

VII

Jornadas Farmacéuticas
sobre el tratamiento de las

**COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**



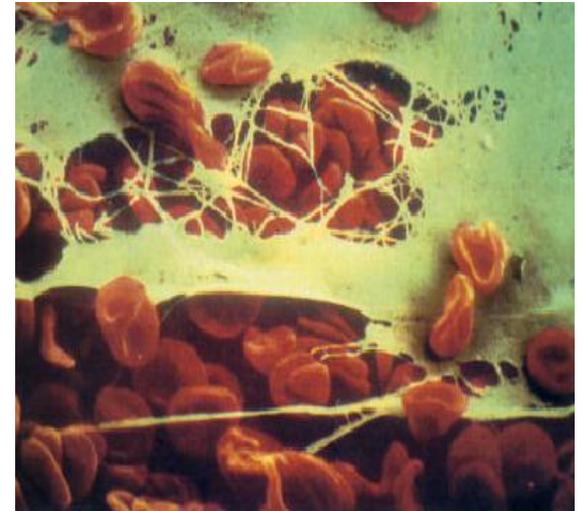
Alteraciones de la Hemostasia y Opciones Terapéuticas

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

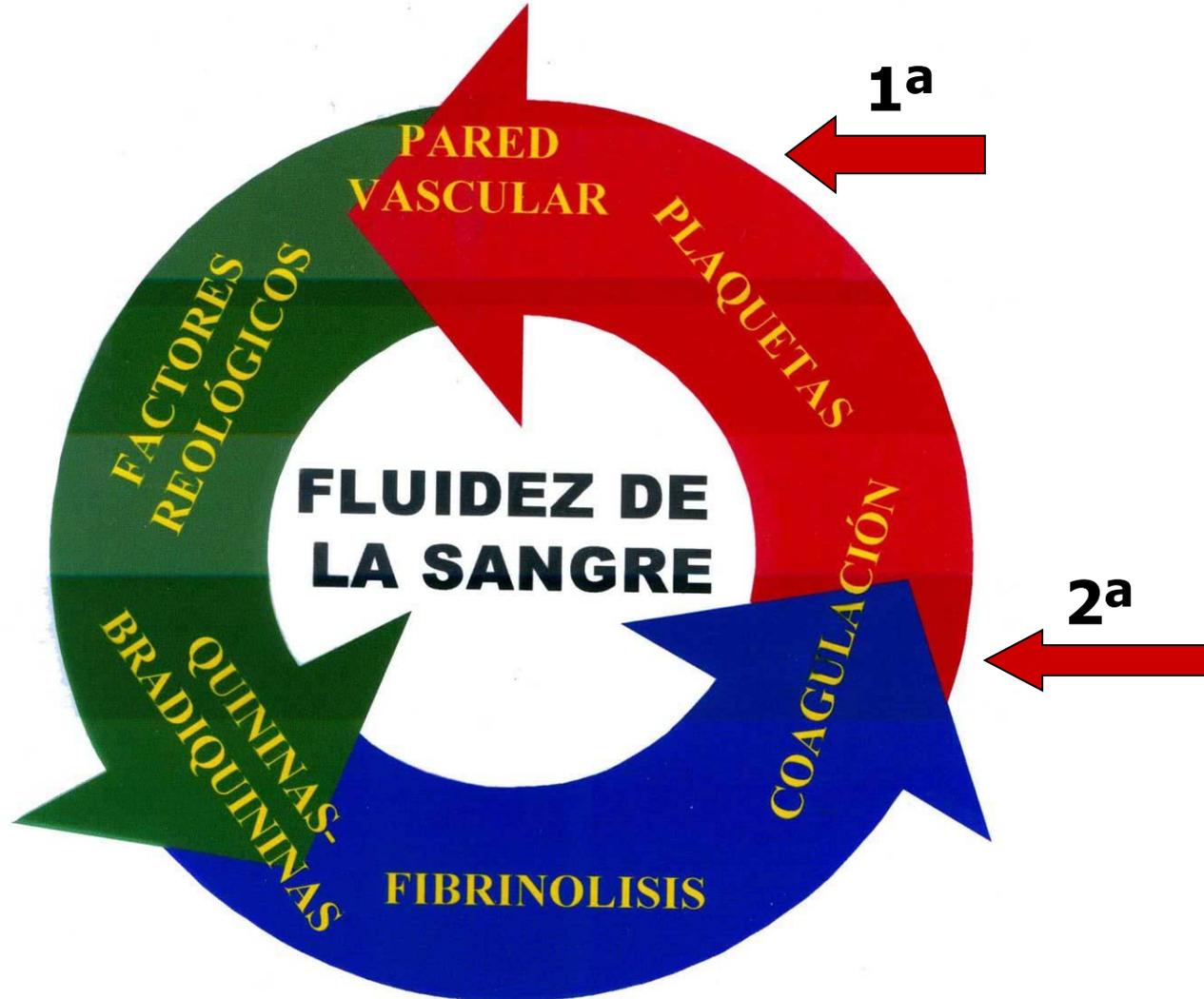
Madrid, Diciembre 2012

Concepto de hemostasia

- **Sistema que mantiene la sangre en estado fluido en condiciones fisiológicas.**
- **Mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular.**
- **Eficacia + Inocuidad: rápida, localizada y poco extensa.**



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

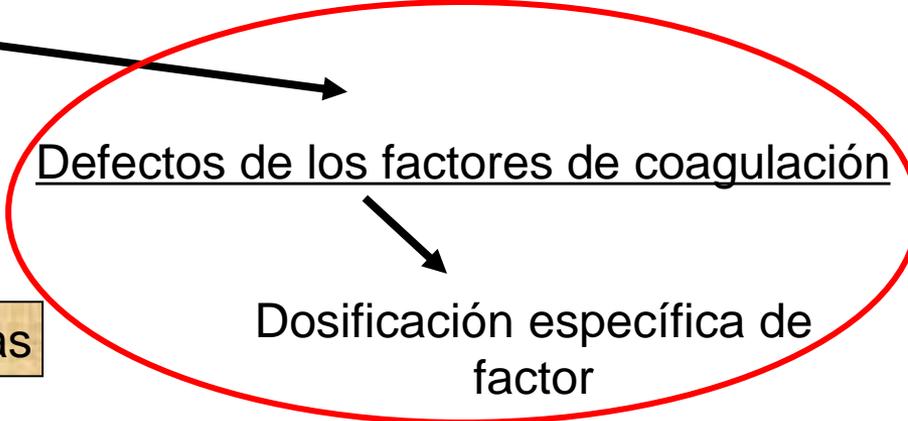
Multímeros

RIPA

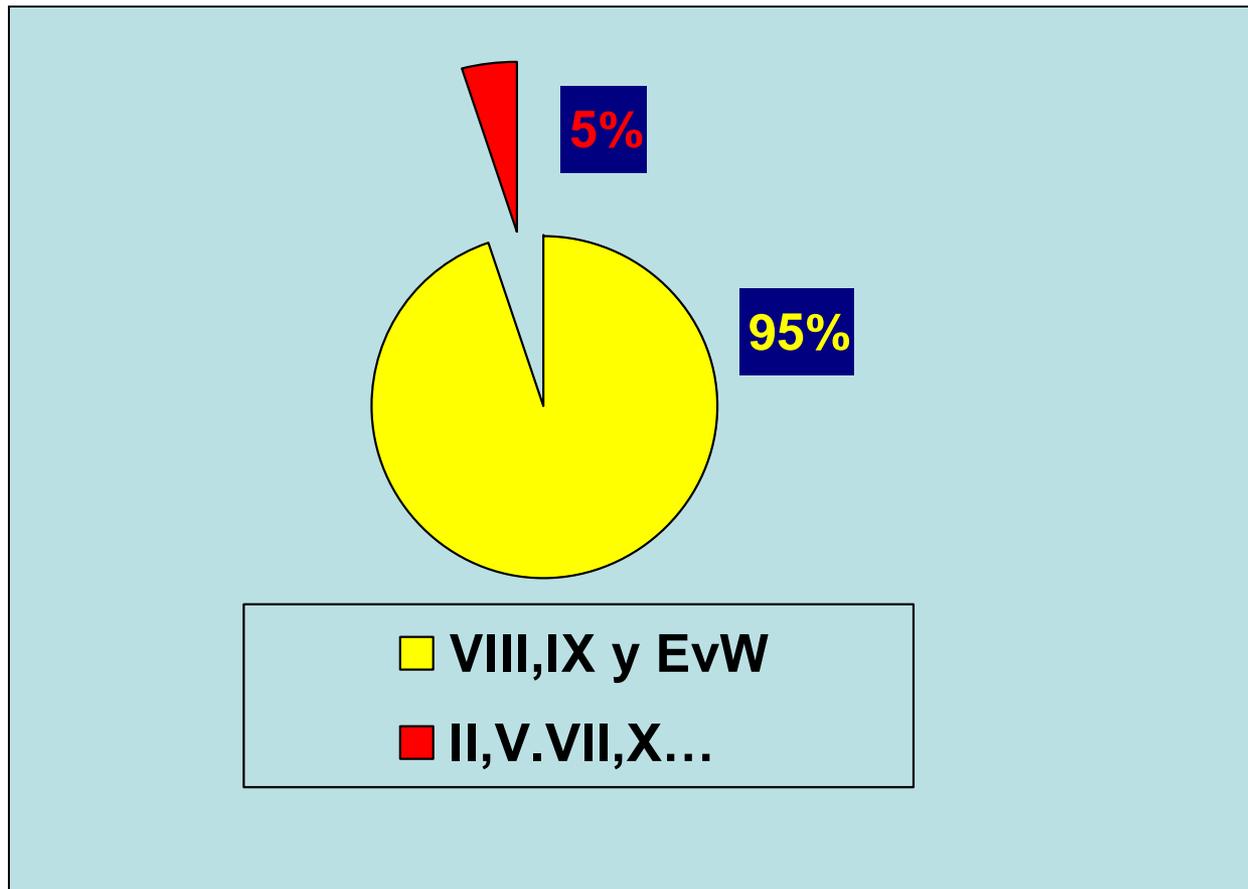
Número de plaquetas

Morfología de plaquetas

Pruebas de función de plaquetas

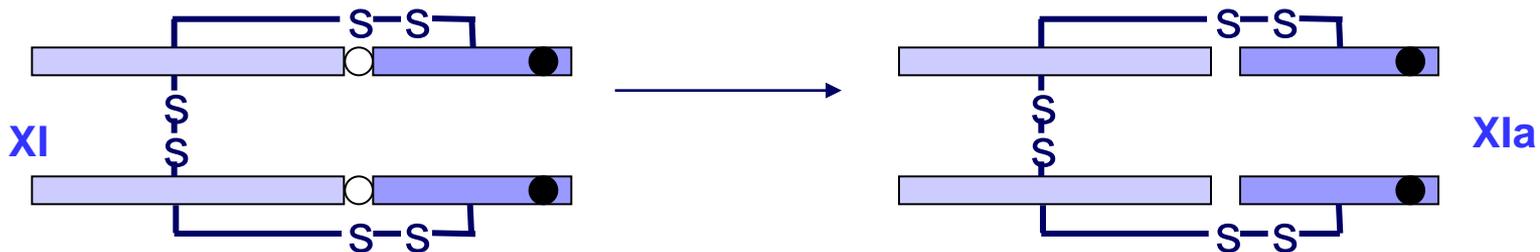
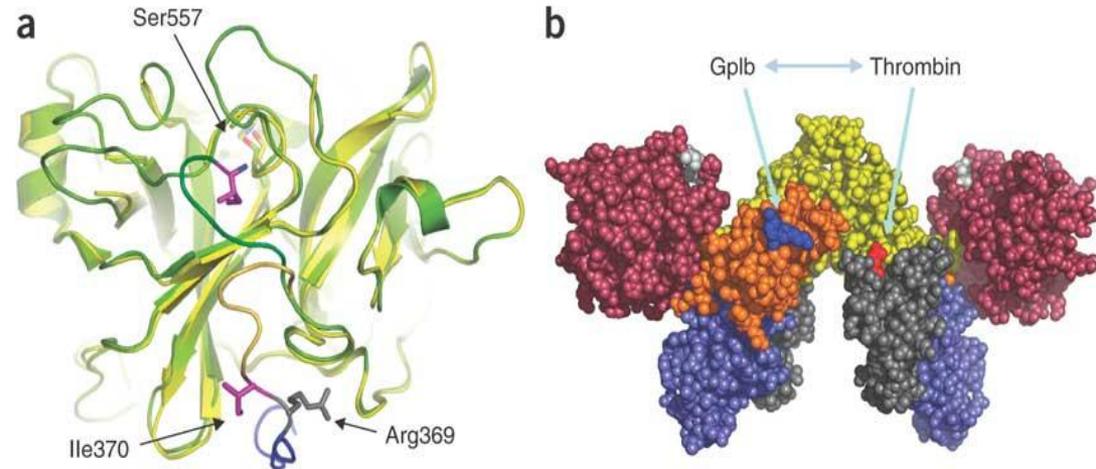


Enfermedades congénitas hemorrágicas de la coagulación



Deficiencia FXI

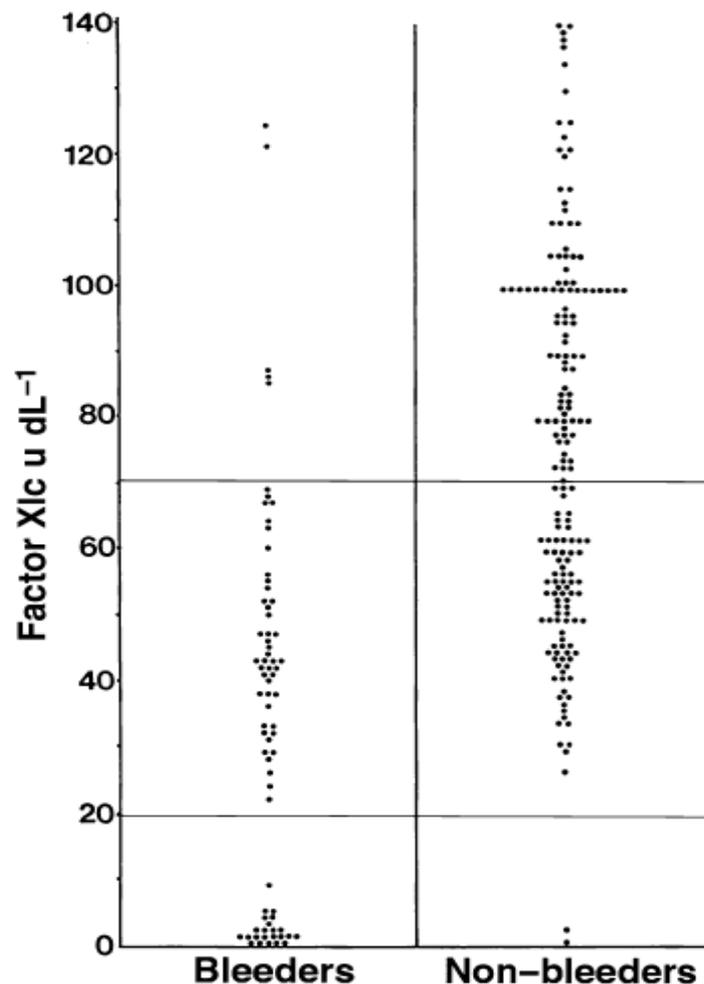
- Hemofilia C (1953).
- Autosómica recesiva.
- Cromosoma 4.
- Prevalencia 1:1.000.000 (judíos asquenazi: 9%).
- Síntesis hepática.
- Glicoproteína de dos cadenas idénticas (160 kD).
- Vida media 48 h.
- Función importante en amplificación de coagulación. Inhibición fibrinolisis.



Deficiencia FXI. Clínica

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

Pobre correlación con la actividad basal del FXI



K. GOMEZ and P. BOLTON-MAGGS

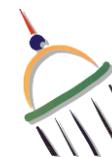
Haemophilia (2008), 14, 1183–1189

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.
 - Riesgo trombótico. Evitar niveles de FXI >50-70 UI/dL.
 - No uso concomitante de antifibrinolíticos.

“parsimonious use of replacement therapy”

Salomon et al. Haemophilia 2006; 12:490



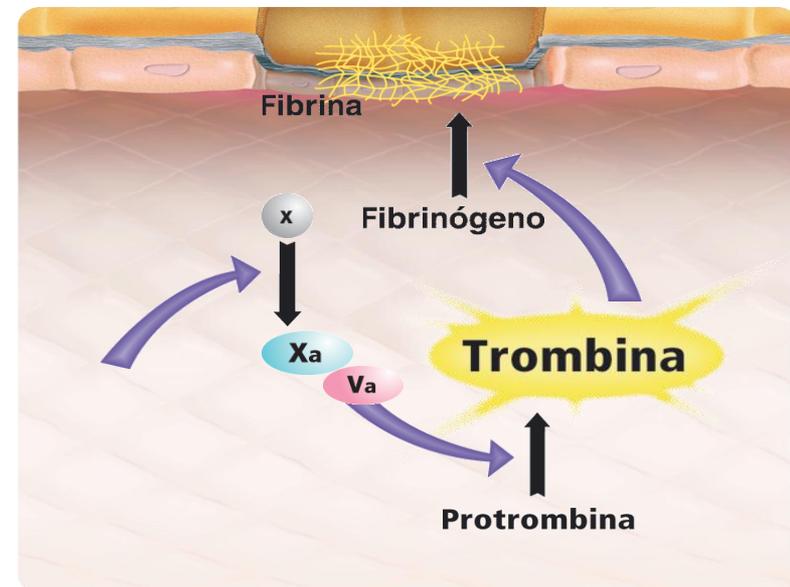
Deficiencia FXI. Tratamiento

- **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.



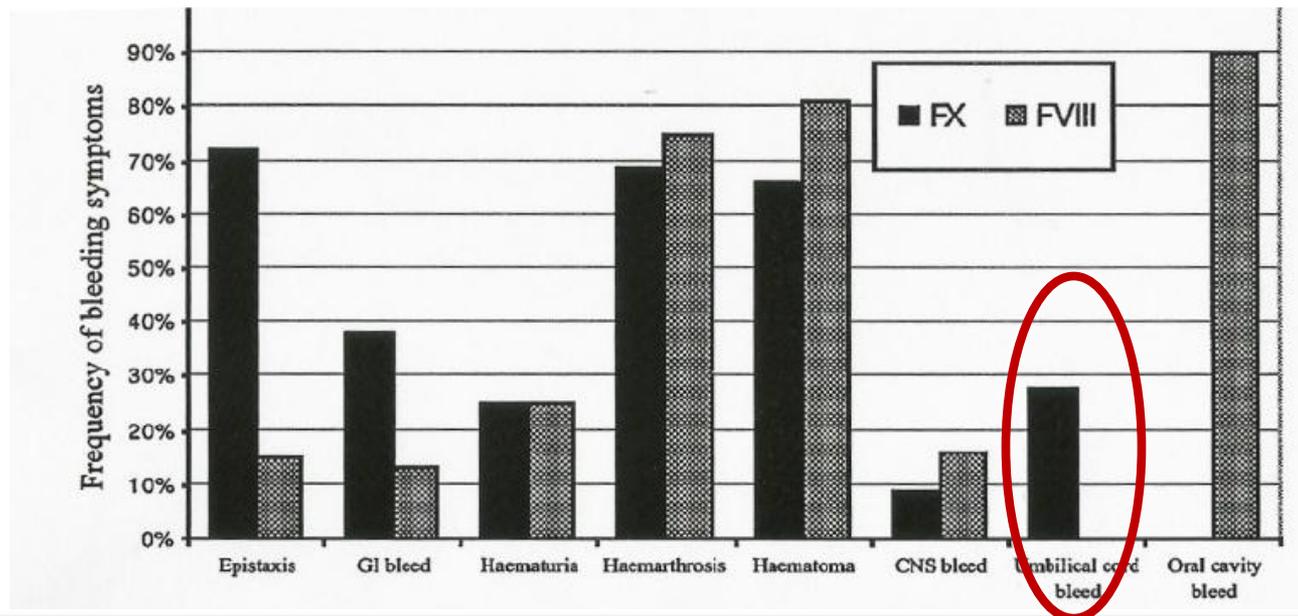
Deficiencia FX

- Descrita familias Stuart y Power 1956-57.
- Síntesis hepática (vit. K dependiente).
- Autosómica recesiva.
- Prevalencia 1:1.000.000 (Irán 1:200.000).
- Cromosoma 13 (q34) 8 exones.
- 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

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

FX vida media 40 h

Nivel hemostático 10-20%

Deficiencia FX. Tratamiento

- Factor X P Behring (CSL, Marburg, Alemania).
- Inactivación viral: pasteurización a 60º, 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.
- 1 UI de FX eleva el nivel de FX en plasma en 1,5%.



Deficiencia FX. Profilaxis

Varón, 26 años, antecedentes hemorrágicos:

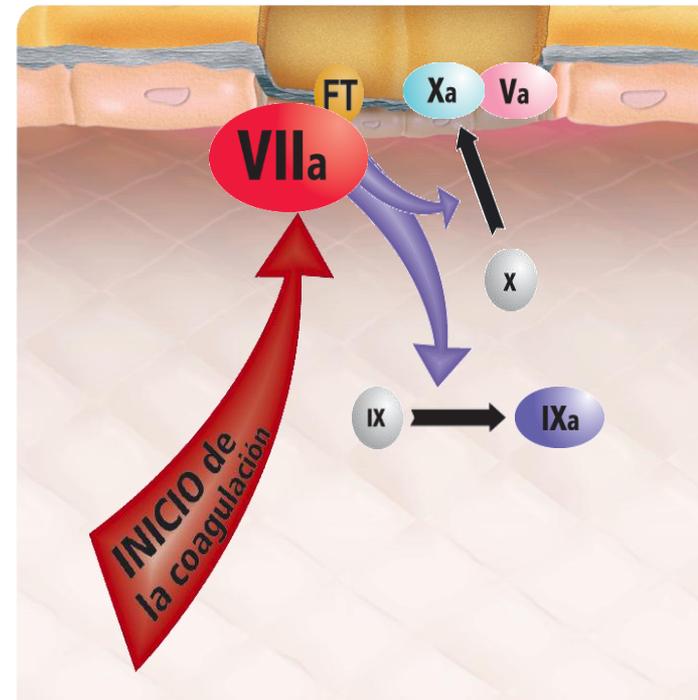
- H. cordón umbilical.
- HIC (2, 7 y 14 meses).
- Hemartros.
- Hematuria.
- Hematomas.

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

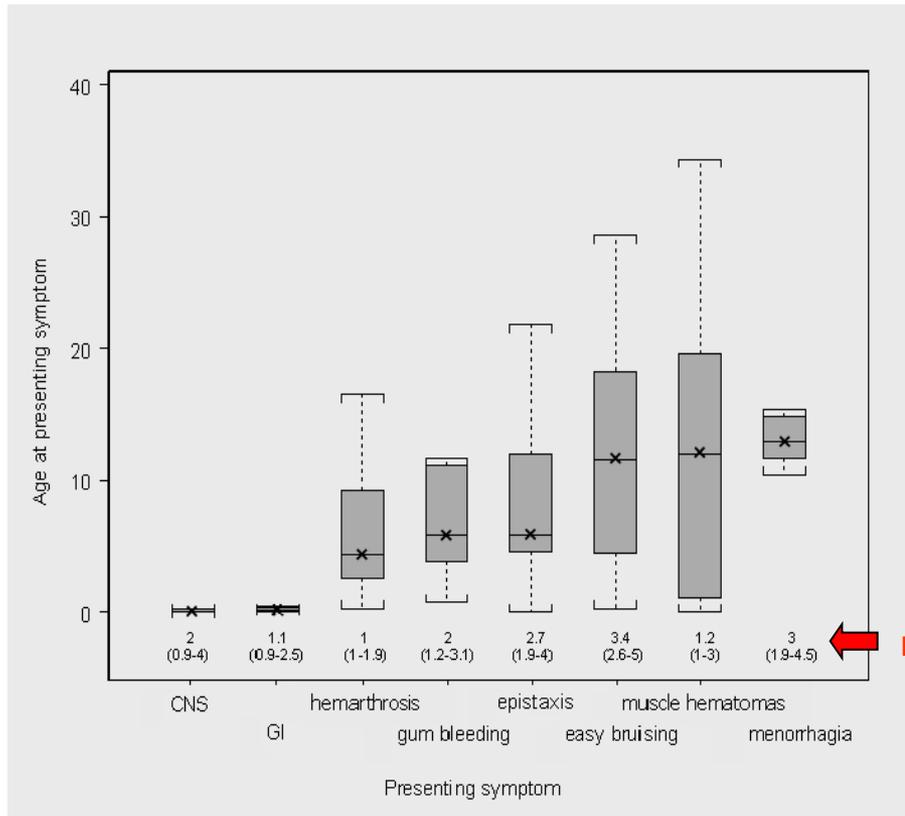
Inicia profilaxis a los 6 años: vida normal

Deficiencia FVII

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



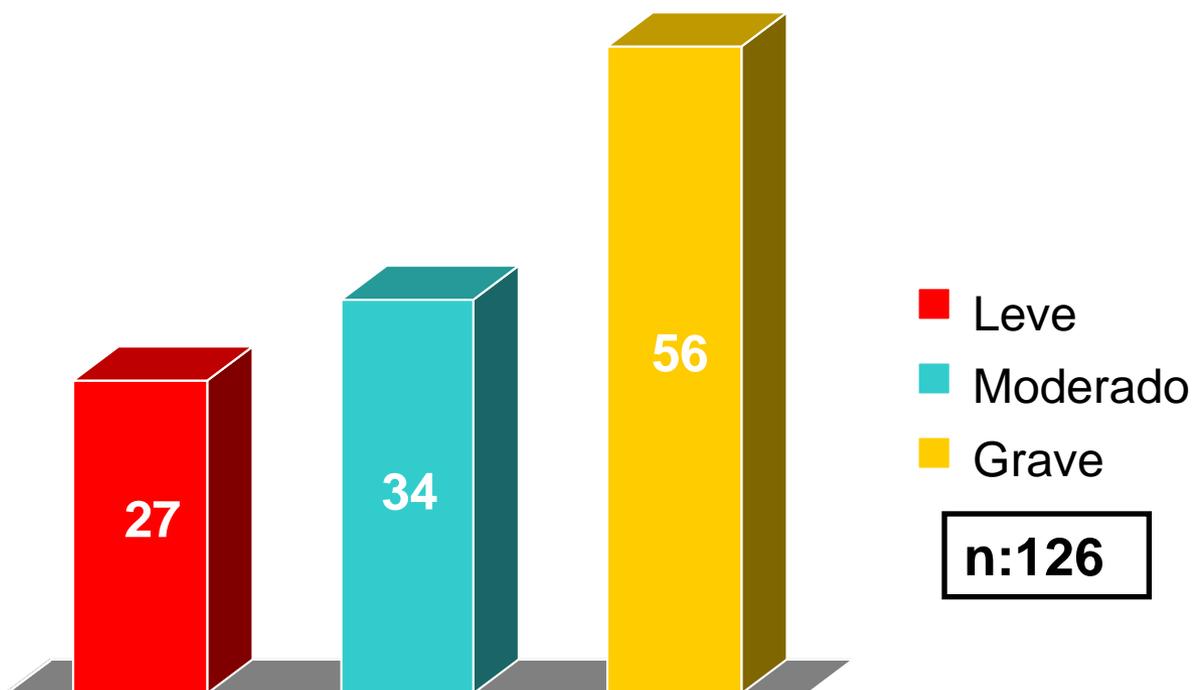
Deficiencia FVII. Clínica



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

Deficiencia FVII. Clínica

Fenotipo en déficit FVII < 2%



Grupo STER: hemofilia-like, plaquetas-like, asintomáticos.

Deficiencia FVII. Tratamiento

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

*No comercializado en España

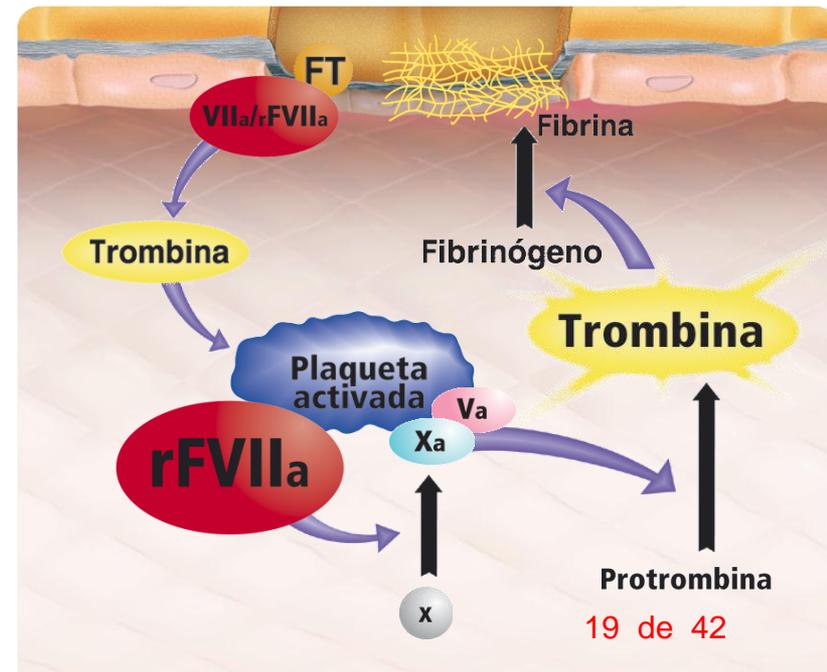
FVII vida media 3-5 h

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)

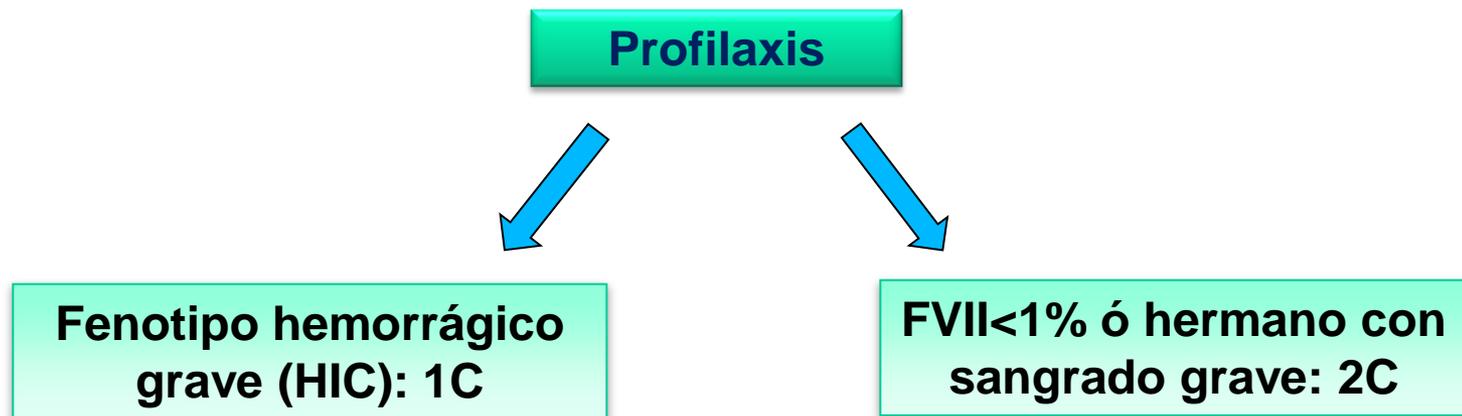




rFVIIa: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 4-8 horas x 4 d. Posteriormente cada 12-24 horas durante 2 d. y cada 48 horas x 2 d.

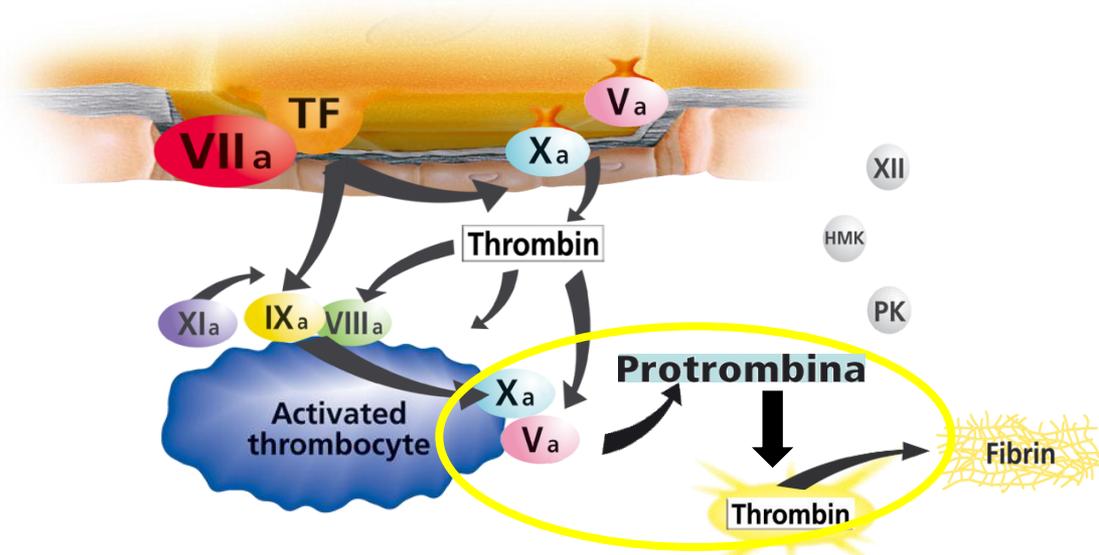
Deficiencia FVII. Profilaxis

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



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.
- Autosómica recesiva, prevalencia 1:1.000.000.
- Cromosoma 1(1q36).
- 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.
 - Hemartros traumáticos ocasionales.

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

Deficiencia FV. Tratamiento

	Demanda	Profilaxis
PFC	15-20 ml/kg + 10 ml/12-24 h	*15-20 U/Kg/48 h
Plaquetas	1 U/10 Kg	

*20 meses de tratamiento (HIC)

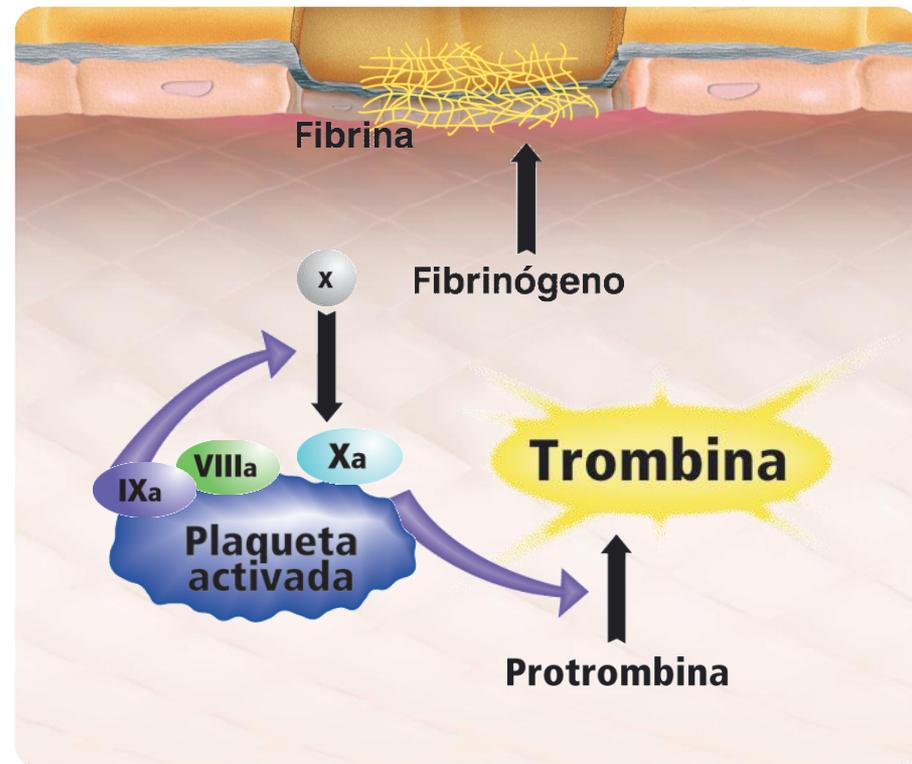
FX vida media 12-36 h

Nivel hemostático 15-25%



Deficiencia FII (Protrombina)

- Descrita por Quiz en 1947.
- Autosómica recesiva.
- Prevalencia: 1:2000000.
- Cromosoma 11 (p11-p12)
- Síntesis hepática (Vit. K dependiente)
- Vida media 70 horas
- Sustrato FXa+FV+Ca



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

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

*no superar niveles de 150% del resto de los factores

Vida media 70 h

Nivel hemostático 20-30%

Profilaxis a largo plazo: 5 pacientes.

Deficiencia FII. Tratamiento. CCPs

CUADRO 4: CONCENTRADOS DE COMPLEJO DE PROTROMBINA ("CCP": **concentrados de protrombina y factores VII, IX y X**)

MARCA	COMPAÑÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT/ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	AE s/alb UI/mg FIX ¹	COMENTARIOS
Proplex – T	Baxter BioScience	Los Ángeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Absorción fosfato tricálcico; fraccionamiento PEG	Exposición a etanol 20%; calor seco, 60° C, 144 hrs.	> 8	Adición de heparina; máximo 3.5 U factor VII por UI factor IX
Prothraaas	RAAS Shanghai	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Precipitación PEG, DEAE-sefadex	Solvente/detergente, nanofiltración		
Berplex P/N	CSL Behring	Marburg, Alemania	EE.UU., Austria, Alemania: remunerado/no remunerado	Ambos	DEAE-sefadex	Pasteurización a 60° C, 10 hrs., y nanofiltración	3.5 – 5	Contiene proteína C, 700-900 UI por 500 UI factor IX; adición de antitrombina III, heparina y albúmina
Haemosolvex Factor IX	National Bioproducts	Pinetown, Sudáfrica	Sudáfrica: no remunerado	Ambos	DEAE-sefadex	TNBP/polisorbato 80	0.9	Sin adición de albúmina; adición de heparina
Profiline SD	Grifols	Los Ángeles, CA, EE.UU.	EE.UU.: aféresis remunerada	Ambos	Doble cromatografía DEAE celulosa	Solvente/detergente	4	Sin adición de albúmina, heparina o antitrombina III
Prothrombinex-HT	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda, Hong Kong, Malasia: no remunerado	Ambos	Absorción DEAE celulosa	Calor seco, 80° C, 72 hrs. nanofiltración	1 – 5	Sin adición de albúmina
Prothromplex-T	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	Absorción de intercambio de iones	Calor por vapor, 60° C por 10 hrs. a 190 mbar, luego 80° C por 1 hr. a 375 mbar		Adición de antitrombina III y heparina
Bebulin VH	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE.UU.: aféresis remunerada	Exportado a EE.UU.	Igual que el anterior	Igual que el anterior		Adición de heparina
HT DEFIX	SNBTS	Edimburgo, Escocia	EE.UU. y Alemania: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 80° C, 72 hrs.	2	Adición de antitrombina III
Octaplex	Octapharma	Viena, Austria y Lingolsheim, Francia	Suecia, Austria, Alemania y EE.UU.	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración	1 ó más	Adición de heparina; sin adición de antitrombina o albúmina; bajo contenido de factor VIIa
Facnyne	Greencross Corp	Seúl, Corea	Corea: no remunerado	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	@ 6 – 7	Sin adición de albúmina
Cofact	Sanquin	Ámsterdam, Holanda	Holanda: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones DEAE	TNBP/polisorbato 80 y 15 nm nanofiltración		Adición de antitrombina III
PPSB-human SD/Nano 300/600	SNTS Cruz Roja Alemana	Springe, Alemania	Alemania: no remunerado	Nacional	DEAE-sefadex, cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y dos etapas de nanofiltración: 50 nm y 15-19 nm	1	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
UMAN Complex D.I.	Kedrion	Banga, Italia	Europa y EE.UU.: remunerado y no remunerado	Ambos	Cromatografía de Intercambio de aniones: DEAE-sefadex/cromatografía de sefarosa	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min.	< 1.6	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina; titulación de factor II y factor X
KASKADIL	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerado	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	≥ 0.6	Adición de heparina; sin adición de antitrombina III o albúmina

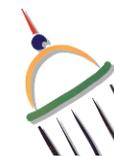
1. Actividad específica (A.E.) menos cualquier adición de albúmina.

Deficiencia FII. Tratamiento. CCPs

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

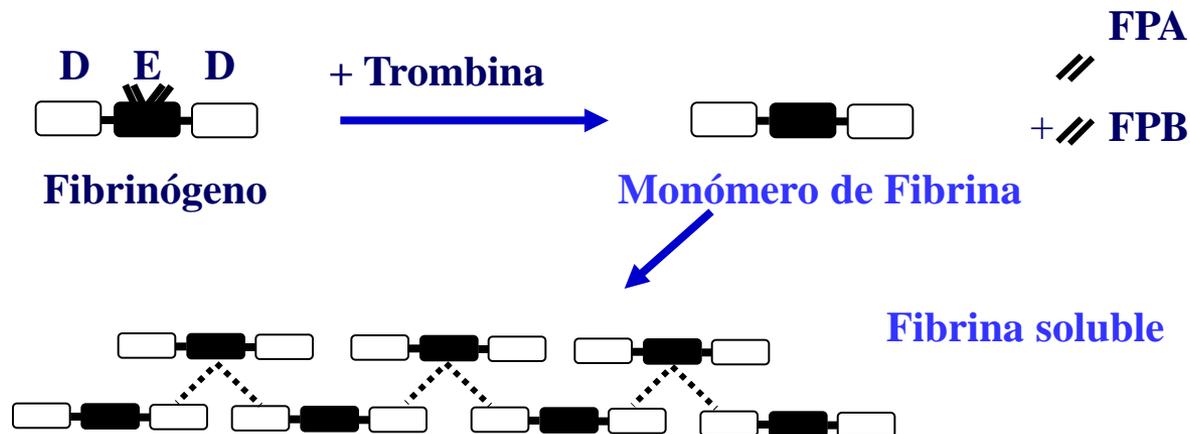
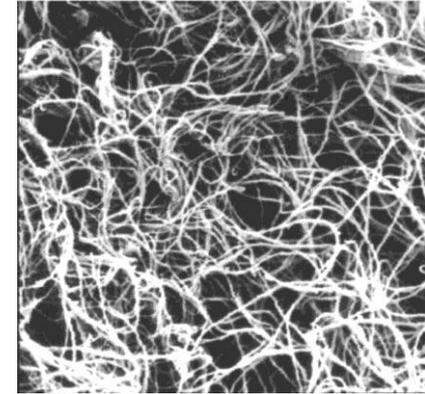
	C	S	AT	Heparina
Beriplex 500UI	15-45	13-26	0,2-1,5	0,4-2,0
Octaplex 500UI	7-31	7-32	NFT	5-12,5
Prothromplex 600UI	>20	NFT	0,75-1,5	<15

No superar niveles de 150% del resto de los factores



Deficiencia Fibrinógeno

- Autosómica recesiva.
- Prevalencia 1:1.000000.
- Cromosoma 4.
- Síntesis hepática.
- Reserva intracelular: gránulos α 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, abrupcio, h. postparto.
- Mala cicatrizacion de heridas, dehiscencia de suturas.
- Trombosis arterial o venosa (28% disfibrinogenemia).



Deficiencia Fibrinógeno. Tratamiento

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

Niveles: 50-100 mg/dl

*150 mg de fibrinógeno por bolsa.

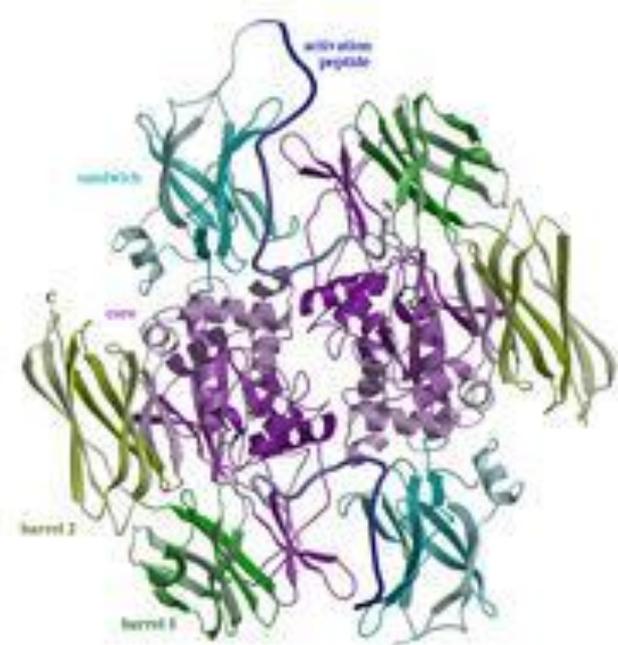
Deficiencia Fibrinógeno.Tratamiento

- **Riastap.** CSL Behring Marburg, Alemania.
- Plasma: EE.UU, Austria, Alemania: remunerado y no remunerado
- Inactivación: pasteurización, 60° C, 20 h.
- Adición de albúmina
- Indicaciones:
 - Tratamiento y profilaxis de diátesis hemorrágica afibrinogenemia congénita y adquirida (dis-hipofibrinogenemia).
- Niveles: 50-100 mg/dl.



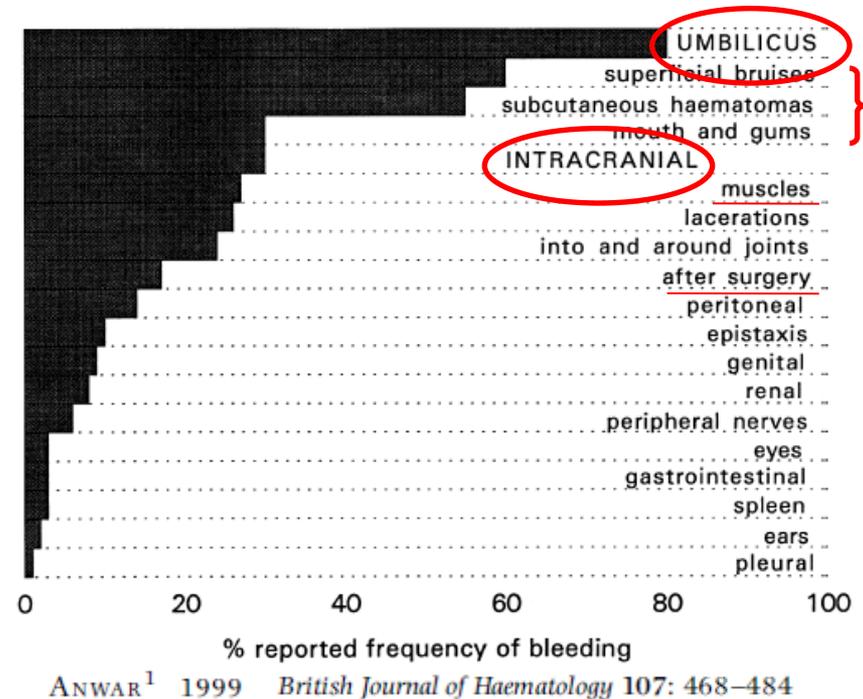
Deficiencia FXIII

- Descrita por Duckert en 1960.
- Autosómica recesiva.
- Incidencia 1:1.500000.
- Heterotretámero
 - 2 cadenas α (cromosoma 6).
 - 2 cadenas β (cromosoma 1).
- **Vida media: 7-10 días**
- Síntesis: placenta, macrófagos/monocitos y megacariocitos. Hepatocitos.
- Une y estabiliza los monómeros de fibrina.



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 espontaneos recurrentes.
- Oligospermia e infertilidad.



Deficiencia FXIII. Tratamiento

	Demanda	Profilaxis
PFC	2-3 ml/kg	--
pdFXIII	10-20 U/kg	10 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 (catridecacog):** Novonordisk.
 - Dímero idéntico a la subunidad FXIII-A.
 - Comercialización prevista: marzo 2013.



Deficiencia FXIII

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



FACTOR XIII

Riesgo de hemorragia intracraneal
Profilaxis exigible

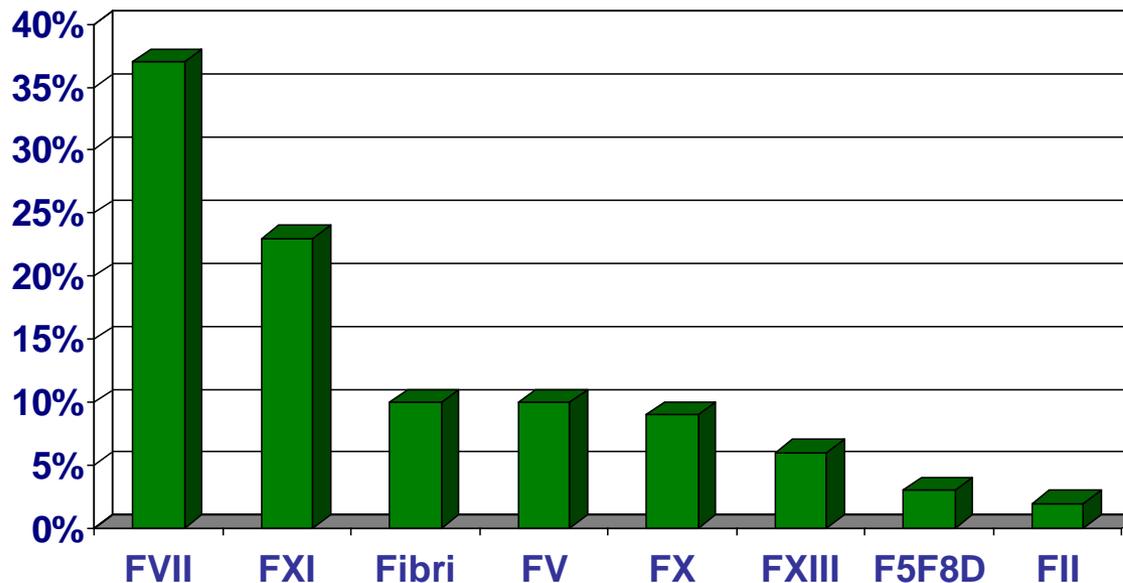


Deficiencias combinadas familiares

Tipo	Factores deficientes	Defecto genético
I	V y VIII	LMAN-1 y MCFD2
II	VIII y IX	Desconocido
III	II, VII, IX, X	VK carboxilasa o reductasa
IV	VII y VIII	Desconocido
V	VIII, IX y XI	Desconocido
VI	IX y XI	Desconocido

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.
- Tratamiento específico.



Comentarios

- Tratamientos deberían ser individualizados en función de los antecedentes hemorrágicos familiares y personales.
- Utilidad de registros y colaboración internacional.





Muchas gracias