

Stago Academy

Actualización y Avances en Hemostasia

GRUPO | MAYO

Noviembre
2022

Hotel Only You - Atocha
P.º de la Infanta Isabel, 13
28014 Madrid
+34 914 09 78 76



Xavier Sabater +34 699 17 50 91
Laura Martos +34 673 65 68 10
Piama Estrada +34 645 144 067



Stago Academy

V Foro de Usuarios Stago

18 de Noviembre de 2022

// Horario. Bloque I

9.00 - 9.15 h. // **Apertura y Bienvenida.**

Dr. Carlos Aguilar.

9.15 - 9.55 h. // **Dianas para el potencial desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos.**

Dr. Javier Corral.

Departamento de Medicina. Universidad de Murcia.

9.55 - 10.35 h. // **Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. Where do we stand?**

Dr. Armando Tripodi.

Centro de Hemofilia y Trombosis. Universidad de Milan.
Italia.

10.35 -11:15 h. // **Acreditación según la norma ISO-15189 en el laboratorio de hemostasia.**

Dra. Isabel Gutiérrez.

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

11.15 - 11.45 h. // **Pausa café**

11.45 - 12.25 h. // **Biomarcadores cáncer y trombosis.**

Dra. Pilar Medina.

Fundación para la Investigación Sanitaria La Fe.

12.25 - 13.45 h. // **Búsqueda de Sinergias en Estudios de Generación de Trombina. Puesta en común de proyectos.**

Dr. Joan Carles Reverter.

Hospital Clinic de Barcelona.

13:45 h-15:00 h // **Pausa comida**

WELCOME Y APERTURA DE LA JORNADA

Un año más y con especial ilusión tras el obligado parón de dos años, nos complace convocar el “V Foro de Actualización y Avances en Hemostasia” organizado por Stago a todos aquellos hematólogos que tengan en el campo de los trastornos de la hemostasia y trombosis su principal interés con el fin de que esta reunión se afiance en el calendario nacional como una fecha esperada por todos y que responda al interés de Stago de mantener la línea de formación continuada y actualización en las novedades en este campo. Desde su primera edición esta iniciativa ha conseguido consolidarse como una reunión de prestigio que se ha ido erigiendo en lugar de encuentro e intercambio de experiencias y conocimientos y ha convocado a ponentes reconocidos a nivel nacional e internacional que nos han presentado su experiencia en las novedades en el diagnóstico de la hemostasia y nos han transmitido las líneas futuras de trabajo en este terreno.

Muchas gracias por acompañarnos un año más y contribuir a nuestro desarrollo y al de toda la comunidad científica nacional.

Bienvenidos al “V Foro de Actualización y Avances en Hemostasia” 2022 de Stago Academy

Esperamos que disfrutéis de la reunión y que sus frutos os animen a acompañarnos en futuras iniciativas.

Bienvenidos al “V Foro de Actualización y Avances en Hemostasia” 2022 de Stago Academy

Esperamos que disfrutéis de la reunión y que sus frutos os animen a acompañarnos en futuras iniciativas.

// **Dr. Carlos Aguilar**

Coordinador y moderador

Ponencia

Dianas para el potencial desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos

// **Dr. Javier Corral**

Departamento de Medicina. Universidad de Murcia

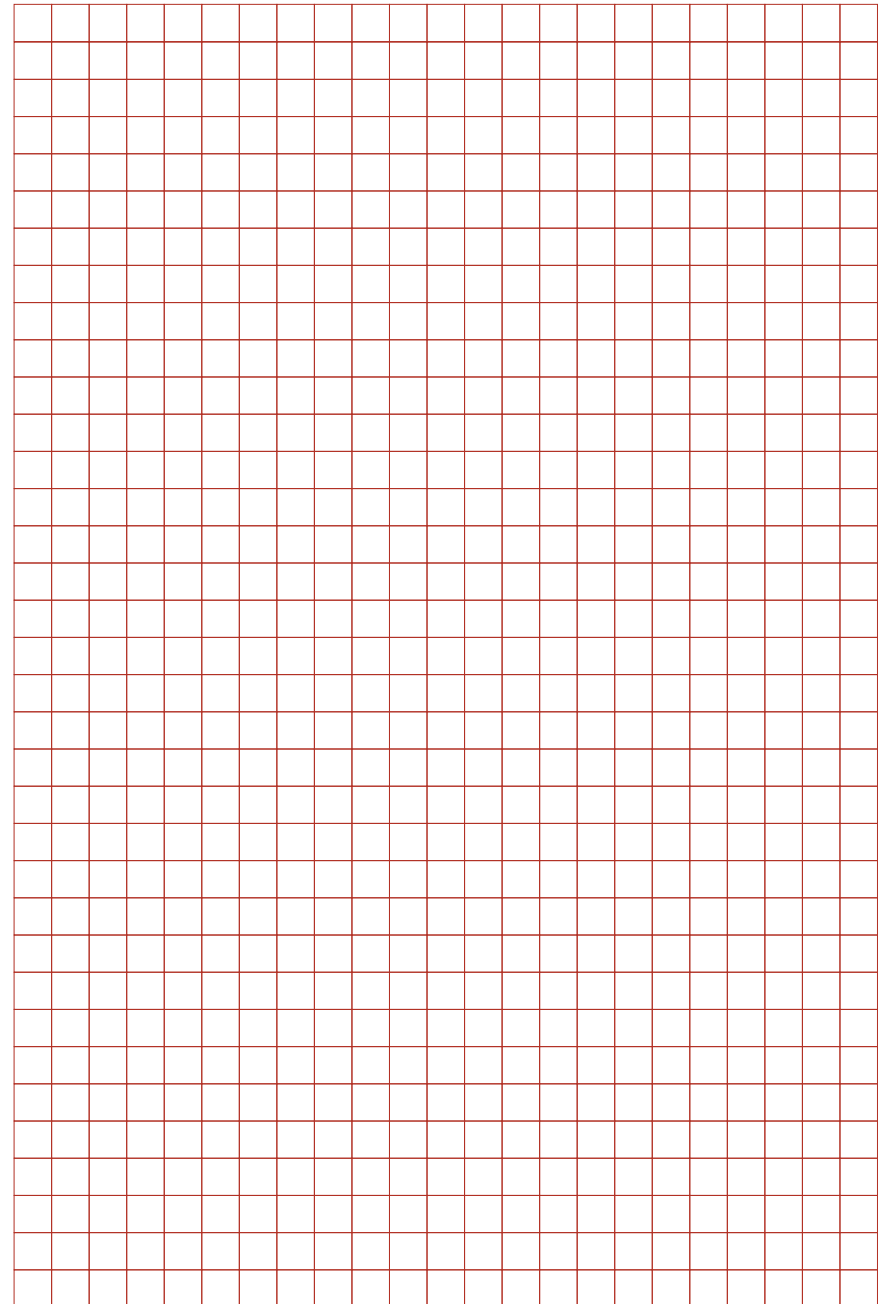
El elevado número de pacientes que requieren tratamiento anticoagulante junto con las limitaciones de los tratamientos disponibles, fundamentalmente el riesgo hemorrágico asociado con heparinas, anti-vitaminas K o anticoagulantes orales de acción directa, justifican la búsqueda de nuevos anticoagulantes. Los elementos de la ruta de contacto, el FXII y especialmente el FXI, son dianas perfectas para nuevos tratamientos anticoagulantes.



Describiremos brevemente las particularidades de la ruta de contacto, pero principalmente mostraremos los resultados que avalan los tratamientos anticoagulantes dirigidos contra el FXII y el FXI.

Los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con deficiencia de estas proteínas, y diferentes modelos animales que emplean distintas aproximaciones para reducir los niveles o funcionalidad del FXII y FXI han generado resultados extraordinariamente concordantes que sustentan un escaso riesgo hemorrágico y una notable protección antitrombótica, especialmente en territorio venoso. En esta ponencia se mostrarán los diferentes tratamientos ya disponibles que van dirigidos contra el FXII y fundamentalmente contra el FXI, así como los recientes resultados de ensayos clínicos en fase II que avalan la utilidad y beneficios de los nuevos tratamientos que tienen como diana los elementos de la ruta de contacto.

Finalmente se mostrarán otras situaciones que se pueden beneficiar de estos tratamientos. El objetivo final es tener una visión global y crítica de las posibilidades de los nuevos agentes antitrombóticos que tienen como diana al FXII y FXI.



Ponencia

Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. Where do we stand?

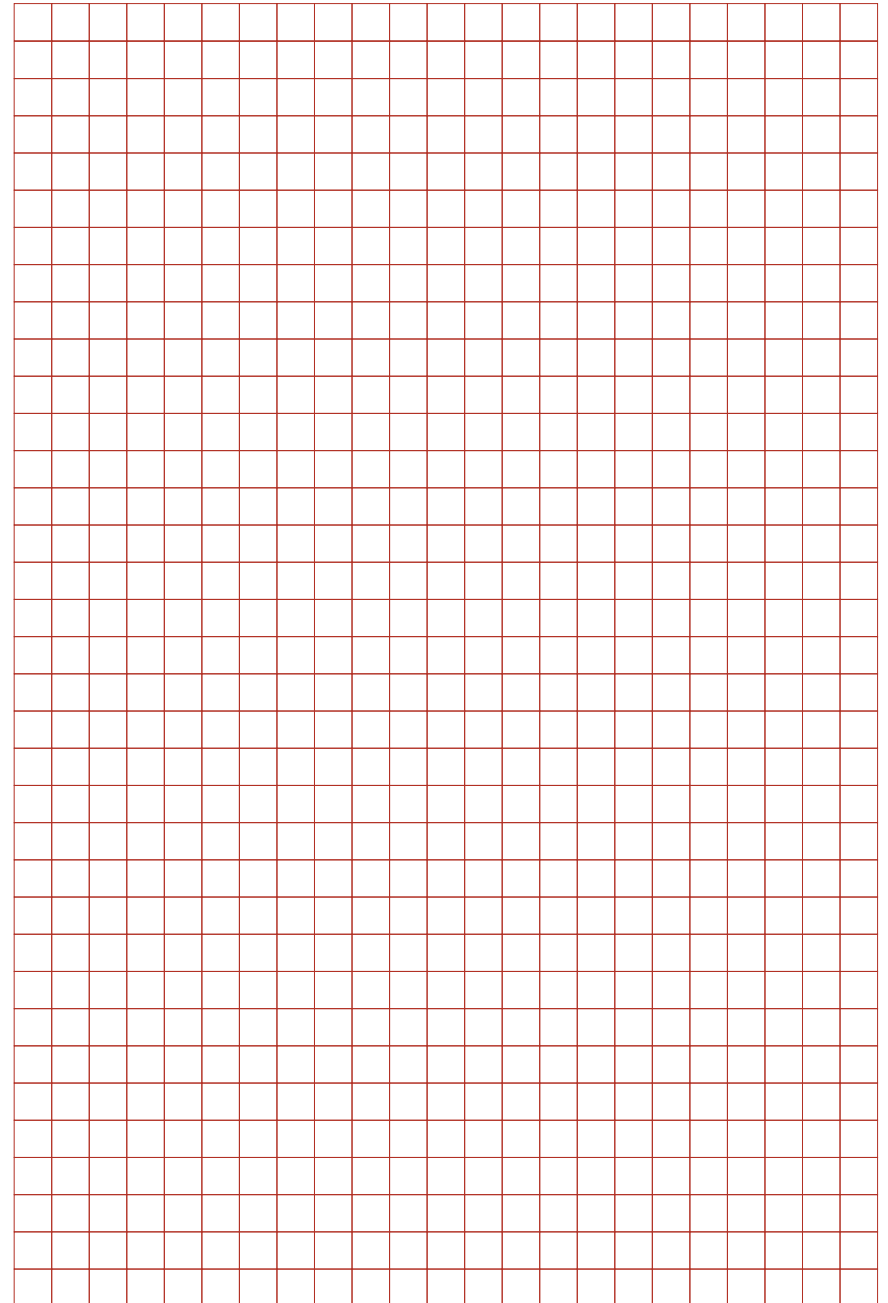
// **Dr. Armando Tripodi**

RCCS Maggiore Hospital Foundation, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Humanitas University, Milano, Italy.

Lupus anticoagulant (LA), antibodies to cardiolipin (aCL) or β 2-glycoprotein I (β 2-GPI) define the rare but potentially devastating condition known as antiphospholipid syndrome (APS). The laboratory diagnosis of APS is a challenging task for the clinical laboratory because specific tests for LA are not available and tests for aCL and β 2-GPI are not fully standardized. However, proper laboratory diagnosis for APS is paramount for patients' management, as its persistent positivity in the presence of (previous or current) thrombotic events, candidate patients for long term anticoagulation.



Guidelines for LA, aCL and β 2-GPI detection have been established and updated over the last two decades. Implementation of these guidelines across laboratories and participation to external quality assessment schemes are required to help standardize the diagnostic procedures and clinicians for appropriate management of APS. This presentation aims to review the current state of the art and the challenges that clinical laboratories incur in the laboratory evaluation of APS.



Ponencia

Accreditación según la norma ISO-15189 en el laboratorio de hemostasia

// **Dra. Isabel Gutiérrez**

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

El desarrollo de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de los anticuerpos antifosfolípido que muestren una elevada sensibilidad y especificidad y que se correlacionen desde un punto de vista clínico con el perfil de riesgo trombótico de los distintos grupos de pacientes ha sido desde los inicios uno de los desafíos más atractivos del campo de la hemostasia. La búsqueda de estas dianas diagnósticas y los avances más recientes en las mismas centrarán esta presentación.



Ponencia

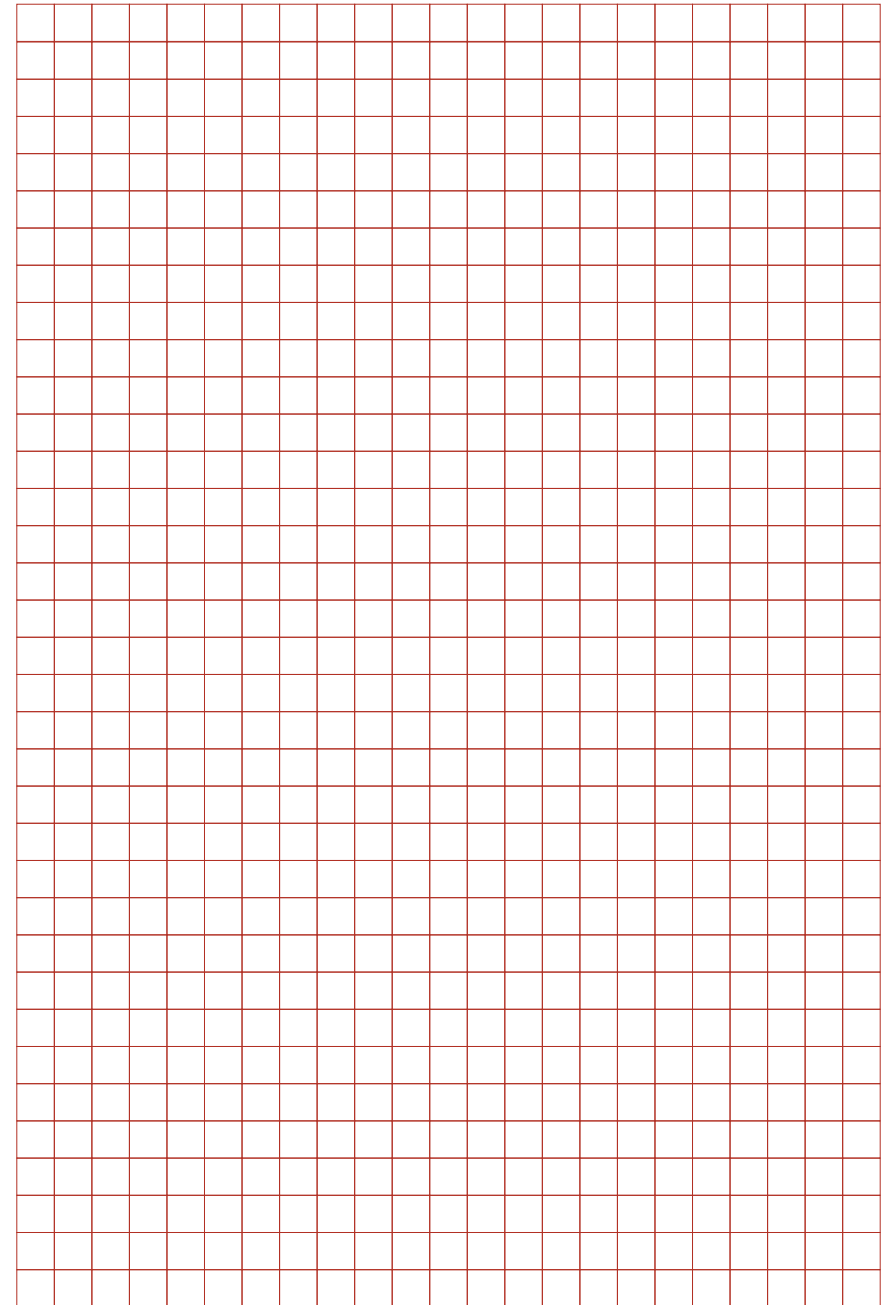
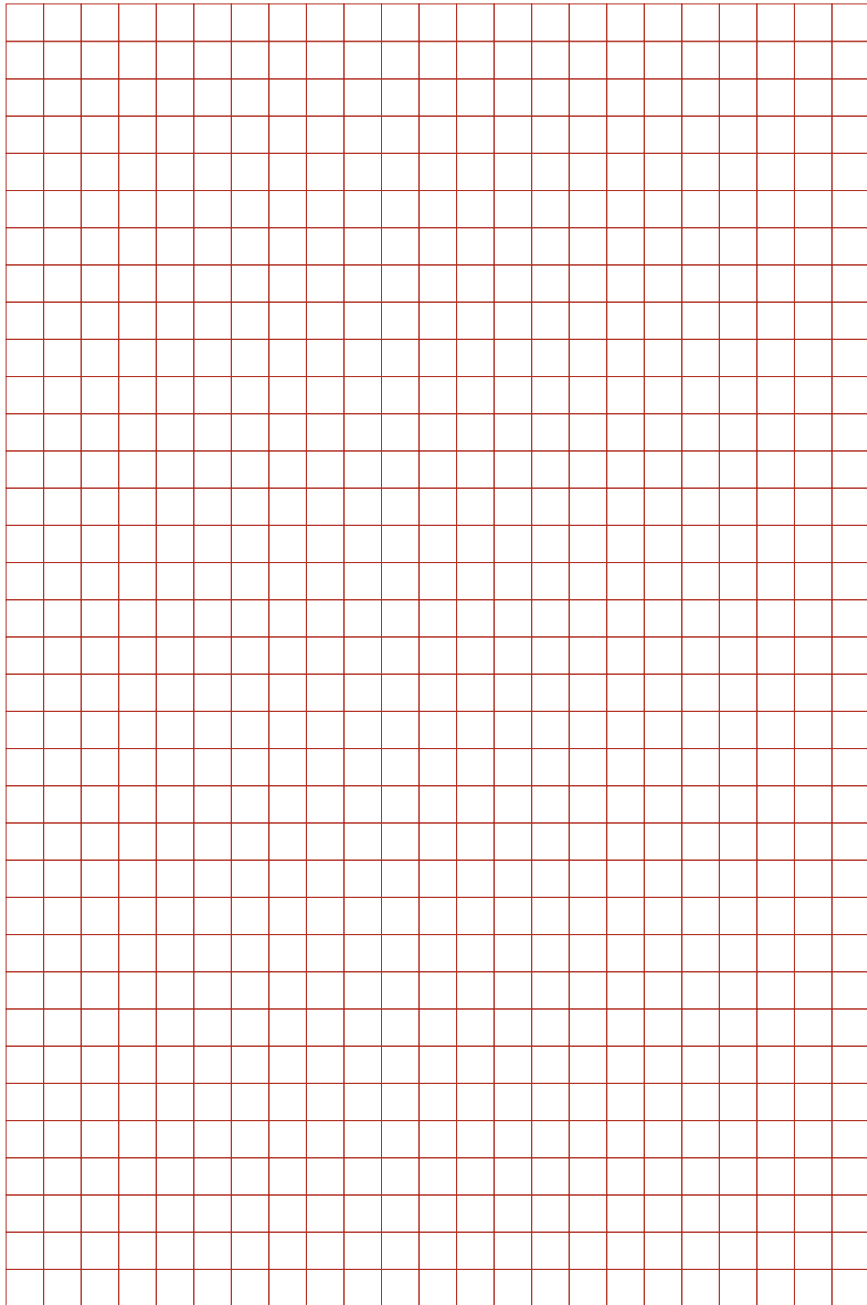
Biomarcadores en cáncer y trombosis

// **Dra. Pilar Medina.**

Fundación para la Investigación Sanitaria La Fe.

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer que representa la segunda causa de muerte por detrás del propio tumor. Además de incrementar la morbilidad, el TEV frecuentemente dificulta el tratamiento oncológico, prolonga las hospitalizaciones e incrementa notablemente el gasto sanitario por paciente. A pesar de que se han desarrollado diversas escalas para calcular el riesgo de TEV de los pacientes con cáncer, ninguna de ellas es global puesto que solamente son de utilidad para ciertos tipos de tumores o para situaciones clínicas concretas. Por ello, actualmente se están realizando numerosos esfuerzos por identificar biomarcadores que ayuden a estratificar el riesgo de los pacientes con cáncer para realizar una tromboprofilaxis personalizada, evitando así también complicaciones hemorrágicas. En la presente charla resumiremos las escalas de estimación de riesgo de TEV en pacientes con cáncer y los nuevos biomarcadores propuestos, los cuales engloban desde un perfil de variables clínicas y analíticas clásicas, pasando por marcadores más específicos como la generación de trombina, hasta marcadores más avanzados como los microRNAs o los marcadores inmunotrombóticos.





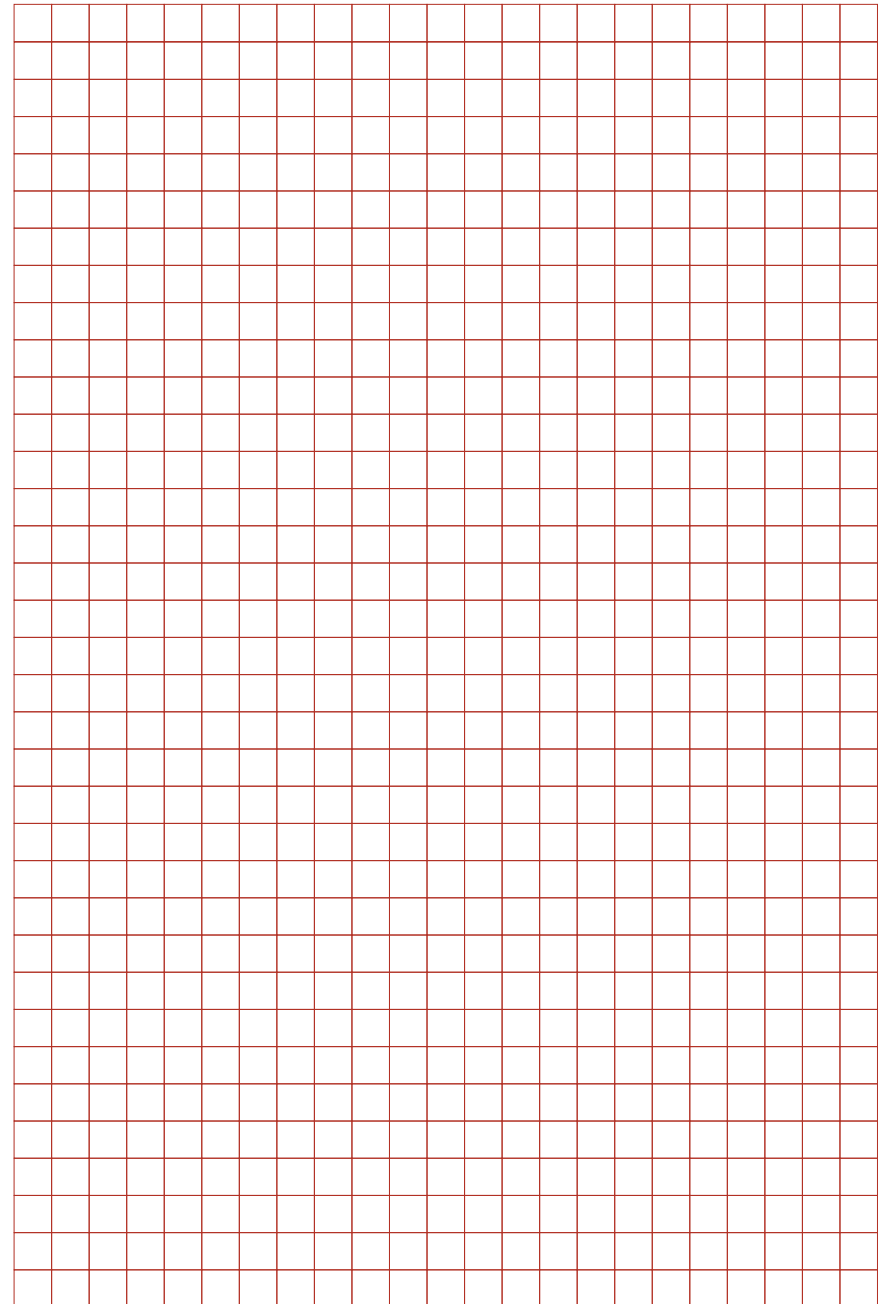
Ponencia

Búsqueda de Sinergias en Estudios de Generación de Trombina

// **Dr. Joan C. Reverter**

Hospital Universitari Clínic Barcelona.
Puesta en común de proyectos.

En la presentación se comentará el proyecto de Estudio de la Generación de Trombina por Método Automatizado dentro los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Se explicará el concepto, amplitud y fases sucesivas del mismo y se comentarán los resultados obtenidos hasta el momento. Se unieron 13 centros y se han completado dos fases. La primera fase es de estandarización metodológica para evaluar la posibilidad de trabajar en red con determinaciones locales y evitando la necesidad de laboratorios centralizados. En esta fase se ha podido demostrar una gran consistencia en los datos reportados por los distintos de centros con buenos coeficientes de variación entre laboratorios, que permiten el trabajo en red. La segunda fase, para tener una base documentada en los diferentes estudios que se puedan realizar y para corroborar la primera fase, fue de obtención de los valores de normalidad de la población. Los resultados han sido congruentes y satisfactorios. Ahora se iniciará la tercera fase con planteamiento de proyectos específicos.





// Horario. Bloque 2

15:00 h-15:45 h. // **Face to face: ¿Monitorización de los ACOD?**

Dr. José Manuel Calvo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Dr. José Ramón González-Porras. Hospital Clínico de Salamanca.

15.45 h-16:30 h. // **Face to face. ¿Monitorización del tratamiento con emicizumab?**

Dra. Ana R. Cid. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Dra. María Teresa Álvarez. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Ponencia

Face to face: ¿Monitorización de los ACOD?

// Dr. José Manuel Calvo.

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

¿Monitorización de laboratorio en pacientes con anticoagulantes de acción directa (ACODs)? **SI**

La decisión de monitorizar los niveles de ACODs en pacientes anticoagulados con estos fármacos es un tema controvertido. Hay nuevos datos publicados sobre las ventajas de medir los niveles de ACOD. Además de su monitorización en situaciones de urgencia clínica, hay evidencias crecientes entre el nivel de ACOD y el resultado clínico. La monitorización del ACOD puede ser útil en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal grave, en hemorragia aguda y en cuando se precise la reversión de la anticoagulación.



Se ha sugerido la monitorización de ACODs previa a cirugía de riesgo hemorrágico alto aunque no se conozca el nivel de ACOD "seguro" para realizar la cirugía. Puede tener interés la medición de ACODs en personas con pesos extremos, en sospecha de sobredosificación / infradosificación del fármaco y para identificar interacciones farmacológicas. En niños también puede tener interés la monitorización del ACOD. En todo caso los resultados de la medición de ACODs se deben interpretar según la historia del paciente, tipo y dosis de ACOD, la última dosis recibida y la situación clínica en la que se solicita la medición: urgente o no urgente.

// Dr. José Ramón González-Porras

Hospital Clínico de Salamanca

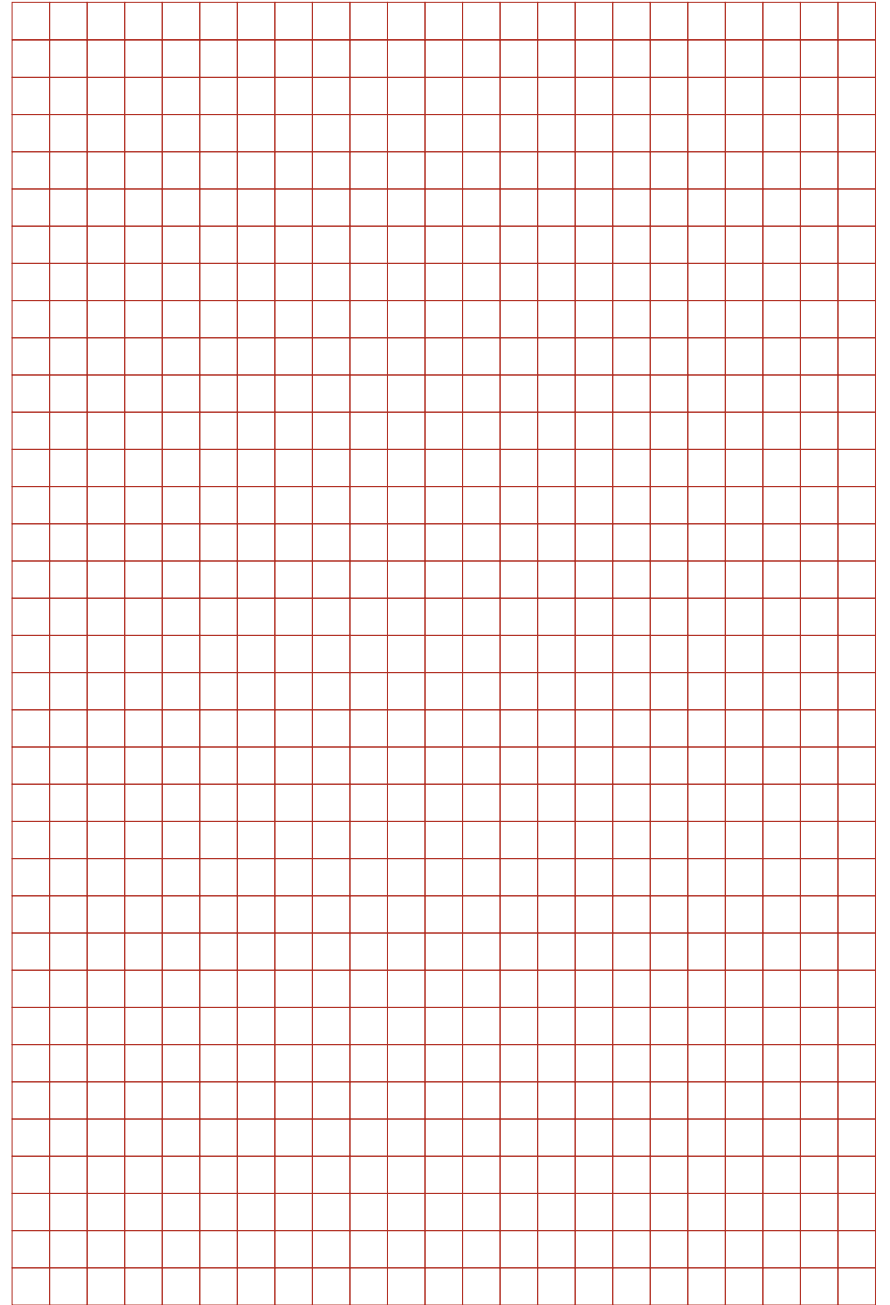
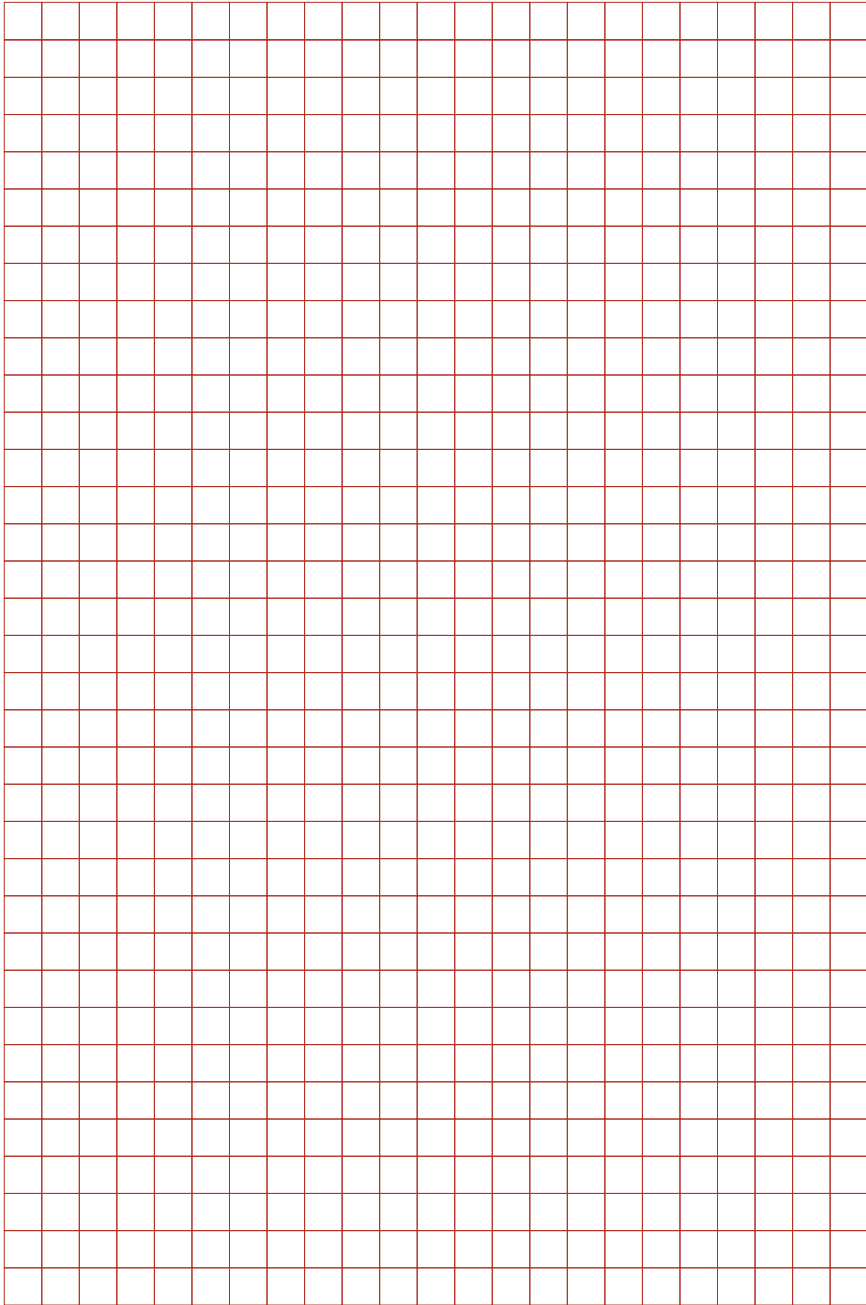
¿Monitorización de laboratorio en pacientes con anticoagulantes de acción directa (ACODs)? **NO**

Las relaciones entre la dosis del fármaco y los resultados clínicos están influenciadas por las características del paciente y la farmacocinética del fármaco. Las características de los pacientes afectan a los resultados clínicos directamente e indirectamente, al influir en la farmacocinética del fármaco. La elección de la dosis del fármaco determina los niveles plasmáticos del fármaco. Esta relación entre la dosis del fármaco y los niveles plasmáticos puede ser predecible o impredecible.



La relación entre el nivel plasmático y los resultados, p. eficacia y seguridad de un fármaco, determina el rango terapéutico. En fármacos con farmacocinética predecible, como son los ACODs, la selección de dosis puede basarse en criterios clínicos. A lo largo de la exposición intentaré responder a estas preguntas:

1. ¿Hay correlación entre los tiempos estándar de coagulación y la concentración del ACOD?
2. ¿Necesitamos monitorizar ACOD para mejorar su balance riesgo / beneficio?
3. ¿La monitorización del ACOD asegura mejorar la adherencia?
4. ¿En cirugía electiva, una estrategia simple sin terapia puente ni medición de los ACODs es segura y eficaz? Y ¿En cirugía urgente?
5. ¿En situaciones de hemorragia crítica asociada a ACODs, medir el nivel ACOD es útil?
6. ¿La actitud antes una trombosis en pacientes con ACOD depende del nivel de ACOD?



Ponencia

Face to face: ¿Monitorización del tratamiento con emicizumab?

// Dra. Ana Rosa Cid

Hospital Universitario La Fe. Valencia

¿Monitorización de laboratorio en pacientes con anticoagulantes de acción directa (ACODs)? **SI**

Emicizumab es un anticuerpo biespecífico de administración subcutánea que tiene una doble especificidad frente al FIXa y FX y que desempeña la misma función de cofactor del FVIII, consiguiendo in vivo la hemostasia. Al no presentar ninguna relación estructural con el FVIII no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos contra el FVIII. Actualmente está aprobado su uso para el tratamiento profiláctico de pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A grave con o sin inhibidores. Su administración está progresivamente aumentando en estas indicaciones pero además se está comenzando a administrar en otras situaciones clínicas.



La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento). La elección de una u otra pauta de mantenimiento depende de la experiencia y el ajuste de dosis en cada paciente, pero en todos los casos se obtienen concentraciones de emicizumab mayores de 30 g/mL suficientes para conseguir hemostasia. Por lo tanto, en general, no es preciso la monitorización de este fármaco. Sin embargo, hay situaciones donde sería interesante conocer o los valores de emicizumab en sangre o bien el efecto hemostático que se consigue sólo o asociado a otros fármacos.

// Dra. María Teresa Álvarez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

¿Monitorización de laboratorio en pacientes con anticoagulantes de acción directa (ACODs)? **NO**

Emicizumab, Hemlibra® es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que mimetiza la acción del FVIII uniéndose tanto al FIX/FIXa como al FX/FXa humanos para generar FXa y en último término trombina.

Tras administrar la dosis de carga, se obtienen concentraciones plasmáticas estables alrededor de 45 µg/mL ofreciendo una protección sostenida frente al sangrado, independientemente de la edad, el peso del paciente o el título de inhibidor¹.



Con esas concentraciones en los ensayos clínicos se vio una disminución de la tasa anualizada de sangrados (TAS) a lo largo del primer año de tratamiento, manteniéndose la TAS por debajo de 1 durante las 144 semanas de seguimiento de los pacientes y con más del 80% de pacientes con 0 sangrados tratados².

Aunque en un principio se pensó que no era necesario realizar una monitorización de emicizumab, ya que en condiciones basales cuando el paciente lo recibe como único agente en el contexto de la profilaxis es seguro y eficaz, en la práctica clínica habitual en muchos centros se está realizando monitorización en situaciones específicas. Los motivos para esta monitorización son, por un lado, las complicaciones trombóticas ocurridas en tres pacientes dentro del ensayo clínico HAVEN-1 cuando recibían concomitantemente emicizumab y CCPa para el control del sangrado, y por otro la ausencia de regulación en el caso de emicizumab con los mecanismos on/off que sí tiene el FVIII^{3,4}.



Así, recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de medida que nos permiten obtener estimaciones de las concentraciones o niveles estimados de FVIII humano como los ensayos de FVIII de una etapa modificado Factor VIII cromogénico humano calibrado y controlado para emicizumab. Y por otro lado en los casos en los que el tratamiento requiere una combinación de emicizumab y agentes bypass se están utilizando test globales de la hemostasia⁵.

En la presentación se expondrá la utilidad de dichas pruebas y cómo se están utilizando en los casos de pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

Bibliografía

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priatel I et al. et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without inhibitors. *Engl J Med* 2018; 379:811-822
2. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):809-818.
4. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
5. Bowyer AE, Lowe AE, Tiefenbacher S. Laboratory issues in gene therapy and emicizumab. *Haemophilia*. 2021 Feb;27 Suppl 3:142-147.

