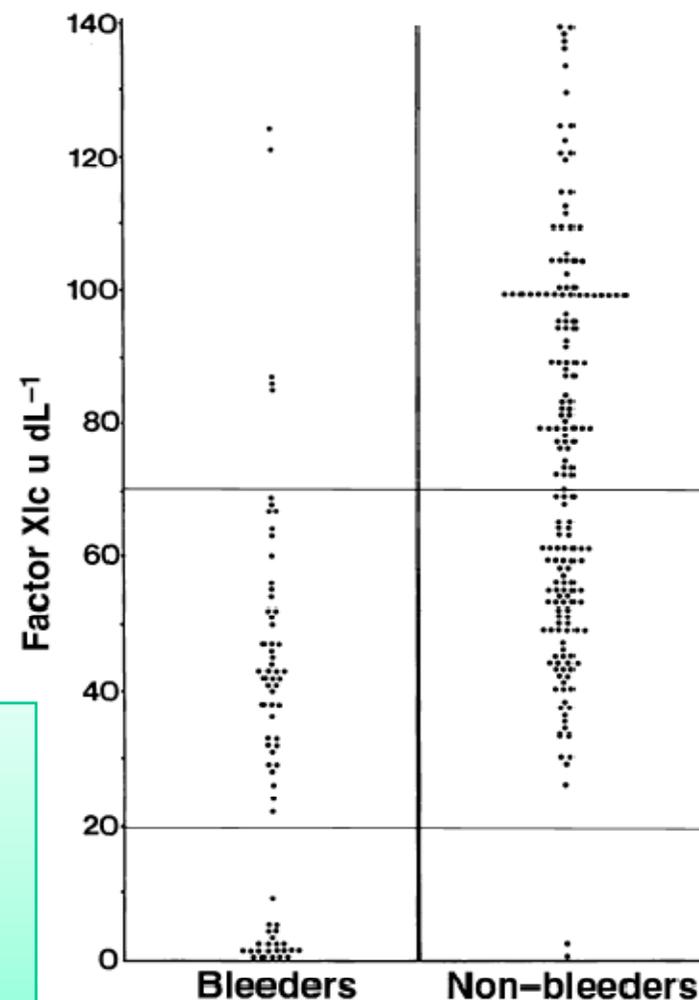
- Hemofilia C (1953).
- Prevalencia 1:1.000.000 (judíos asquenazi: 9%).
- Síntesis hepática.
- Glicoproteína de dos cadenas idénticas (160 kD).
- Vida media 48 h.
- Función importante en amplificación de coagulación. Inhibición fibrinolisis.



# Deficiencia FXI. Clínica

- HETEROGÉNEA.
- FXI < 20%: pueden presentar sangrado grave (homocigotos, dobles heterocigotos)
- FXI > 20%: fenotipo mas variable. No espontáneo, tras trauma o cirugía (heterocigotos)
- Hematomas, epistaxis, hematuria.
- Menorragia, posparto.

Pobre correlación con la actividad basal del FXI  
Las decisiones terapéuticas deben **individualizarse** siempre en función del **fenotipo hemorrágico** del paciente



K. GOMEZ and P. BOLTON-MAGGS  
*Haemophilia* (2008), 14, 1183–1189

# Deficiencia FXI. Tratamiento

---

- **Episodios leves: pueden no requerir.**
- **Antifibrinolíticos (no en hematurias).**
- **PFC:**
  - Carga: 15-20 mL/kg.
  - Mantenimiento: 3-6 mL/kg cada 24 horas.
- **Concentrados de FXI**
  - 20-30 UI/kg cada 24-48 h.
  - Obstetricia: 15 UI/kg/48 h desde el inicio del parto hasta 5-10 días postparto



# Deficiencia FXI. Tratamiento

---

- **Hemoleven. LFB, Francia**
  - Plasma: Europa Occidental: no remunerado
  - Inactivación viral: TNBP/polisorbato 80, 15 nm nanofiltración
  - Adición de heparina, antitrombina III e inhibidor de la C-1 esterasa.

**“parsimonious use of replacement therapy”**

Salomon et al. Haemophilia 2006; 12:490



# Deficiencia FXI. Tratamiento

---

- **Trombosis venosa, arterial y CID tras tratamiento con concentrados.**

Descrito en ancianos con factores de riesgo tromboembólico o cardiovascular, en gestantes y en pacientes neoplásicos.

**Evitar niveles plasmáticos de FXI:C > 50-70%**

- **Inhibidores en deficiencias graves tras exposición a productos derivados del plasma (PFC, dpFXI).**

Un estudio de 118 pacientes no relacionados con deficiencia grave del FXI reveló 7 inhibidores adquiridos tras exposición a productos plasmáticos (Salomon O, Blood 2003)

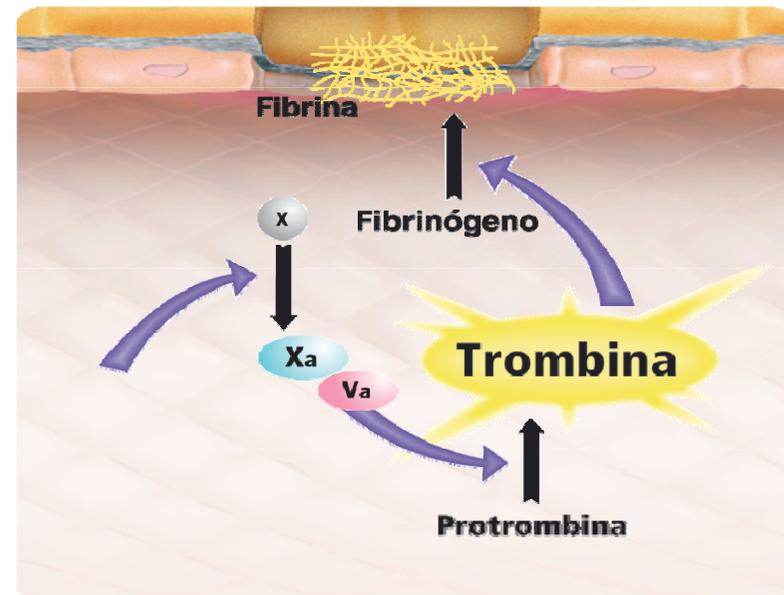
**En deficiencias graves y pacientes expuestos al plasma, realizar siempre screening de inhibidores antes de procedimientos invasivos programados.**



# Deficiencia FX

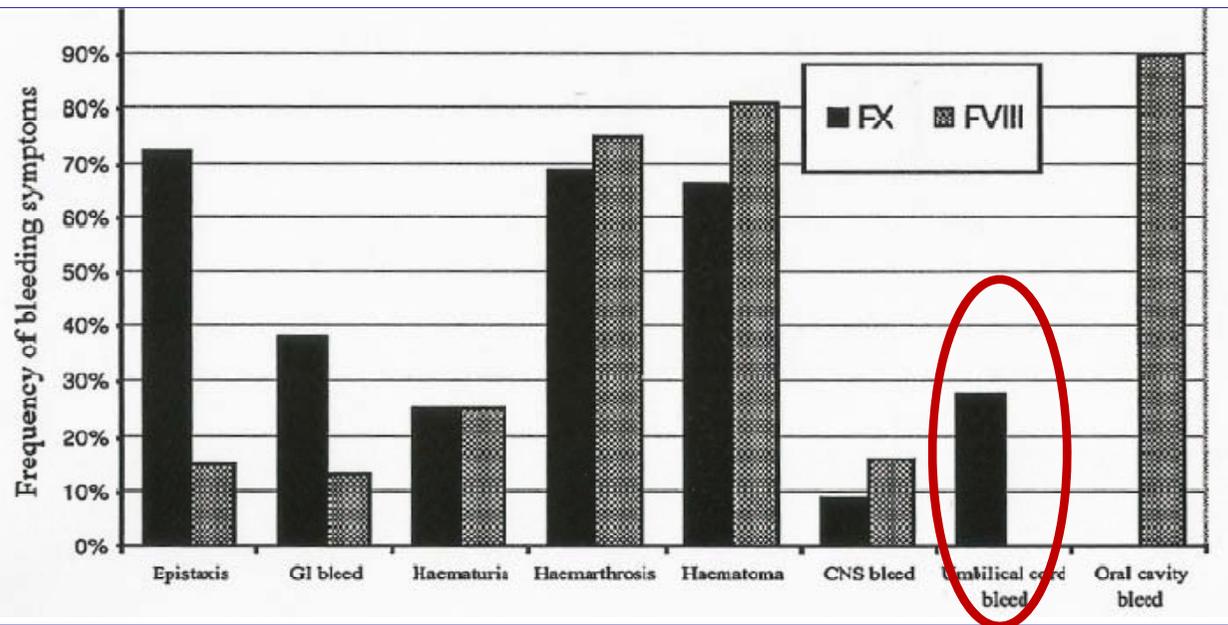
---

- Descrita familias Stuart y Power 1956-57.
- Síntesis hepática (vit. K dependiente).
- Prevalencia 1:1.000.000 (Irán 1:200.000).
- Activador fisiológico de protrombina.
- Vida media 40 h.



# Deficiencia FX. Clínica

- Síntomas graves infrecuentes con niveles > 2%.
- Hemartrosis recurrentes, tejidos blandos, gastrointestinal, hematuria, epistaxis, SNC.
- Sangrado de cordón umbilical (28%).



**Los pacientes con deficiencia grave: síntomas más severos de todas las coagulopatías infrecuentes**

# Deficiencia FX. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
PFC	15-20 ml/kg + 10 ml/24-48 h	-
CCP	30 U/Kg/48 h	-
<b>FX-dp</b>	<b>10-20 U/kg/48 h</b>	<b>10-15 U/Kg/semana</b>

FX vida media 40 h

Nivel hemostático 10-20%



# Deficiencia FX. Tratamiento

---

- Factor X P Behring (CSL, Marburg, Alemania).
- Inactivación viral: pasteurización a 60°, 10 h.
- Contenido:
  - Factor X: 30-60 UI/mL.
  - Factor IX: 30 UI/mL.
- Indicación:
  - Hemofilia B.
  - Otras deficiencias: FX.
- Presentación: Factor IX P Behring 600 U.I.



# Deficiencia FX. Profilaxis

---

**Varón, 27 años, antecedentes hemorrágicos:**

- H. cordón umbilical.
- HIC (2, 7 y 14 meses).
- Hemartros.
- Hematuria.
- Hematomas.

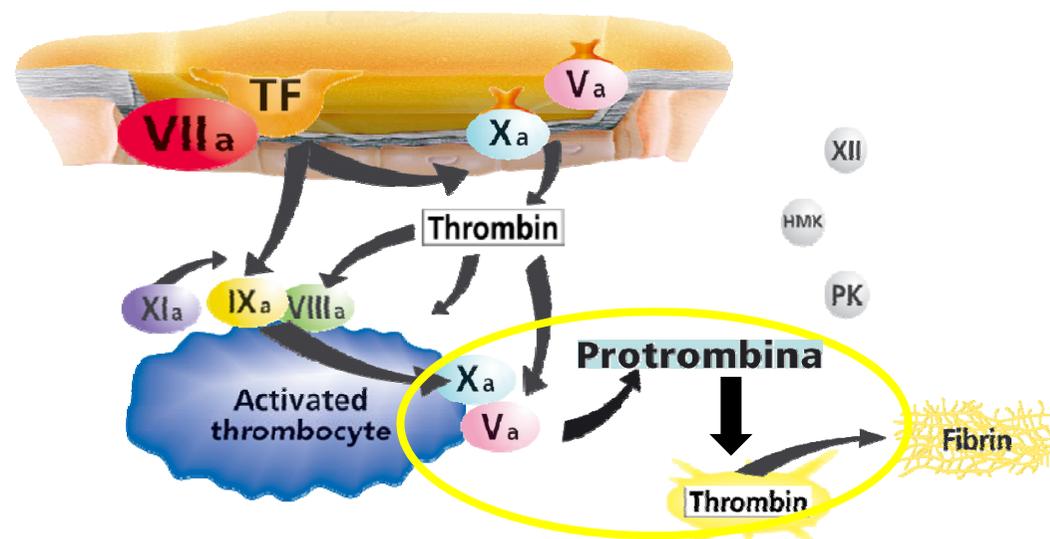
	FX:C	FX:Ag	TP/TPTa
<b>Propósitos</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>0</b>	<b>70/131</b>
Madre	41	30	12/39
Padre	46	24	11/40
Hermano	44	--	14/40

**Inicia profilaxis a los 6 años: vida normal**



# Deficiencia FV

- Descrita por Owren en 1947 (parahemofilia).
- Síntesis hepática y megacariocítica.
- Vida media 15-30 h.
- 75% circula en la sangre. 25 % almacenado en las plaquetas.
- Prevalencia 1:1.000.000.
- FV actúa como cofactor no enzimático del FXa para convertir la protrombina en trombina.



# Deficiencia FV. Clínica

---

- Sintomatología en homocigotos y dobles heterocigotos
  - FV: 10-15% no sangrados espontáneos
  - FV: 5-10% síntomas leves
  - FV: <5% síntomas graves
    - Primeros años de vida, con sangrado de cordón umbilical, epistaxis, sangrado oral y hematomas.
    - Menorragia, sangrado posparto.
    - Sangrado posquirúrgico.
    - Hematomos traumáticos ocasionales.

En general, sintomatología más leve que otras deficiencias de factores.



# Deficiencia FV. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	15-20 ml/kg + 10 ml/12-24 h	*15-20 U/Kg/48 h
<b>Plaquetas</b>	1 U/10 Kg	
<b>rFVIIa (casos aislados)</b>	15-30 µg/kg/4-6 h	

\*20 meses de tratamiento (HIC)

FX vida media 12-36 h

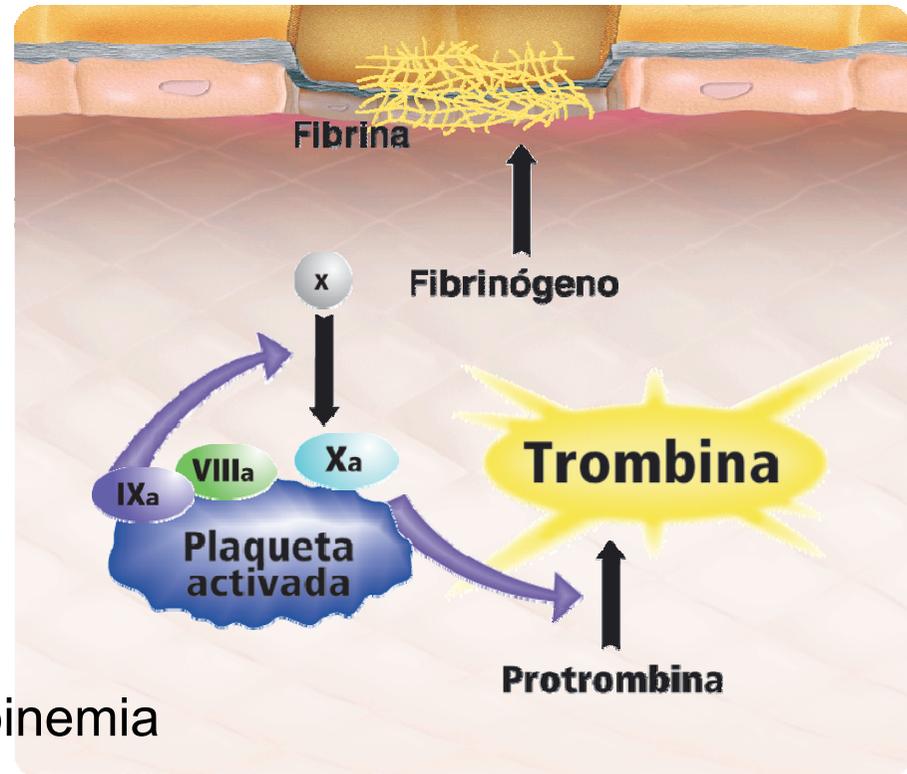
Nivel hemostático 15-25%



# Deficiencia FII (Protrombina)

---

- Descrita por Quiz en 1947.
- Prevalencia: 1:2000000.
- Síntesis hepática (Vit. K dependiente)
- Vida media 70 horas
- Sustrato FXa+FV+Ca
- Deficiencia tipo I: hipoprotrombinemia
- Deficiencia tipo II: disprotrombinemia y dishipoprotrombinemia



# Deficiencia FII. Clínica

Manifestaciones hemorrágicas	Pacientes	Sangrados	%
→ Hemorragia umbilical	26	4	15.4
Epistaxis	26	14	53.8
Hematomas y equimosis	26	17	65.3
Gingivorragias	26	3	11.5
Exodoncias	26	9	34.6
Gastrointestinal o abdominal	26	3	11.5
→ Hemartros	26	11	42.3
Hematuria	26	2	7.6
Menorragias, metrorragias	3	3	100.0
Post-parto hemorragias	2	2	100.0
HIC	26	3	11.5

# Deficiencia FII. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	15-20 ml/kg + 5-10 ml/24-48 h	
<b>CCPs</b>	30 U/kg/48 h	15-25 U/kg/semana

Vida media 70 h

Nivel hemostático 20-30%

# Deficiencia FII. Tratamiento. CCPs

---

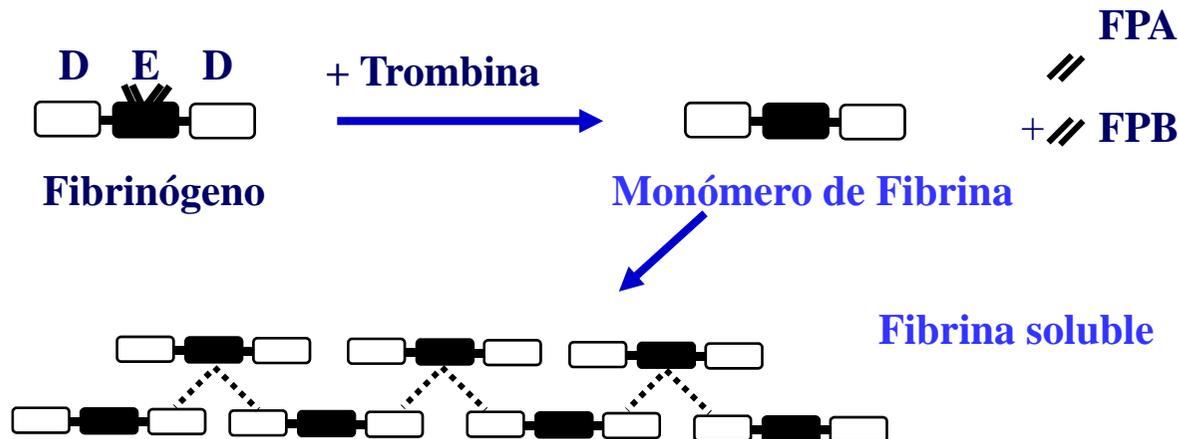
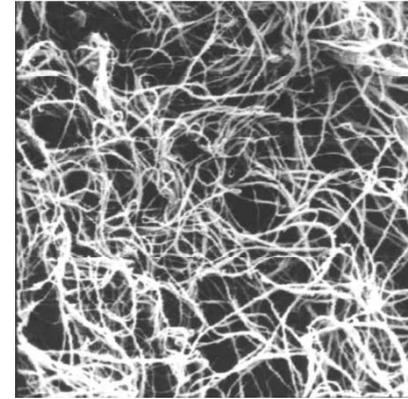
	<b>FII</b>	<b>FVII</b>	<b>FIX</b>	<b>FX</b>
<b>Beriplex 500UI</b>	20-48 (133%)	10-25 (69%)	20-31 (100%)	22-60 (161%)
<b>Octaplex 500UI</b>	11-38 (98%)	9-24 (66%)	25 (100%)	18-30 (96%)
<b>Prothromplex 600UI</b>	30 (100%)	25 (83%)	30 (100%)	30 (100%)

No superar niveles de 150% del resto de los factores



# Deficiencia Fibrinógeno

- Autosómica recesiva. Disfibrinogenemia: AD
- Prevalencia 1:1.000000.
- Síntesis hepática.
- Reserva intracelular: gránulos  $\alpha$  plaquetarios.
- Paso final: formación de fibrina. Agregación plaquetaria.
- Vida media: 4 días.



# Deficiencia Fibrinógeno. Clínica

---

- Periodo neonatal: **cordón umbilical (75%)**.
- Infancia: **HIC** causa de muerte (10%).
- Hemartrosis 20%-54%.
- Hematomas, mucosas, gastrointestinal, genitourinario
- Rotura esplénica espontánea.
- Mujeres: abortos espontáneos precoces, metrorragias, h. postparto.
- Mala cicatrización de heridas, dehiscencia de suturas.
- **Trombosis arterial o venosa** (28% disfibrinogenemia).



# Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	15-20 ml/kg	--
<b>Crioprecipitado*</b>	1 bolsa/10 kg	--
<b>Fibrinógeno</b>	<b>30-50 U/kg/6-24 h</b>	<b>20-30 mg/kg/1-2 sem.</b>

**Niveles hemostáticos: 50-100 mg/dl**

Riesgo de complicaciones trombóticas.

\*150 mg de fibrinógeno por bolsa.



# Deficiencia Fibrinógeno.Tratamiento

---

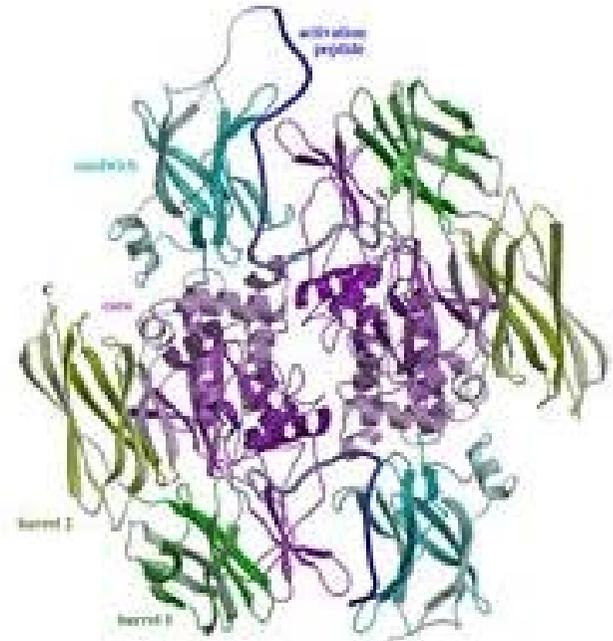
- **Riastap.** CSL Behring Marburg, Alemania.
- Inactivación: pasteurización, 60° C, 20 h.
- Adición de albúmina
- Indicaciones:
  - Tratamiento y profilaxis de diátesis hemorrágica afibrinogenemia congénita y adquirida (dis-hipofibrinogenemia).



# Deficiencia FXIII

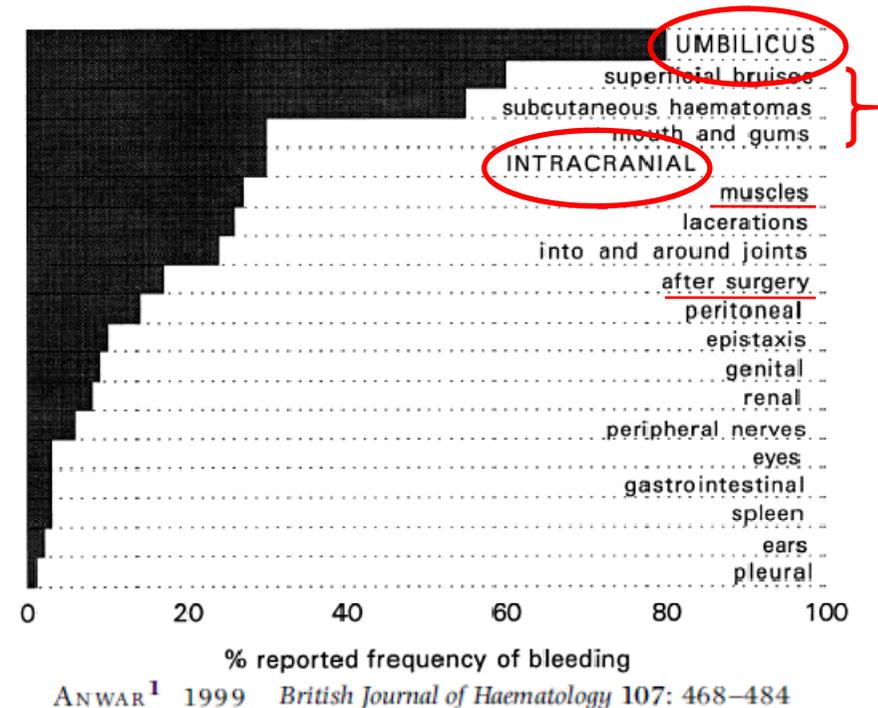
---

- Descrita por Duckert en 1960.
- Incidencia 1:1.500000.
- Heterotretámero
  - 2 cadenas  $\alpha$  (cromosoma 6).
  - 2 cadenas  $\beta$  (cromosoma 1).
- **Vida media: 7-10 días**
- Síntesis: placenta, macrófagos/monocitos y n Hepatocitos.
- Une y estabiliza los monómeros de fibrina.
- Deficiencia FXIII-A: tipo I (cuantitativa), tipo II (cualitativa)
- Deficiencia FXIII-B (<5%).



# Deficiencia FXIII. Clínica

- La severidad del fenotipo es variable, incluso dentro de la misma familia.
- **FXIII > 3-10 UI/dL**: suficiente para evitar diátesis espontáneas.
- Manifestaciones precoces, con sangrado de **cordón umbilical (80%)**.
- **HIC: (30%), principal causa de muerte y discapacidad**
- Hematomas, tejidos blandos,
- Mala cicatrización de heridas.
- Abortos espontáneos recurrentes.
- Oligospermia e infertilidad.



# Deficiencia FXIII. Tratamiento

---

	<b>Demanda</b>	<b>Profilaxis</b>
<b>PFC</b>	2-3 ml/kg	--
<b>pdFXIII</b>	10-20 U/kg	10 U/kg/4 sem
<b>rFXIIIa</b>		35 U/Kg/4 sem

Nivel hemostático 5-10 U/dL



# Deficiencia FXIII. Tratamiento

---

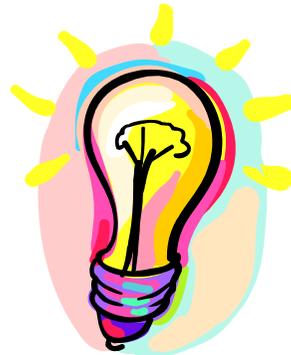
- **Fibrogammin P 250.** CSL Behring Marburg, Alemania.
  - Plasma: EE.UU, Austria, Alemania: remunerado y no remunerado
  - Inactivación viral: pasteurización, 60° C, 10 h.
  - Adición de albúmina
- **rFXIII (Novothirteen):** Novonordisk.
  - Dímero idéntico a la subunidad FXIII-A.



# Deficiencia FXIII

---

Sangrado cordón umbilical/sangrado diferido + estudio básico de coagulación normal.



FACTOR XIII

Riesgo de hemorragia intracraneal  
Profilaxis exigible



# Comentarios

---

- Baja prevalencia: 1 en 500.000 a 2.000.000 individuos.
- La mayoría se heredan de forma AR.
- Heterogeneidad genética y clínica.
- Sintomatología variable.
- Tratamientos individualizados en función de los antecedentes hemorrágicos familiares y personales
- Tratamiento específico.
- Utilidad de registros y colaboración internacional



The screenshot shows the website of the Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). The header includes the SETH logo and name. A navigation menu lists: INICIO, SETH (La Sociedad), INVESTIGACIÓN (Grupos de trabajo), FORMACIÓN (Becas y Cursos), CONGRESOS (Ponencias y Simposios), and PUBLICACIONES (Biblioteca virtual). A breadcrumb trail reads: Inicio > Investigación > Biología y Patología Hemorrágica > Registro de Coagulopatías Congénitas. The main content area is titled 'Registro de otras coagulopatías' and lists coordinators: José Antonio Aznar Lucea, Andrés Moret. Navigation buttons include 'Presentación', 'Acceso al registro', and 'Centros participantes'.



**Muchas gracias**