

# *INDICACIONES Y TIPOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS*

*Dra. Mónica Martín Salces*

# *COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS*

*HEMOFILIA A Y B*

*ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND*

# *IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO*

*ANTES DE 1960*

*La edad media de fallecimiento por una hemorragia grave era de 14 años y la esperanza de vida no superaba los 27 años*

*EN 1980*

*La esperanza de vida era similar a la población normal*

# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA



■ **1840, Samuel Lane**

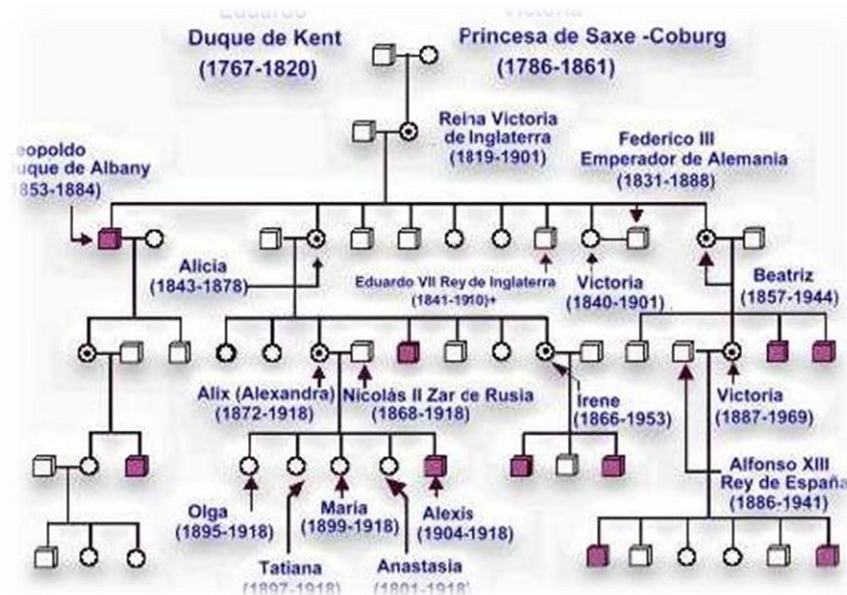
*1ª transfusión en un paciente hemofílico*

# *EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA*



# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

## Hemofilia “Enfermedad real”



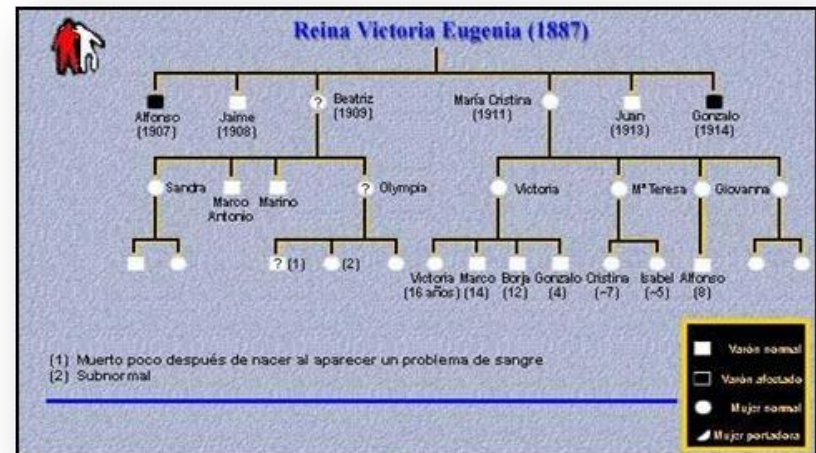
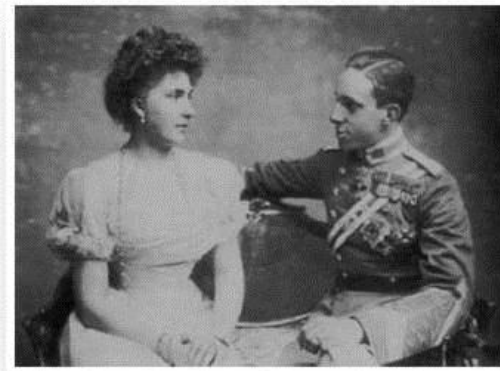
# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

## *Rusia: Los Romanov-Zarevich*

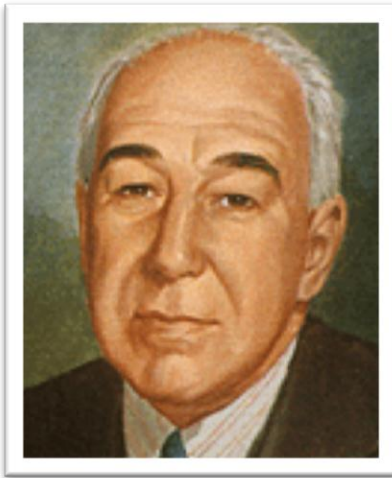


# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA

## Hemofilia: Familia real española



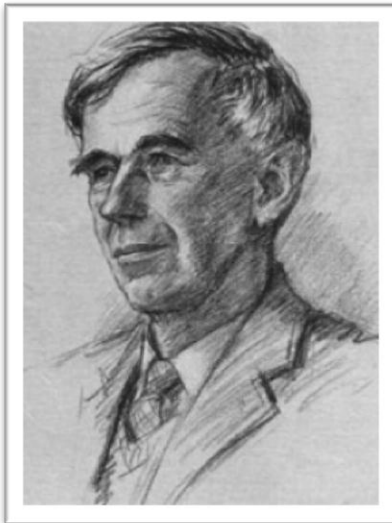
# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA



- **1936**, 1ª transfusión de plasma

- **1944**, Edwin Cohn

*fraccionamiento de los diferentes componentes del plasma*



- **1956**, Mcfarlane

*globulina antihemofílica humana concentrada y obtenida de animales*

# EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN HEMOFILIA



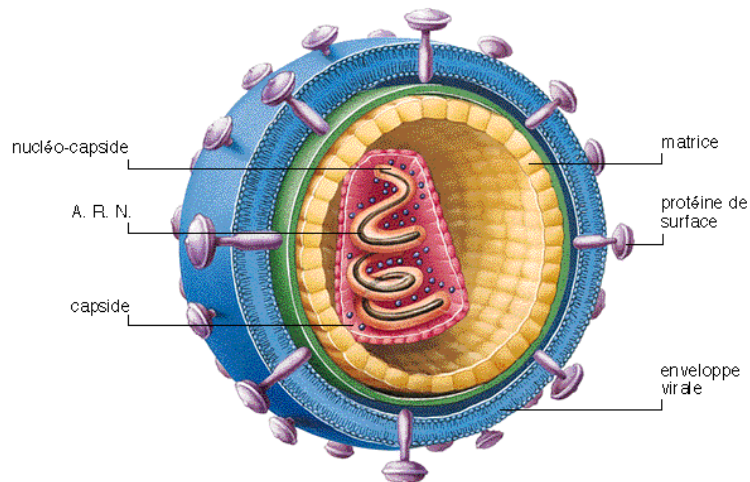
- *1964, Judith Pool: crioprecipitados*
- *1970s, concentrados de pureza intermedia*
- *1980s, concentrados de alta pureza  
inactivación viral*
- *1990s, concentrados recombinantes*

# TERAPIA SUSTITUTIVA ACTUAL

|                                | PRIMERA                                                                                                   | SEGUNDA                                                                                                   | TERCERA                                                                                                     |                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medio de cultivo</b>        | <br>Con albúmina         | <br>Con albúmina         | <br>Sin albúmina         | <br>Sin albúmina         |
| <b>Proceso de purificación</b> | <br>Con MAb murinos      | <br>Con MAb murinos      | <br>Con MAb murinos      | <br>Sin MAb murinos      |
| <b>Formulación final</b>       | <br>Con albúmina         | <br>Sin albúmina         | <br>Sin albúmina         | <br>Sin albúmina         |
| <b>Nanofiltración</b>          | <br>Sin nanofiltración | <br>Sin nanofiltración | <br>Sin nanofiltración | <br>Con nanofiltración |

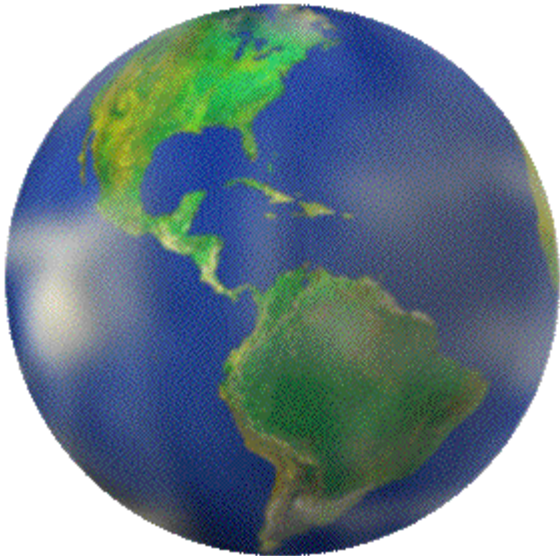
# TRATAMIENTO EN HEMOFILIA: COMPLICACIONES

## INFECCIONES VIH Y VHC



# *TRATAMIENTO EN HEMOFILIA: COMPLICACIONES*

*COSTE ELEVADO*

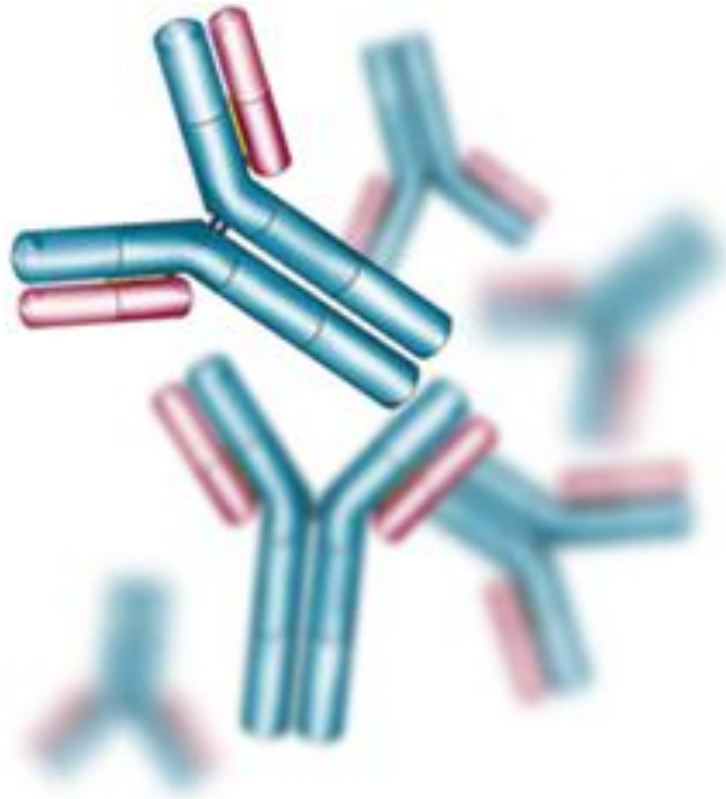


## *FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA*

- *400.000 pacientes hemofílicos*
- *Sólo 100.000 reciben tratamiento adecuado*

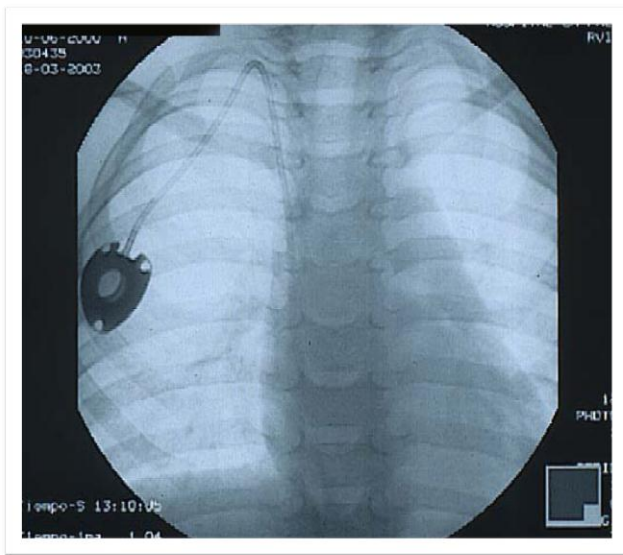
# *TRATAMIENTO EN HEMOFILIA: COMPLICACIONES*

## *DESARROLLO DE INHIBIDORES*

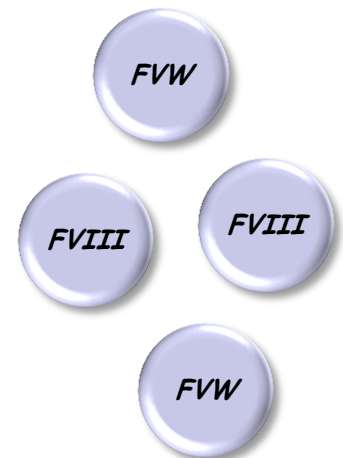
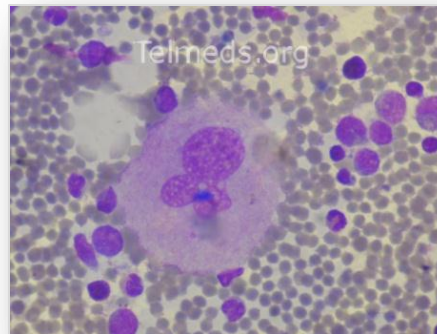


# TRATAMIENTO EN HEMOFILIA: COMPLICACIONES

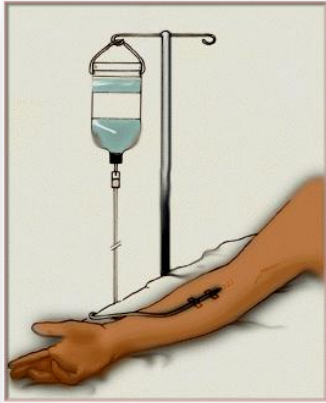
## NECESIDAD DE UN ACCESO VENOSO



# TRATAMIENTO EN HEMOFILIA A LEVE: DDAVP



# DESMOPRESINA: FORMAS DE ADMINISTRACIÓN



## INTRAVENOSA

*Minurim®: 0,3 µg/kg*

- *Pico de FVIII: 30-60 min*
- *Respuesta transitoria: 4-6 h*
- *Nivel de FVIII: 3-5 veces su valor basal*



## INTRANASAL

*Octostim®: 150-300 µg*

# *DESMOPRESINA: CARACTERÍSTICAS*

*FENÓMENO DE TAQUIFILAXIA*

*NIVEL DE RESPUESTA INDIVIDUAL*

# ***DESMOPRESINA: EFECTOS SECUNDARIOS***

*Por efecto vasomotor: **enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia**, coincidiendo con la infusión.*

*Por la acción antidiurética: **hiponatremia**, retención de líquidos e incluso, intoxicación hídrica. Este riesgo aumenta en niños y en postoperados que han recibido gran cantidad de líquidos.*

***Convulsiones en niños.***

***Complicaciones tromboembólicas**, debe usarse con precaución en ancianos cardíopatas.*

# *TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS: CUESTIONES PREVIAS*



# TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS: CUESTIONES PREVIAS

## TIPO Y GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA

### HEMOFILIA A

- *Cada unidad FVIII/kg elevará su nivel en plasma 2%*
- *Vida media: 8-18 horas*

### HEMOFILIA B

- *Cada unidad FIX/kg elevará su nivel en plasma 1-1,5%*
- *Vida media 18-24 horas*

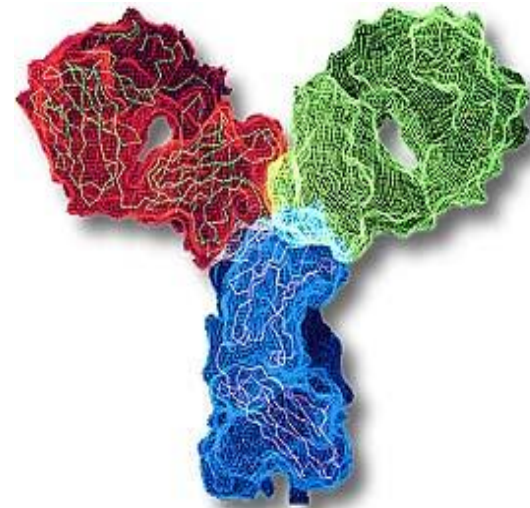
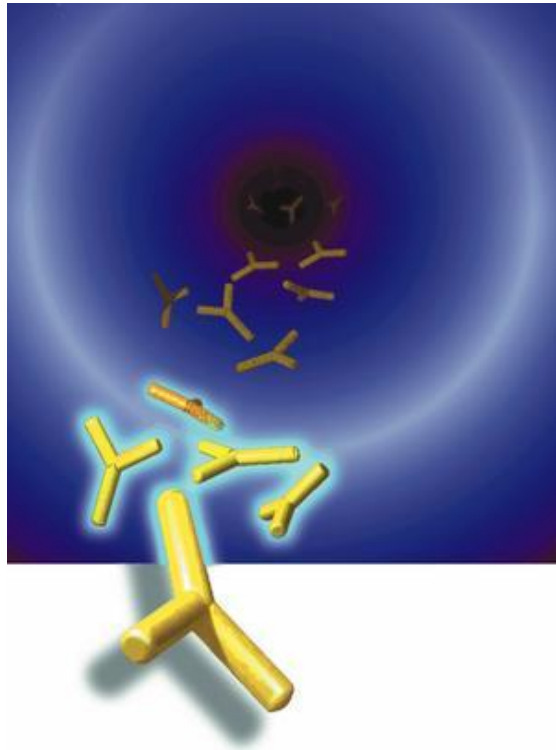
# *TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS: CUESTIONES PREVIAS*

## *LOCALIZACIÓN Y GRAVEDAD DEL SANGRADO*



# *TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS: CUESTIONES PREVIAS*

*DESCARTAR LA PRESENCIA DE UN INHIBIDOR*



# *CÁLCULO DE LA DOSIS DE FACTOR*

## *HEMOFILIA A*

$$**DOSIS FVIII** = PESO (kg) \times (\% \text{ NIVEL DESEADO} - \% \text{ NIVEL BASAL}) \times 0,5$$

## *HEMOFILIA B*

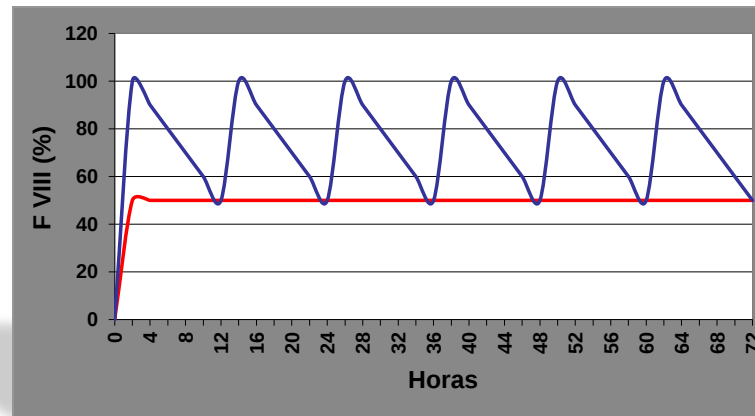
$$**DOSIS FIX** = PESO (kg) \times (\% \text{ NIVEL DESEADO} - \% \text{ NIVEL BASAL})$$

# FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL FACTOR

*BOLOS frente INFUSIÓN CONTINUA*

**OBJETIVO DE LA INFUSIÓN CONTINUA:**

*No oscilación en los niveles plasmáticos de factor*



# FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL FACTOR

## INFUSIÓN CONTINUA: CÁLCULO DE DOSIS

- **INICIO:** Bolo

- **VELOCIDAD DE INFUSIÓN:**

$UI/kg/h \text{ de FVIII/FIX} = Cl. (mL/kg/h) \times \text{nivel deseado } (UI/mL)$

- **RECOMENDACIONES:**

- ✓ *Primer día: aclaramiento poblacional (FVIII: 3,5-FIX: 4,5)*
- ✓ *Determinación diaria del aclaramiento*

# *REGLAS FUNDAMENTALES DEL TRATAMIENTO*

*EN HEMOFILIA, ANTE LA DUDA TRATAR*

*PENSAR SIEMPRE EN UNA HEMORRAGIA*

*CONSULTAR CON UN CENTRO ESPECIALIZADO*

# TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

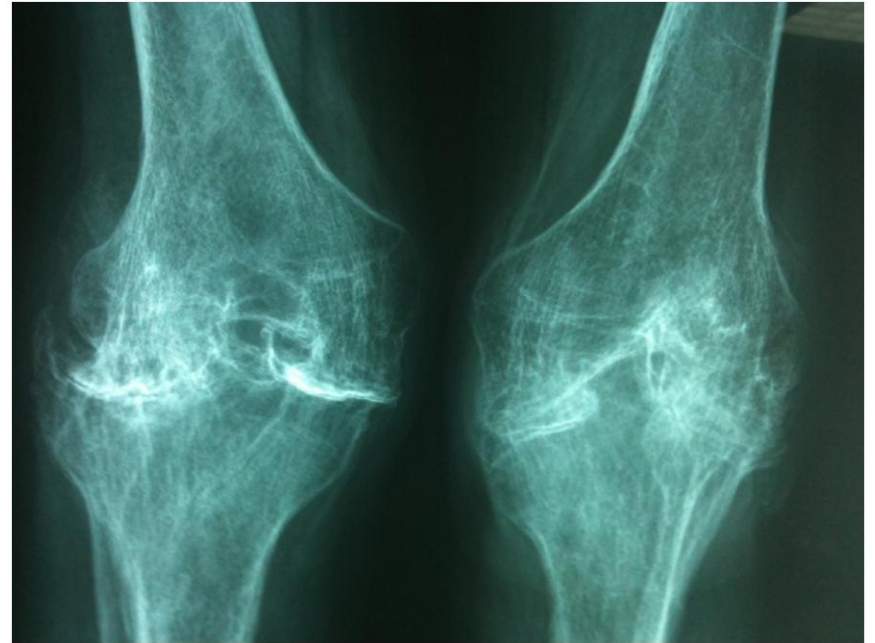
| LESION                                                                                             | Niveles Plasmáticos |         | Dosis Inicial (UI/kg) |       | Duración tratamiento                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|-----------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | FVIII               | FIX     | FVIII                 | FIX   |                                                                                                                                        |
| Hemartrosis Moderada<br>Hematomas superficiales<br>Sangrado orofaríngeo o dental<br>Epistaxis      | 50-100%             | 40-70%  | 25-50                 | 40-70 | Cada 12-24h hasta resolución de síntomas inflamatorios en hemartrosis o hasta ceder el hemorragia en otros sangrados                   |
| Hemorragia o Traumatismo en SNC<br>Cirugía<br>Sangrado Retroperitoneal<br>Sangrado digestivo grave | 100%                | 80-100% | 50                    | >70   | Cada 8-12 h al menos 10-14 días de tratamiento. Se recomienda infusión continua con el objeto de mantener niveles plasmáticos estables |

# *DOS MODALIDADES DE TRATAMIENTO*

*DEMANDA*

*PROFILAXIS*

# *ARTROPATÍA HEMOFÍLICA*

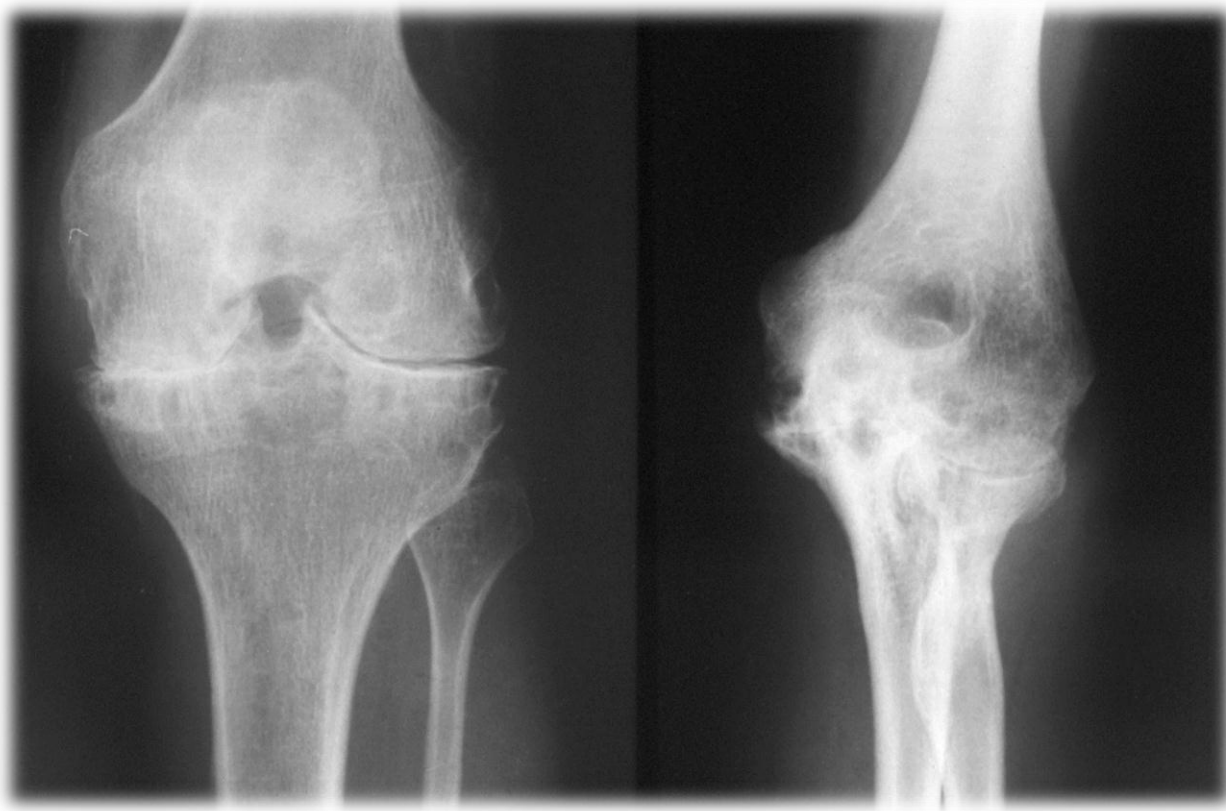


# *ARTROPATÍA HEMOFÍLICA*



# *PROFILAXIS: OBJETIVO*

*EVITAR EL DESARROLLO DE ARTROPATÍA*



# *PROFILAXIS: HIPÓTESIS*

- *Déficit moderado de FVIII/FIX: NO ARTROPATÍA*
- *Profilaxis: NIVELES DE FACTOR > 1%*
- *Profilaxis convierte hemofilia grave en HEMOFILIA MODERADA*

*PROFILAXIS CAPAZ DE PREVENIR ARTROPATÍA*

# ***PROFILAXIS: DEFINICIONES***

## ***PROFILAXIS PRIMARIA A***

*Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) que se inicia después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.*

## ***PROFILAXIS PRIMARIA B***

*Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) comenzado antes de los 2 años de edad y sin previa hemartrosis.*

# ***PROFILAXIS: DEFINICIONES***

## ***PROFILAXIS SECUNDARIA A***

*Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) comenzado después de 2 o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años.*

## ***PROFILAXIS SECUNDARIA B***

*Tratamiento regular, pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes.*

# PROFILAXIS: PRIMERAS EXPERIENCIAS

## EXPERIENCIA SUECA (1992)

Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Int Med* 1992; 232: 25-32.

Table 1. Prophylactic treatment of 60 patients with severe haemophilia (mean values and range).

|                                                                                           | Present age   |                   |                   |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                           | 3-6 years     | 7-12 years        | 13-17 years       | 18-23 years     | 24-32 years     |
| No. of patients                                                                           | 6 (5A, 1B)    | 9 (8A, 1B)        | 20 (17A, 3B)      | 10 (9A, 1B)     | 15 (13A, 2B)    |
| Age at start of treatment (years)                                                         | 1.1 (1-1.5)   | 1.2 (0.5-2)       | 2.6 (1-4.5)       | 4.9 (3-7)       | 7.0 (3-13)      |
| Joint bleeds (per year)                                                                   | 0.1 (0.0-6)   | 0.1 (0.0-4)       | 3 (0.1-16.6)      | 5.6 (0.5-14)    | 5.0 (1.6-16)    |
| Total dose of FVIII/FIX<br>kg <sup>-1</sup> year <sup>-1</sup> (units × 10 <sup>3</sup> ) | 4.3 (3.0-7.0) | 4.0-7.4 (1.7-9.0) | 1.5-4.9 (0.8-6.6) | 1.2-3.8 (0.5-5) | 0.4-2.6 (0.2-6) |
| VIII:C/IX:C before<br>injection (IU dL <sup>-1</sup> )                                    | 2 (1-5)       | 1 (1-4)           | <1-3              | 1-2.5           | <1-2.5          |
| Orthopaedic joint score                                                                   | 0             | 0                 | 1.2 (0-7)         | 2.9 (0-7)       | 6.6 (0-15)      |
| Radiological joint score                                                                  | 0             | 0                 | 4.8 (0-22)        | 14.2 (0-22)     | 20.6 (0-41)     |
| Annual days absent<br>from school or work                                                 |               |                   | 0.9 (0.6-7)       | 2.8 (0-9.8)     | 5.8 (1-20)      |

# PROFILAXIS PRIMARIA



*British Journal of Haematology*, 1999, 105, 1109–1113

Primary prophylaxis in severe haemophilia  
should be started at an early age but can be individualized

JAN ASTERMARK,<sup>1</sup> PIA PETRINI,<sup>2</sup> LILIAN TENGBORN,<sup>3</sup> SAM SCHULMAN,<sup>2</sup> ROLF LJUNG<sup>1</sup> AND ERIK BERNTORP<sup>1</sup>

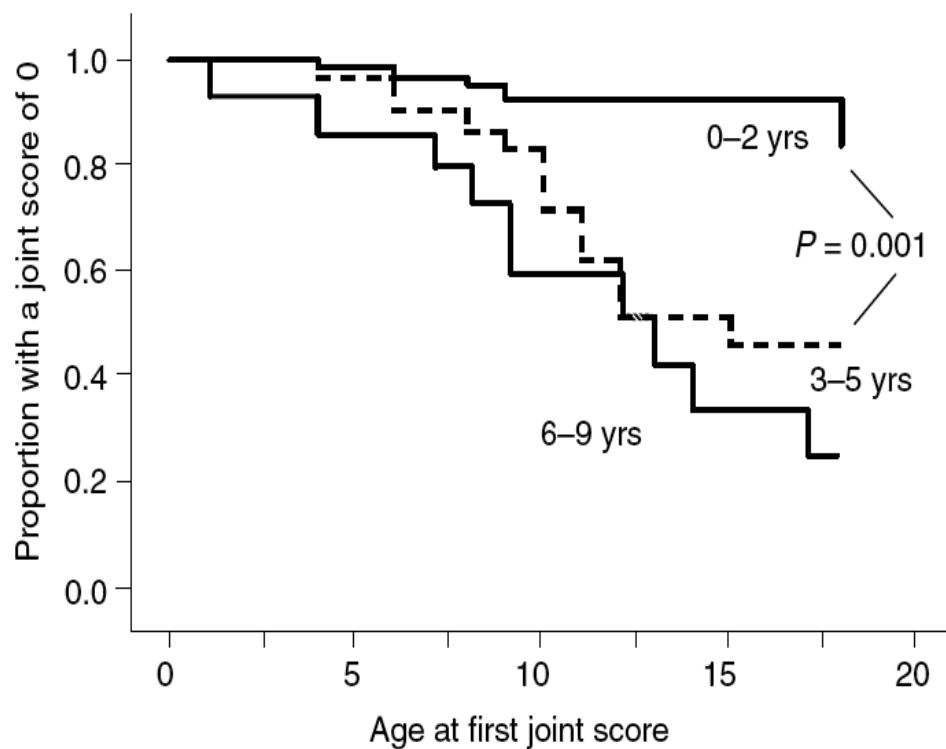
*Departments for Coagulation Disorders, <sup>1</sup>University of Lund, University Hospital, Malmö,*

*<sup>2</sup>Karolinska Hospital, Stockholm, and <sup>3</sup>Sahlgrenska Hospital, Gothenburg, Sweden*

# PROFILAXIS PRIMARIA

**bjh** British Journal of Haematology

*British Journal of Haematology*, 1999, 105, 1109–1113



# *PROFILAXIS PRIMARIA: EVIDENCIA CIENTÍFICA*

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

### Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D.,  
Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D.,  
Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D.,  
W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D.,  
Deborah Brown, M.D., Cindy Leissinger, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D.,  
Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D.,  
Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D.,  
and Bruce L. Evatt, M.D.

# PROFILAXIS PRIMARIA: EVIDENCIA CIENTÍFICA

| Variable                                      | Prophylaxis<br>(N = 32) | Enhanced<br>Episodic Therapy<br>(N = 33) | P Value |
|-----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|---------|
| MRI findings                                  |                         |                                          |         |
| No. of participants with primary outcome data | 27                      | 29                                       | 0.73    |
| Joint damage — no. (%)                        | 2 (7)                   | 13 (45)                                  | 0.002   |
| No joint damage — no. (%)                     | 25 (93)                 | 16 (55)                                  |         |



# PROFILAXIS PRIMARIA: EVIDENCIA CIENTÍFICA

jth

journal of  
thrombosis and haemostasis



*J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–10.

## ORIGINAL ARTICLE

### A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)

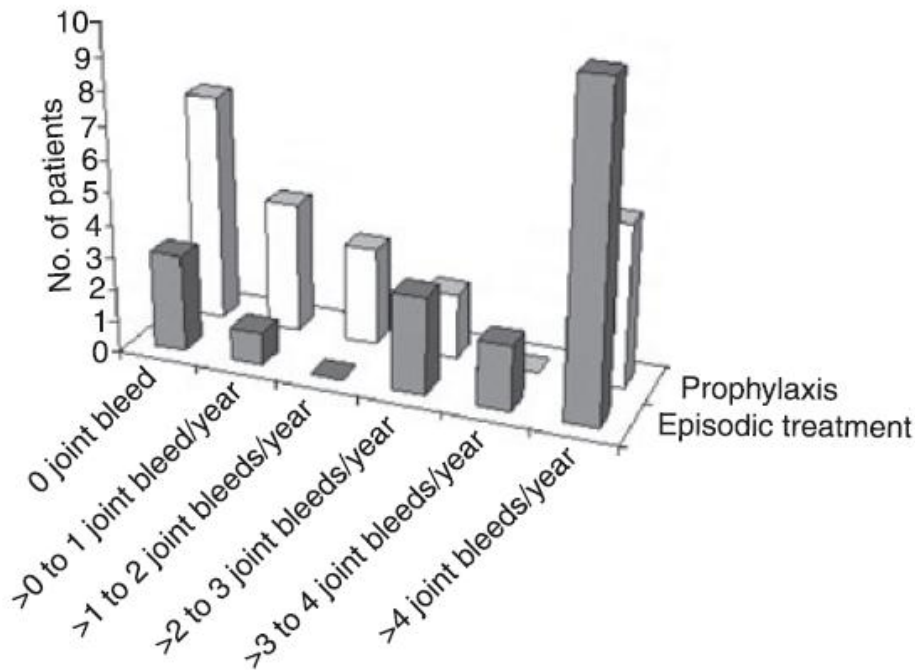
A. GRINGERI,\* B. LUNDIN,† S. VON MACKENSEN,\*‡ L. MANTOVANI,§ P. M. MANNUCCI\*¶  
and THE ESPRIT STUDY GROUP<sup>1</sup>

*\*Department of Medicine and Medical Specialties, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico and University of Milan, Milan, Italy; †Department of Radiology, University Hospital of Lund, Lund, Sweden; ‡Institute of Medical Psychology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; §Centre of Pharmacoeconomics, University Federico II of Naples, Naples; and ¶Scientific Direction, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico and University of Milan, Milan, Italy*

# PROFILAXIS PRIMARIA: EVIDENCIA CIENTÍFICA

| Variable                                       | Prophylaxis<br>(n = 21) | Episodic<br>treatment<br>(n = 19) | P value |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------|
| Total bleeding events per patient              |                         |                                   |         |
| Mean                                           | 37.9                    | 82.4                              | < 0.01  |
| Median (min–max)                               | 25 (0–233)              | 76 (0–305)                        |         |
| Mean no. of events<br>per patient<br>per month | 0.52                    | 1.08                              |         |
| Median no. of events per<br>patient per year   | 4.0                     | 12.0                              |         |
| No. of hemarthroses per patient                |                         |                                   |         |
| Mean                                           | 14.7                    | 40                                | < 0.01  |
| Median (min–max)                               | 7 (0–68)                | 36 (0–117)                        |         |
| Mean no. of events per<br>patient per month    | 0.20                    | 0.53                              |         |
| Median no. of events per<br>patient per year   | 1.0                     | 5.5                               |         |
| Radiographic findings                          |                         |                                   |         |
| Patients with joint<br>damage, no. (%)         | 6 (29%)                 | 14 (74%)                          | < 0.05  |
| Patients without joint<br>damage, no.          | 15                      | 5                                 |         |

# PROFILAXIS PRIMARIA: EVIDENCIA CIENTÍFICA



## ■ *Menos de 1 hemartros/año*

- ✓ *52% en profilaxis*
- ✓ *21% a demanda*

## ■ *Inicio profilaxis < 3 años*

- ✓ *0,35 hemorragias/paciente/mes*
- ✓ *0,12 hemartros/paciente/mes*

## ■ *Inicio profilaxis > 3 años*

- ✓ *0,62 hemorragias/paciente/mes*
- ✓ *0,25 hemartros/paciente/mes*

# *LIMITACIONES DE LA PROFILAXIS*

*COSTE ELEVADO*

*ACCESO VENOSO ADECUADO*

*SOBRETREATAMIENTO (10%)*

*RIESGO DE DESARROLLO DE INHIBIDORES*

# ***PROFILAXIS: IMPACTO ECONÓMICO***

- *La profilaxis permite a las personas con hemofilia llevar una **vida normal**, pero con un **coste económico elevado**.*
- *Los pacientes en profilaxis consumen **cantidades superiores de factor** que aquellos que reciben tratamiento a demanda.*
- *Los pacientes en **profilaxis primaria** consumen **el mismo o incluso menos factor** durante toda su vida que los pacientes adultos jóvenes en profilaxis con artropatía hemofílica.*

# *PROFILAXIS: IMPACTO ECONÓMICO*

***CONTRAS***

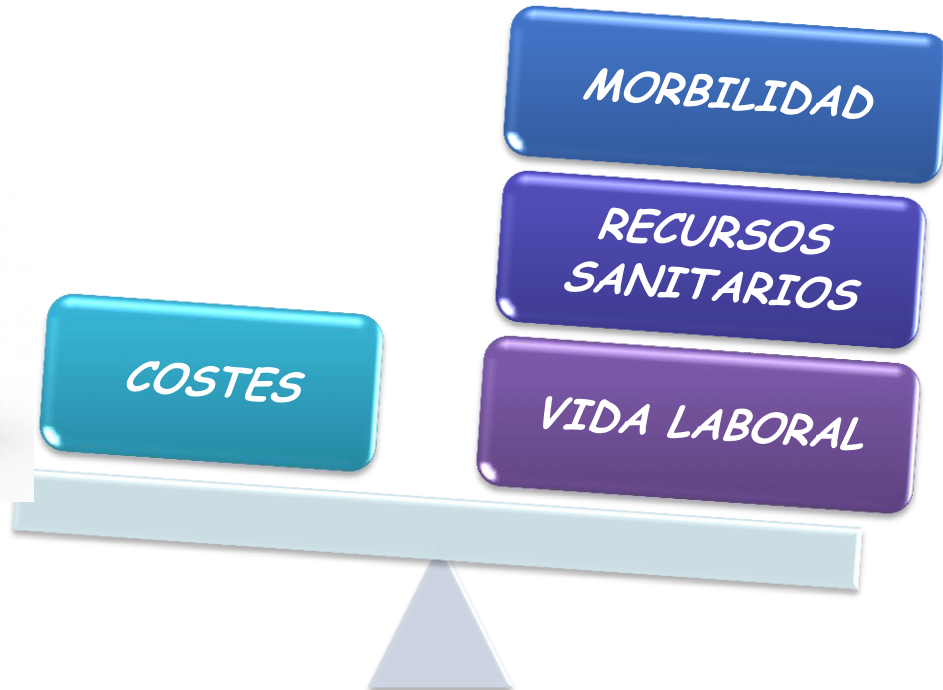
***BENEFICIOS***

***MORBILIDAD***

***RECURSOS  
SANITARIOS***

***VIDA LABORAL***

***COSTES***



# PROFILAXIS: IMPACTO ECONÓMICO

Haemophilia

The Official Journal of the  
World Federation of Hemophilia  
and the European Association for  
Haemophilia and Allied Disorders



## On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome

K. STEEN CARLSSON,\* S. HÖJGÅRD,\* A. GLOMSTEIN,† S. LETHAGEN,‡ S. SCHULMAN,§  
L. TENGBORN,¶ A. LINDGREN,†† E. BERNTORP‡ and B. LINDGREN\*

*\*Department of Community Medicine, Malmö University Hospital, and Lund University Centre for Health Economics, Lund University, Lund, Sweden; †Institute for Hemophilia, Oslo, Norway; ‡Department of Coagulation Disorders, Malmö University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden; §Department of Medicine, Division for Haematology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; ¶Department of Internal Medicine, Cardiology and Vascular Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; and ††Mathematical Statistics, Centre for Mathematical Sciences, Lund Institute of Technology and Lund University, Lund, Sweden*

*Haemophilia* (2003), **9**, 555–566

# ***PROFILAXIS: IMPACTO ECONÓMICO***

- *95 pacientes en profilaxis vs. 61 pacientes a demanda*
- *Menos ingresos hospitalarios en profilaxis*
  - ✓ *2,59 días frente a 5,25 días*
- *Menos cirugías mayores en profilaxis*
- *Menor incapacidad laboral en profilaxis*
  - ✓ *9% frente 33%*
- *Consumo de factor: doble en profilaxis*
- *Recursos sanitarios: mayor coste a demanda*

# PROFILAXIS: VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Haemophilia

The Official Journal of the  
World Federation of Hemophilia  
and the European Association for  
Haemophilia and Allied Disorders



*Haemophilia* (2004), 10, 134–146

## META-ANALYSIS

### Central venous access devices in haemophilia

L. A. VALENTINO,\* B. EWENSTEIN,† R. J. NAVICKIS‡ and M. M. WILKES‡

\*RUSH Hemophilia and Thrombophilia Center, RUSH University and RUSH Children's Hospital, Chicago, IL;

†Baxter BioScience, Westlake Village, CA; and ‡Hygeia Associates, Grass Valley, CA, USA

# PROFILAXIS: VÍAS DE ADMINISTRACIÓN



- *48 estudios*
- *2704 pacientes*
- *2973 catéteres*
- *Tasa de infección 1000 días/uso: 0,66*
- *Trombosis: 55 casos*
- *Retirada del catéter: 31,3%*
  - ✓ *69,6% por infección*
  - ✓ *4,1% por trombosis*

# *PROFILAXIS: VÍA DE ADMINISTRACIÓN*

*LO IDEAL: USO DE VÍA VENOSA PERIFÉRICA*

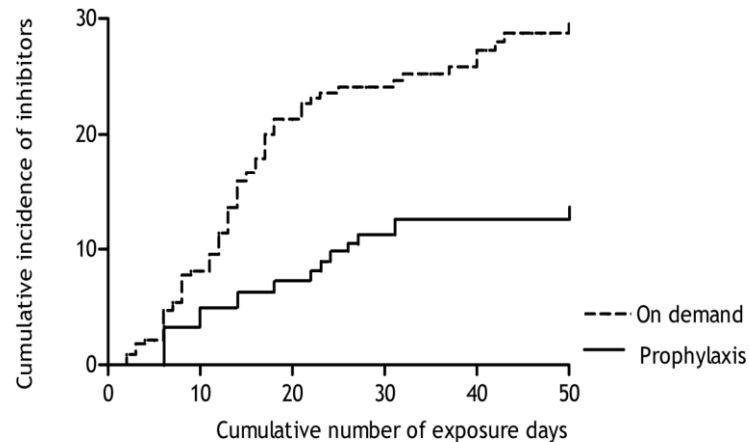


# PROFILAXIS: RIESGO DE DESARROLLO DE INHIBIDOR

## ESTUDIO CANAL

Patients at risk:

|             |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| On demand   | 339 | 263 | 177 | 136 | 107 | 89  |
| Prophylaxis | 4   | 54  | 103 | 133 | 157 | 168 |



- *Menor desarrollo de inhibidor en profilaxis*
- *Relación con la intensidad más que con la edad*

"Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study". *Blood* 2007; 109: 4648-4654.

# TRATAMIENTO: HOSPITAL vs. DOMICILIO

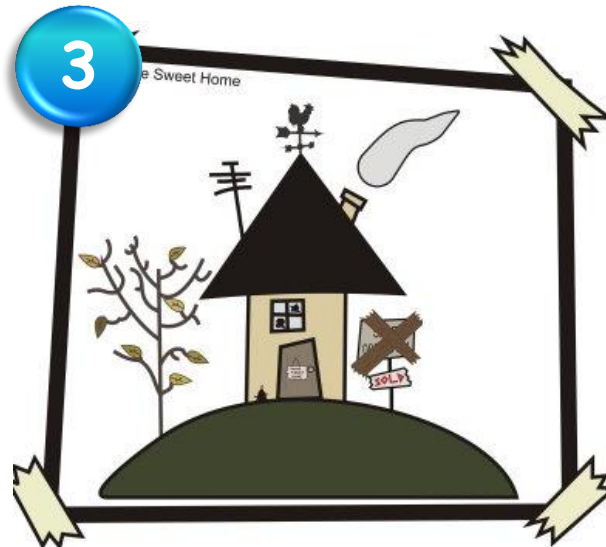
1



2



3



# *TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND*



# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND



# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

## CONTROL HEMORRAGIAS MUCOSAS

*Corregir los valores del FVW en plasma para conseguir una adecuada formación de agregados plaquetarios en la superficie vascular.*

## CONTROL HEMORRAGIAS NO MUCOSAS Y POSQUIRÚRGICAS

*Mantener los niveles de factor VIII adecuados para lograr suficiente formación de trombina.*

# *TRATAMIENTOS DISPONIBLES*

*ACETATO DE DESMOPRESINA*

*AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS*

*TRATAMIENTO HORMONAL*

*CONCENTRADOS DE FVW/FVIII*

# ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

- *Diagnóstico correcto: subtipo de EVW*
- *Historia hemorrágica previa*
- *Valores del FVW y del FVIII*
- *Tipo de hemorragia*
- *Procedimiento quirúrgico o invasivo*



# *SUBTIPO EVW: RESPUESTA A DESMOPRESINA*

**1**

*De elección en la mayoría de los pacientes.*

**2A,M**

*Respuesta pobre o ausente. Incrementa FVW disfuncional.  
No normaliza la estructura multimérica ni el t° de hemorragia.*

**2B**

*En general no se recomienda su uso. Libera multímeros  
anormalmente hiperfuncionales. Trombocitopenia transitoria.*

**2N**

*La respuesta depende del tipo de mutación. Mutación R816W  
y C1060R inefectivo. R854Q buena respuesta.*

**3**

*No respuesta.*

# ***DESMOPRESINA: CRITERIOS DE RESPUESTA***

## ***RESPUESTA COMPLETA***

*Incremento de los valores del FVW:RCo y el FVIII  $\geq$  50 UI/dL.*

## ***RESPUESTA PARCIAL***

*Elevación del FVW:RCo o del FVIII  $<$  50 UI/dL, pero al menos 3 veces el valor basal.*

## ***NO RESPUESTA***

*Cuando no se cumplen los criterios anteriores.*

# DESMOPRESINA: PRECAUCIONES

- **SI SON NECESARIAS VARIAS DOSIS:**

- ✓ *Restringir líquidos, controlar diuresis*
- ✓ *Monitorizar niveles de sodio*

- **NO SE RECOMIENDA SU USO:**

- ✓ *Alto riesgo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular*
- ✓ *Antecedentes de epilepsia*
- ✓ *Menores de 2 años*
- ✓ *Polidipsia habitual y psicógena*
- ✓ *ICC, angina de pecho inestable*
- ✓ *Hipersensibilidad al clorobutanol hemihidrato (conservante)*

- **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS**

- ✓ *Indometacina: aumenta la magnitud, no la duración de la respuesta*
- ✓ *Antidepresivos tricíclicos, clorpromazina, carbamazepina, clofibrato: aumentan la retención hídrica*

# AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS

*Ácido tranexámico (Amchafibrin®)*

*Ácido épsilon-aminocaproico (Caproamin®)*

## ■ **DOSIS**

- ✓ *Ácido tranexámico: 10 mg/kg/8 horas*
- ✓ *EACA: 4-6 g/4-6 horas; niños 50-60 mg/kg*

## ■ **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** *Oral, tópica, IV*

## ■ **EFFECTOS SECUNDARIOS:** *Toxicidad gastrointestinal*

# *AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS: INDICACIONES*

*Hemorragia mucocutánea*

*Cirugías dentales*

*Menorragia*

## *AGENTES ANTIFIBRINOLÍTICOS: CONTRAINDICACIONES*

*Hematuria*

*Hemorragia cerebral*

*Antecedente de convulsiones*

*Coagulación intravascular diseminada*

*Insuficiencia renal: ajuste de dosis*

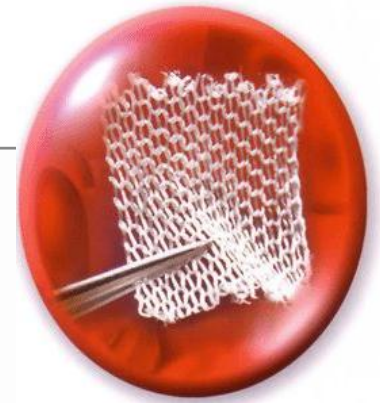
# TRATAMIENTO HORMONAL

- *Indicado en menorragia leve/moderada*
- *Reducen la proliferación endometrial*
- *Aumentan discretamente los niveles del FVW*
- *Dispositivos intrauterinos de levonorgestrel*



# *AGENTES HEMOSTÁTICOS DE USO TÓPICO*

- *Adhesivos de fibrina*
- *Esponjas tópicas de colágeno*
- *Trombina local*
- *Antifibrinolíticos*



# CONCENTRADOS DE FACTOR VIII Y FVW

| Producto/<br>Compañía     | Fraccionamiento                                                                 | Inactivación viral                                                                       | AE                                                              | FVW:RCo/<br>FVW:Ag (razón) | FVW:RCo/<br>FVIII (razón) | FVW:RCo/<br>FVIII (razón) | Albúmina |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Haemate-P/<br>CSL-Behring | Precipitación múltiple<br>(glicina/CINa)                                        | Pasteurización                                                                           | 75 <sup>[a]</sup><br>38 <sup>[b]</sup>                          | 0,96<br>(2,5-2,9)          |                           | 2,2-2,6                   | Sí       |
| Fanhdi®/Grifols           | Cromatografía<br>afinidad con heparina                                          | SD+ calor seco<br>(72 h a 80° C)                                                         | ≈40 <sup>[a]</sup>                                              | 0,83                       | (1,29-1,6)                | 1,48                      | Sí       |
| Wilate/<br>Octapharma     | Precipitación, cromatografía<br>de intercambio iónico y<br>exclusión por tamaño | TNBP/Triton X 100 y calor<br>seco 100 °C, 120 min,<br>con humedad residual<br>controlada | >100 <sup>[b]</sup><br>≥53 <sup>[c]</sup><br>≥60 <sup>[b]</sup> |                            |                           | 1                         | No       |

**INDICACIONES:** Tratamiento y profilaxis de la hemorragia o sangrados en cirugías de pacientes con EVW, cuando el tratamiento con DDAVP es ineficaz o está contraindicado.

# *CONCENTRADOS DE FACTOR VIII Y FVW*

## *DOSIFICACIÓN*

*Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVW (UI/dL) x 0,5*

## *INFUSIÓN CONTINUA*

*Ritmo de infusión UI/kg/h = aclaramiento (mL/kg/h) x UI/mL concentración deseada*

# PROFILAXIS QUIRÚRGICA



| Tipo de hemorragia                 | Dosis (UI/kg) ** | Nº infusiones  | Objetivos                                                                                                            |
|------------------------------------|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirugía mayor*                     | 40-60            | 1 cada 24-48 h | FVIII:C > 80-100 UI/dL los dos primeros días<br>Luego > 50 UI/dL los días siguientes hasta la cicatrización completa |
| Cirugía menor y cesárea            | 30-60            | 1 cada 24-48 h | >30 UI/dL, de 5 a 7 días                                                                                             |
| Extracción dentaria                | 20-40            | Única          | >30-50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad                                                                            |
| Parto y anestesia epidural         | 30-40            | Única          | >50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad                                                                               |
| Hemorragia espontánea o traumática | 20-40            | Única          | >30-50 UI/dL. Nueva dosis según necesidad                                                                            |

# TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

*En algunos pacientes con EVW tipo 3 o tipo 1 con niveles bajos de FVW plaquetar, el tratamiento sustitutivo con los concentrados de FVW puede ser insuficiente, debido a la ausencia de FVW plaquetar, precisando la administración de **TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS**.*

# PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

## INDICACIONES

- *Pacientes con formas graves de EVW que presenten **hemartrosis de repetición** y que desarrollen artropatía con articulaciones diana de forma similar a la hemofilia, especialmente aquellos con **niveles de FVIII < 1 UI/dL**.*
- *Pacientes con **sangrado gastrointestinal recurrente**, generalmente asociado a lesiones en el tracto gastrointestinal.*
- *Pacientes en edad infantil con **epistaxis frecuente y grave**.*
- *Pacientes con **menorragias** que condicionen una **anemización** y no se controlen mediante otras medidas.*

# PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

## Haemophilia



*Haemophilia* (2012), 1–6

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02916.x

### ORIGINAL ARTICLE

## Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN)

T. C. ABSHIRE,\* A. B. FEDERICI,† M. T. ALVÁREZ,‡ J. BOWEN,§ M. D. CARCAO,¶ J. COX GILL,\*\* N. S. KEY,†† P. A. KOUIDES,‡‡ K. KURNIK,§§ A. E. LAIL,§ F. W. G. LEEBEEK,¶¶ M. MAKRIS,\*\*\* P. M. MANNUCCI,††† R. WINIKOFF‡‡‡ and E. BERNTORP§§§ FOR THE VWD PN

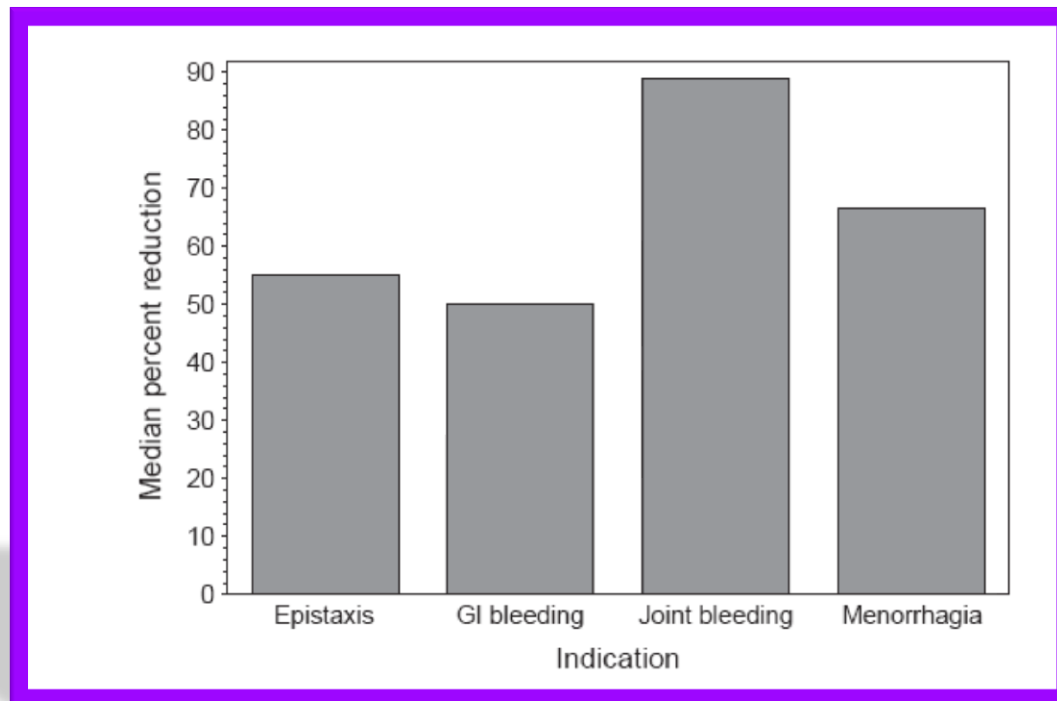
# PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

- *59 pacientes*
- *20 centros de 10 países: 67% Europa; 33% EEUU*
- *Edad de inicio de profilaxis: 22,4 años (2,3-77,2)*
- *Duración: 2,2 años*
- *EVW tipo 3: 57,6% de los pacientes*
- *Indicación:*
  - ✓ *Epistaxis 23,6%*
  - ✓ *Hemorragia GI: 23,6%*
  - ✓ *Hemartros: 21,8%*
- *Dosis: 48 UI/kg (34-55)*
- *Nº infusiones/semana: 2,66 (2-3)*



# PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

- *Nº episodios hemorrágicos anuales pre-profilaxis: 12 (6-24)*
- *Nº episodios hemorrágicos anuales durante la profilaxis: 3,6 (0,96-9,4)*



# HEMOFILIA: CONCLUSIONES

- *Concentrados de factor: alta eficacia y seguridad*
- *Problemas:*
  - ✓ *Coste elevado*
  - ✓ *Vía de administración*
  - ✓ *Inhibidores*
- *Profilaxis primaria: tratamiento de elección en niños con hemofilia grave*
  - ✓ *Mayor calidad de vida*
  - ✓ *Evita el desarrollo de artropatía*
- *Autotratamiento:*
  - ✓ *Mayor calidad de vida*
  - ✓ *Tratamiento precoz*

# ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: CONCLUSIONES

- *Fundamental: diagnóstico del tipo de EVW*
- *Tto de 1ª línea: desmopresina*
- *Concentrados de plaquetas:*
  - ✓ *Sólo si falta de respuesta a los concentrados de FVW/FVIII*
  - ✓ *Descartar causas locales de hemorragia*
- *Profilaxis secundaria:*
  - ✓ *Escasa evidencia científica*
  - ✓ *Hemorragias frecuentes e importantes*
  - ✓ *Estudios prospectivos*