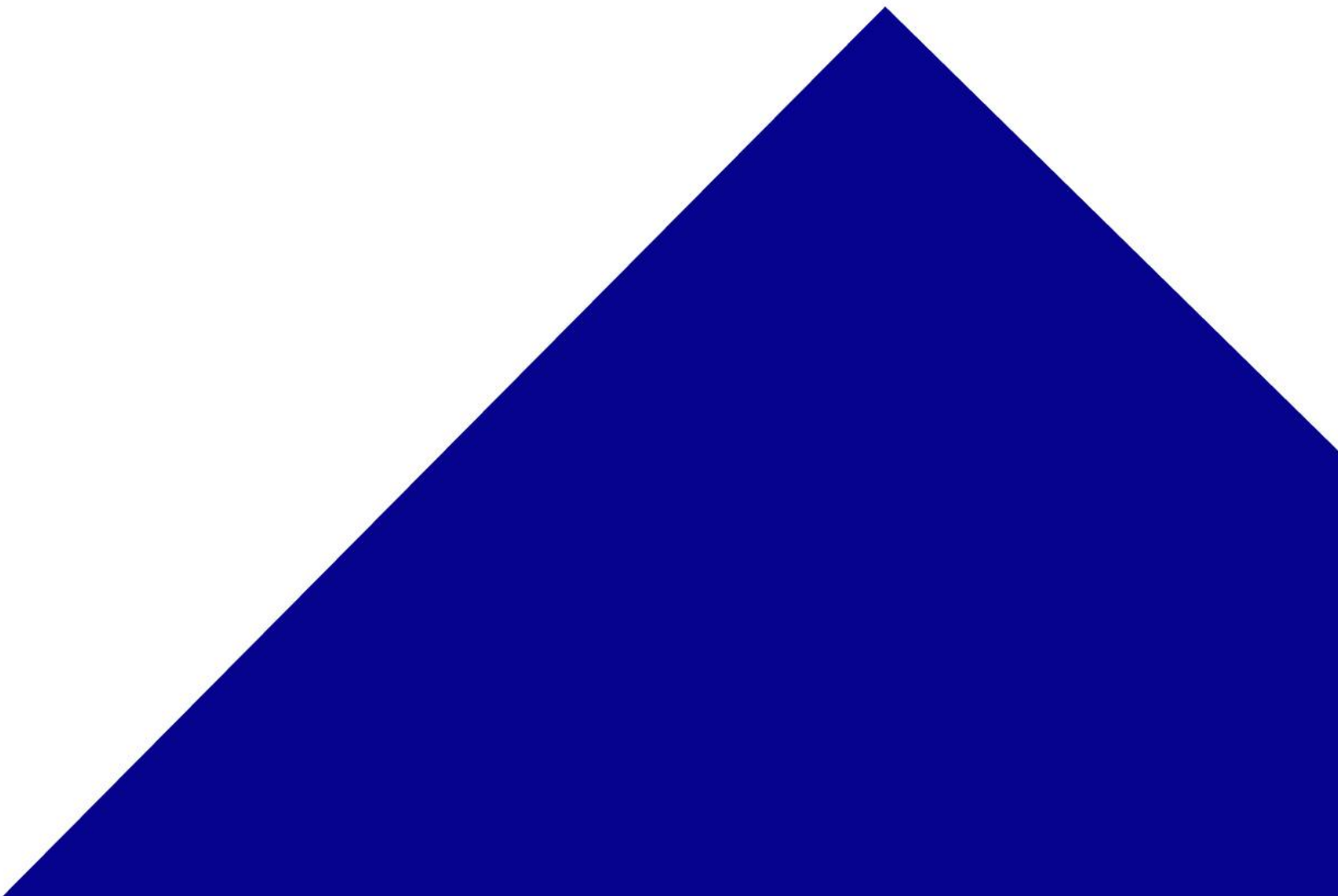


werfen

Caso Clínico



CASO CLÍNICO

Paciente de 3 años deriva a hematología por consulta de un hematoma tras venopunción y alteración del EBC que acude a las 24 h por gran hematoma a tensión de MSD

Estudio de coagulación al diagnóstico:

- TTPA: 66.5", Ratio: 2.1
- FVIIIc: 0.4% Factor VIII:cromogénico 0.13%
- Anti FVIII: 0 UB
- FVIIIvW:Ag: 129%; FVIIIIRCo: 60%
- Tiempo de Oclusión Plaquetaria (PFA): col/epi 113"; col/ADP 97"
- GS: 0 Rh positivo

En base a esta descripción responda las siguientes preguntas:

¿Qué ensayo de laboratorio realizaría de forma inmediata a un TTPA alargado?

- Un TP
- Fibrinógeno de Clauss
- Un test de mezclas
- Un estudio de inhibidores

Comentario: El TTPA es susceptible de verse alterado por múltiples situaciones clínicas, tales como una contaminación por heparina o la presencia de anticoagulante lúpico, el test de mezclas nos permite orientar la sospecha diagnóstica ante un déficit de factor o bien inhibidor o presencia de heparina.

- Se realizó pruebas de mezclas con el siguiente resultado:
A la luz de estos resultados que diagnóstico se plantearía:

Prueba/Servicio	Resultado 1	E	Rango referencia	In:
Prueba de mezclas - TTPA				
TTPA PACIENTE	47.40	  	seg	
TTPA MEZCLA	36.60	  	seg	
TTPA CONTROL	33.60	  	seg	
INDICE ROSNER T	6.33 (Corrige)	 	%	
ANTI XA HNF	0.00 (<0.04)	 	0.00 - 0.20 UI/mL	LF

- Déficit de factores de vía intrínseca o EvW grave
- Anticoagulante lúpico
- Presencia de heparina
- Ninguna es correcta

Comentario: El test de mezcla muestra una normalización del tiempo de coagulación, sin embargo, el test de Rosner indica una clara corrección, en este caso se descarta la presencia de AL o heparina que no normalizarían.

¿Cuál es el diagnóstico del paciente, en base a todas las pruebas de laboratorio?

- a) Hemofilia A grave
- b) Hemofilia A leve
- c) EvW tipo 3
- d) No tenemos suficientes datos para poder emitir un diagnóstico preliminar

Comentario: la hemofilia A grave se caracteriza por tener menos de 1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o 1% de FVIII. Niveles de 1 a 5 IU/dL cursarían con una hemofilia A moderada y entre 5 y 10, serían susceptibles de una hemofilia A leve. En base a los hallazgos del test de mezcla los valores de von Willebrand son normales cómo para pensar en una enfermedad de von Willebrand.

¿Cómo esperaría encontrarse el valor del TP en este paciente?

- A) normal
- B) alargado
- C) acortado
- D) Muy alargado

Comentario: la prueba del TP evalúa la vía extrínseca y la vía común, de manera que, ante una hemofilia, que altera la vía intrínseca la otra vía no se ve afectada.

¿Es necesario algún estudio más en este caso?

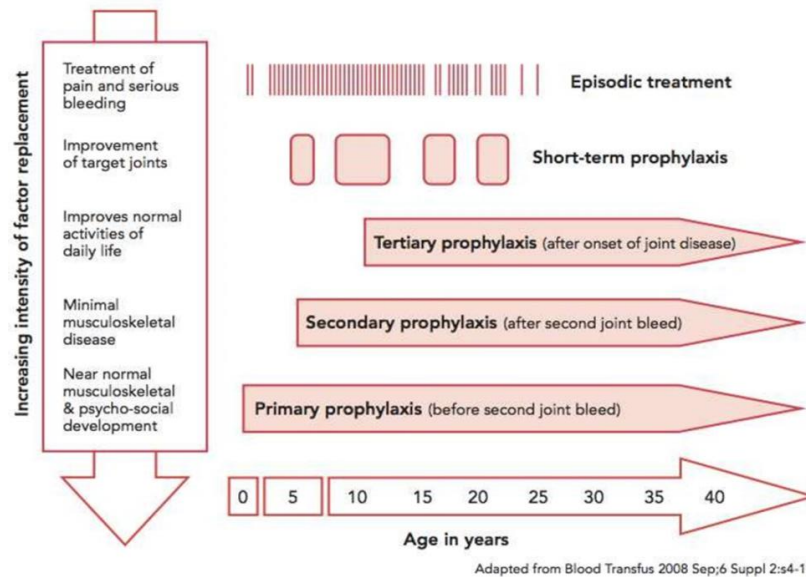
- a) Estudio genético de Hemofilia en el paciente
- b) Estudio genético de Enfermedad Von Willebrand 2A
- c) No está indicado el estudio genético porque el diagnóstico de Laboratorio es claro
- d) Se debería ampliar el estudio con una agregación plaquetaria

Comentario: las guías actuales de la federación mundial de hemofilia recomiendan realizar el estudio genético a fin de identificar la anomalía genética subyacente específica relacionada con el trastorno.

¿En este caso que tipo de profilaxis estaría indicada para su Hemofilia A grave?

- a) Profilaxis primaria individualizada
- b) Profilaxis secundaria
- c) Profilaxis terciaria
- d) No está indicada profilaxis hasta después de al menos 2 hemartros clínicamente significativos

Comentario: La profilaxis continua primaria periódica se debe iniciar en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años. La profilaxis secundaria se debe iniciar después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después, y la terciaria después de la aparición de enfermedad articular documentada.



De los siguientes fármacos disponibles, ¿cuál es una terapia NO sustitutiva?

- a) MIM8
- b) Emicizumab
- c) NXT007
- d) Todas son correctas

Comentario: Todos los fármacos anteriores forman parte del grupo de las terapias NO sustitutivas, Emicizumab fue el primer anticuerpo biespecífico humanizado indicado para hemofilia A con y sin inhibidores y de administración subcutánea a diferencia de los factores recombinantes de vida media extendida. El MIM8 forma parte también de este grupo pero es un anticuerpo creado a partir de librerías de factores y optimizado por mutagénesis dirigida, aumentando la potencia hemostática con respecto a Emicizumab; actualmente se encuentra en fase III. El NXT007 es la segunda generación de Emicizumab que también mejora la potencia hemostática y la vida media extendida con respecto a Emicizumab. Todavía se encuentra en fase de desarrollo.

¿Qué otras terapias no sustitutivas de la Hemofilia están en desarrollo además de emicizumab?

- a) Concizumab
- b) Fistusiran
- c) BIVV-001 (efanesoctocog alfa)
- d) Todos los anteriores

Comentario: los fármacos antihemofílicos están experimentando una enorme revolución, y actualmente encontramos en fase III los agentes rebalanceantes como el fitusiran, el concizumab ya está disponible actualmente y el efanosoctocog alfa es un factor VIII de vida media extendida que también se encuentra en fase II-III pero parece muy prometedor ya que tiene una vida media del doble que los productos disponibles actualmente.

¿En cuales de los siguientes casos se plantearía utilizar Emicizumab?

- a) Hemofilia A con y sin inhibidores
- b) Hemofilia B con y sin inhibidores
- c) Enfermedad de von Willebrand tipo 3
- d) Ninguna es cierta

Comentario: A pesar de que hay estudios en marcha que podrían valorar el uso de Emicizumab en pacientes con enfermedad de von Willebrand, los estudios de validación HAVEN indican el uso actual de Emicizumab de hemofilia A, en todas sus variantes: leve, moderada o grave con y sin inhibidores. Los únicos fármacos que

se podrán utilizar indistintamente para hemofilia A y B serían los agentes rebalanceantes tipo fitusiran, concizumab o marstacimab.

En caso de que el paciente utilizara el tratamiento con Emicizumab ¿Estando bajo esta terapia que pruebas hemostáticas se van a ver alteradas y debe considerar a la hora de evaluar al paciente?

- a) TT, TP, y métodos de diagnóstico por ELISA
- b) Factor VIII cromogénico bovino
- c) Factor FVIII cromogénico humano, FVIII coagulante y TTPA
- d) Pruebas genéticas de factores de coagulación

Comentario: Las indicaciones de Hemlibra (Emicizumab) son claras con respecto a los test que se pueden ver alterados por la presencia del fármaco, el TTPA evalúa la vía intrínseca y global con lo cual no va a reconocer de forma específica si el FVIII es un anticuerpo humanizado y será inerte a Hemlibra, normalizando sus valores con respecto a los hallazgos iniciales. El mismo caso sucede con el FVIII coagulativo, que va a normalizar también los resultados posteriormente a la administración de Emicizumab. A la hora de realizar un ensayo cromogénico, debe tener en cuenta que los reactivos con FVIII de origen humanos reconocerá los niveles de Emicizumab, con lo cual estos niveles pueden pasar de ser muy bajos previos al tratamiento a normales post administración de Emicizumab.

Selecting appropriate coagulation tests while using HEMLIBRA

Measuring HEMLIBRA hemostatic activity



DO NOT USE aPTT and other clotting tests to monitor HEMLIBRA activity.

- All clotting-based assays report overestimated HEMLIBRA hemostatic activity

Measuring FVIII activity



Chromogenic FVIII activity tests containing bovine proteins **CAN BE USED** to measure endogenous or infused FVIII activity.*

- Assays utilizing bovine proteins do not detect HEMLIBRA and cannot be used to measure its activity

Measuring FVIII inhibitors



The chromogenic Bethesda assay (CBA) **CAN BE USED** to measure FVIII inhibitors.

- While clotting-based Bethesda assays will give a false reading, chromogenic Bethesda assays made with bovine proteins can be used to measure FVIII inhibitors