



## Pruebas de laboratorio convencionales en hemostasia

J. Mateo. Unitat d'Hemostàsia i Trombosi.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.  
Curso Anestesia. Barcelona. 2016.

# PREANALÍTICA

# Preanalítica

- + Punción limpia. (Que no se libere tromboplastina).
- + Tubo de recogida de plástico o vidrio siliconado.
- + Anticoagulante: citrato sódico 130 nM (1 parte anticoagulante 9 de sangre). Concentración final 13 nM.
- + Mezclar inmediatamente.
- + Nunca de catéteres heparinizados (ni despreciando sangre inicial)



# Importancia del Hematocrito!!

Plasma  
(se diluye)

Células  
(no se diluyen)



## Preanalítica. Información paciente

- + Edad y sexo.
- + Datos clínicos de interés en el momento de la extracción.
  - Embarazo.
  - Hepatopatía.
  - Síndrome nefrótico.
  - Medicación: anticoagulantes, tipo, antiagregantes,...

# Conservación de la sangre

- + Sangre entera a temperatura ambiente.
- + Ha de llegar al laboratorio en un tiempo máximo de **2 horas**.

Tabla 2. Estabilidad de los test de cribado en diferentes condiciones de conservación (valores medios de 20 muestras)

	Inmediatamente después de la centrifugación	Después de 8 h con el plasma conservado a 20 °C	Después de 8 h con el plasma conservado a 37 °C
TP (%)	100	94	72
TTPa (s)	35,5	40,6	48

En la estabilidad de estos test influyen tanto la temperatura como el tiempo. A altas temperaturas disminuye la actividad del TP y aumentan los segundos del TTPa. Estos cambios se deben a la reducción de la actividad de los factores. El factor que resulta menos afectado por el tiempo de conservación y la temperatura es el FVII, y el más lábil es el FVIII.

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

## Comprobaciones en laboratorio

- + Que el tubo sea el adecuado (citrato).
- + Que el volumen sea correcto.
- + Que no esté coagulado.

## Preparación del plasma

- + Centrifugación a 1500 g (2500 rmp) 20 minutos entre 18-25 °C.
- + Separación de plasma (pipetas y tubos de plástico).
- + Observar aspecto (lipémico, hemolizado).
- + Utilizar plasma en el día o congelar a -20 °C (con excepciones).
- + Descongelar pero no recongelar.

# ESTUDIO BÁSICO DE HEMOSTASIA

## Estudio básico de hemostasia.

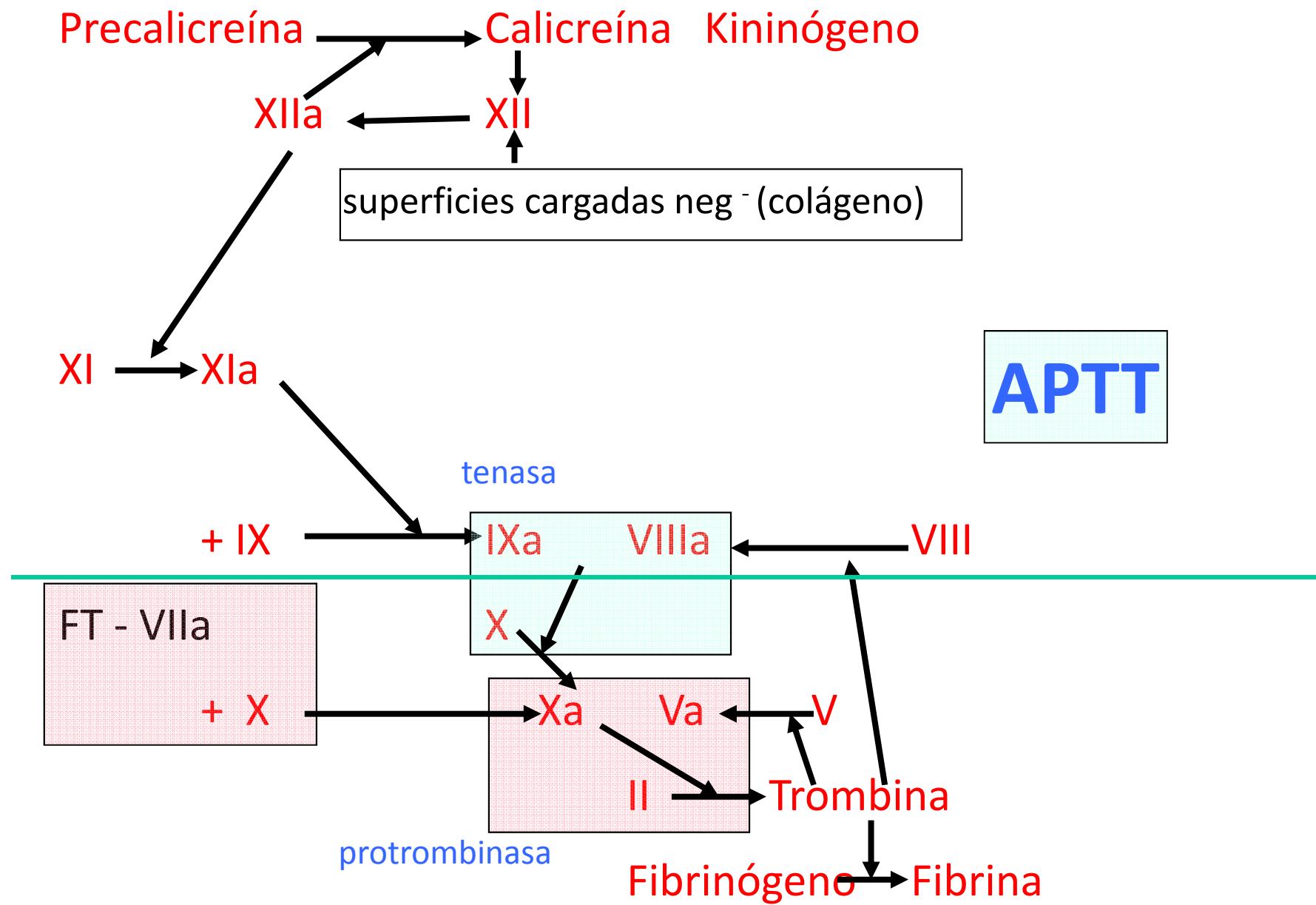
- + Recuento plaquetario.
- + Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT).
  - Sensible a déficit de factores:
    - VIII, IX, XI, XII, PK y quininógeno.
- + Tiempo de protrombina.
  - Sensible a factores II, V, VII, X y fibrinógeno.
- + Tiempo de trombina.
  - Sensible a defectos de fibrinógeno.

**Tiempo de tromboplastina parcial activada.**

**Tiempo de cefalina caolín.**

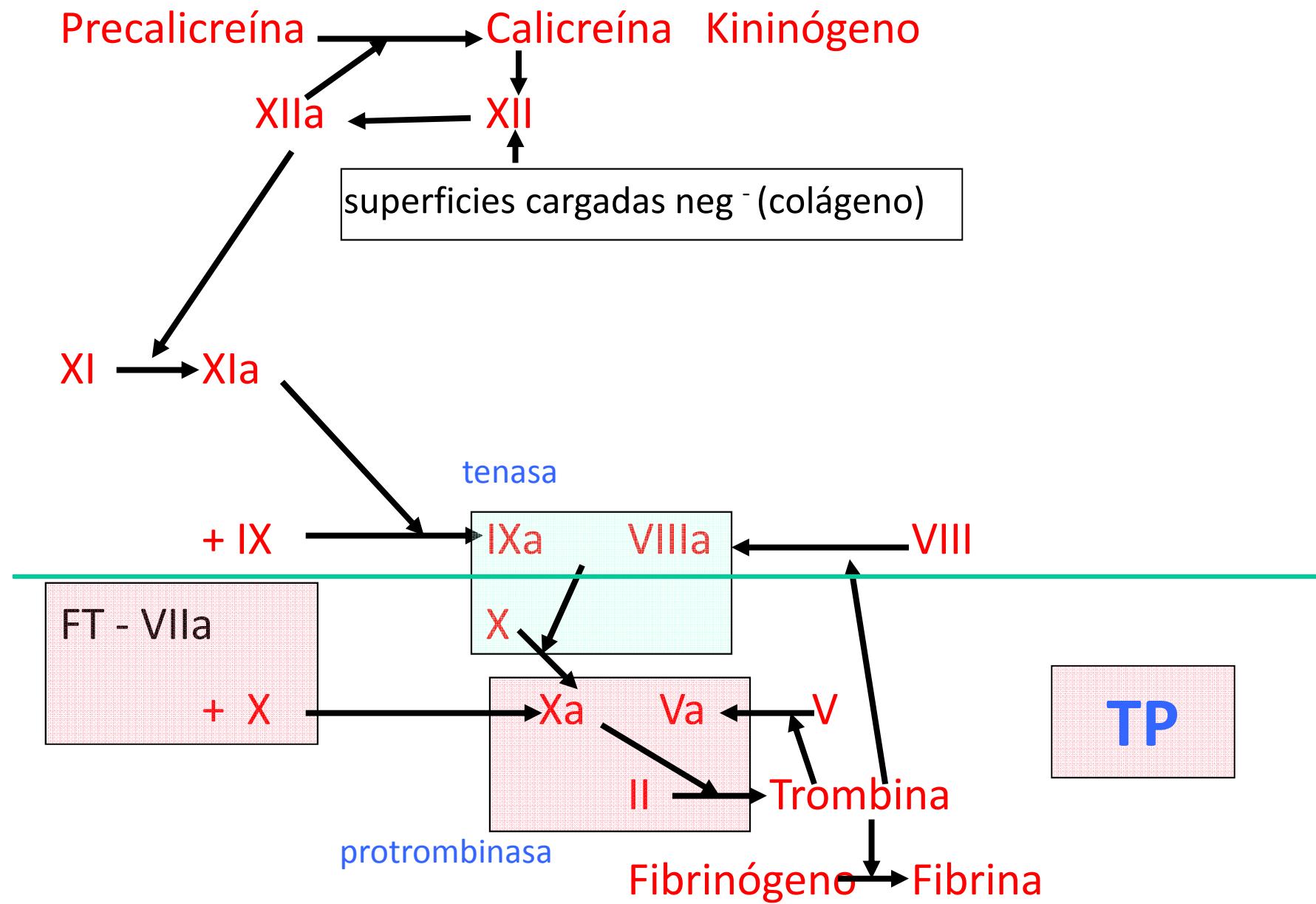
**APTT**

- + Plasma. **MUESTRA**
  - + Activador: sílica, ácido elágico, caolín. **REACTIVO**
  - + Fosfolípidos.
  - + Calcio.
- 
- + Expresión de resultados:
    - Ratio = tiempo paciente / tiempo control
  - + Valores normales
    - Dependen del laboratorio.
    - Ratio 0,80-1,30



# Tiempo de Protrombina.

- + Plasma.
  - + Factor tisular.
  - + Fosfolípidos.
  - + Calcio.
- MUESTRA**
- }
- + Expresión de resultados:
    - Ratio = tiempo paciente / tiempo control
    - INR =  $(\text{tiempo paciente} / \text{tiempo control})^{1/2}$
    - Tasa de Quick (%)
  - + Valores normales:
    - Ratio = 0,80-1,20
    - Quick = 80-120%
- REACTIVO**



# Tiempo de Trombina.

- + Plasma.
- + Trombina.
- + Calcio.
- + Expresión de resultados:
  - Segundos.
- + Normalidad:
  - 17-24 segundos.
- + Sensible a:
  - Heparinas, dabigatrán, argatrobán.
  - Alargado en hipo o disfibrinogenemias.

MUESTRA

REACTIVO



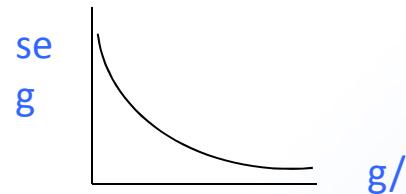
## Tiempo de Reptilasa.

- + Plasma. MUESTRA
- + Veneno de serpiente (*Bothrops jaraca*) REACTIVO
- + Expresión de resultados:
  - Segundos.
- + Normalidad:
  - 16-23 segundos
- + Similar a Tiempo de trombina pero insensible a:
  - Heparinas, dabigatrán, argatrobán.
- + Alargado en hipo o disfibrinogenemias.

## Fibrinógeno derivado

- + Extrapolación del tiempo de protrombina.
- + Fiable en rango normal.
- + No fiable si hipofibrinogenemia.
- + No debe utilizarse.
- + Carece de utilidad clínica

# Fibrinógeno



- + Plasma.
  - + Trombina + Calcio
  - + Concentración alta de trombina, la coagulación es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno → técnica de von Clauss.
  - + Expresión de resultados:
    - gr/L
  - + Normalidad:
    - 1,5-4,0 gr/L
  - + Exploración de hipo / disfibrinogenemias.
- MUESTRA**
- REACTIVO**

## APTT alargado

- + Comprobar que el paciente no reciba heparina ni AVKs.
- + Comprobar con otro reactivo (tiempo de Actin ®)
- + Descartar anticoagulante lúpico.
- + Determinar factores:
  - VIII, IX, XI, XII.

## Anticoagulante lúpico

- + Alargamiento de APTT *in vitro*.
- + Conjunto de anticuerpos que interfieren en las pruebas dependientes de fosfolípidos.
- + Se asocia a riesgo de trombosis (no sangrado).
- + Plasma doble centrifugado para eliminar plaquetas.
- + Heparina y ACOs → falsos positivos.
- + Confirmar que no sea un anticuerpo específico contra factores (Inhibidor)

## Anticoagulante lúpico

- + Coagulación de plasma con 2 concentraciones diferentes de fosfolípidos.
  - Diluida: screening.
  - Concentrada: confirmación
- + Test de Russell: veneno que activa el factor Xa.
- + Test de sílica: reactivo que activa la vía intrínseca.

## Determinación de factores

- + Plasma problema.
- + Plasma deficiente en el factor a dosificar.
- + Mezcla.
- + Vía intrínseca:
  - APTT
- + Vía extrínseca:
  - TP

## Interpretación

- + Valoración conjunta (todas las pruebas)
- + Clínica del paciente
  - Anamnesis dirigida.
  - Retos hemostáticos.
  - Situación acutial.
  - Fármacos
- + Las pruebas globales ayudan en el diagnóstico.
- + No deben derivar en decisiones clínicas de las pruebas básicas (sin diagnóstico).
- + Hay que tratar al paciente no a los resultados de laboratorio.

# Interpretación

- + APTT prolongado de manera aislada
  - Déficit de FXII: ausencia de clínica (¿trombofilia?)
  - Déficit de FXI: diátesis hemorrágica mínima.
  - Déficit de FVIII-FIX (Hemofilia A o B): diátesis hemorrágica severa.
  - Anticoagulante lúpico: ausencia de riego hemorrágico fenómeno *in vitro*, riesgo trombótico elevado
  - Defectos inespecíficos

# Interpretación

Data Naix	8/12/2012 (30 meses)	Sexo	Homes
Servei	HOSPITAL DE DIA - PEDIATRIA	Sala/Disp	HOSPITAL DE DIA - PEDIATRIA
Llit		Observacions	MOTIVO = control; TMNDT = 06/07/2015; TMNZ =
Episodi	0302820455	Citacion	000306086001

	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHisto	ResHisto	FchHisto
1	UHAPTT	3,22	RATIO	Imp	N---		T		↑		16/06/2015	4,75	08/06/2015
2	UHTP	0,79	INR	Imp	N---		T				16/06/2015	0,87	08/06/2015
3	UHTT	25,00	s	Imp	N---		T		↑		16/06/2015	21,40	08/06/2015
4	UHFcVIIIC	< 1	%	Imp	N---		<T		↓		08/06/2015	< 1	21/04/2015
5	UHInhVIIIH	20,00	U BET/mL	Imp	N---		T		●		08/06/2015	9,00	21/04/2015
6	UHPLA_HEMO	389	x10E9/L	Imp	N---		T		↑		08/06/2015	282	21/04/2015
7	UHVALFAC	Revisat		Imp	--T-		T				08/06/2015	Revisat	21/04/2015

Data Naix	27/10/1967 (36 años)	Sexo	Dona
Servei	UN. HEMOSTÀSIA I TROMBOSI CEX	Sala/Disp	TROMBOSIS I HEMOSTASIA -HEMATOL
Llit		Observacions	
Episodi		Citacion	20040175368

	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHisto	ResHisto	FchHisto
1	UHAPTT	3,03	RATIO	Imp	N---						04/03/2004	2,77	09/09/
2	UHTP	0,92	INR	Imp	N---						04/03/2004	0,92	09/09/
3	UHTT	19,40	s	Imp	N---						04/03/2004	21,2	09/09/
4	UHFcXIC	< 1	%	Imp	N---		<				03/04/2002	< 1	22/10/

# Interpretación

## + TP prolongado.

- Déficit de Factor VII.
- Alteraciones de la vía común (en ocasiones APTT alarg.):
  - Fibrinógeno.
  - Factor V, II, X
- Déficit de factores vitamina K dependientes.
  - VII, X II.
- Anticoagulante lúpico (raro).

# Interpretación

Data Naix	18/3/1962 (39 años)	Sexo	Dona
Servei	UN. HEMOSTÀSIA I TROMBOSI CEX	Sala/Disp	CONS. HEMOSTASIA -HEMATOLOG
Llit		Observacions	
Episodi		Citacion	20010173083

	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHisto	ResHisto
1	UHAPTT	0,85	RATIO	Imp	N---						27/06/2000	0,78
2	UHTP	4,40	INR	Imp	N---						27/06/2000	3,80
3	UHTT	22,90	s	Imp	N---						27/06/2000	20,2
4	UHFcVIIC	1	%	Imp	N---						27/06/2000	1
5	UHCONEBH	DISMINUCIO D		Imp	--T-						27/06/2000	COMPATIBLE .
6	UHPLQ	255	x10E9/L	Imp	N---						27/06/2000	286

Data Naix	17/1/1933 (83 años)	Sexo	Dona
Servei	URGENCIES MEDICINA	Sala/Disp	URG GENERALS -PRIMERS AUXILIS
Llit		Observacions	MOTIVO = sincope; TMNDT = 20/02/2016; TMNZA = 11:30; N
Episodi	0303794168	Citacion	000345535701

	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHisto	ResHisto	FchHisto	ResHisto
1	UHAPTT	1,65	RATIO	Imp	N---		T		↑		20/03/2013	1,17		
2	UHTP	4,36	INR	Imp	N---		T		↑		20/03/2013	0,96		
3	UHTT	18,10	s	Imp	N---		T							

## TT alargado // TR normal

+ Heparinas, dabigatrán, o argatrobán.

Data Naix	1/6/1963 (52 años)				Sexo	Home					
Servei	UCI ANESTESIOLOGIA HOSP				Sala/Disp	HOSPITAL					
Llit	20AJ09				Observacions	MOTIVAC					
Episodi	0100450537				Citacion	000359					
	BAUTO	BURG_U	ADICIONAL (V)	HHEMAT	HHEMOS (V)						
	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	
1	UHAPTT	2,16	RATIO	Val	N---		T		↑		1
2	UHTP	1,15	INR	Val	N---		T				1
3	UHTT	> 300,00	s	Val	N---		>T		↑		1
4	UHTR	20,20	s	Val	N---		T				1
5	UHPLA_HEMO	287	x10E9/L	Val	N---		T				1
6	UHVALFAC	Revisat		Rec	--T-						1

# TT alargado // TR normal

+ Raramente anticuerpos.

Data Naix	29/1/1960 (55 años)	Sexo	Dona
Servei	ONCOLOGIA MÈDICA CEX	Sala/Disp	EXTRACCIONS
Llit		Observacions	MOTIVO = dx; TMNDT =
Episodi	0303625424	Citacion	000318020301

## TT alargado // TR alargado

- + Hipo o disfibrinogenemias
- + Afibrinogenemias (raro)

Data Naix	26/4/1985 (25 años)	Sexo	Home								
Servei	UN. HEMOSTÀSIA I TROMBOSI CEX	Sala/Disp	CONS. HEMOSTASIA -								
Llit		Observacions									
Episodi		Citacion									
 BAUTO  HHEMAT  HHEMOS (V)											
	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHisto
1	UHAPTT	1,16	RATIO	Imp	N---		T				
2	UHTP	1,21	INR	Imp	N---		T				
3	UHTT	52,40	s	Imp	N---		T				
4	UHTR	69,60	s	Imp	N---		T				
5	UHFIBCOAG	0,57	g/L	Imp	N---		T				
6	UFIBAg	2,99	g/L	Imp	N---		T				

## TT alargado // TR alargado

- + Hipo o disfibrinogenemias
- + Afibrinogenemias (raro)

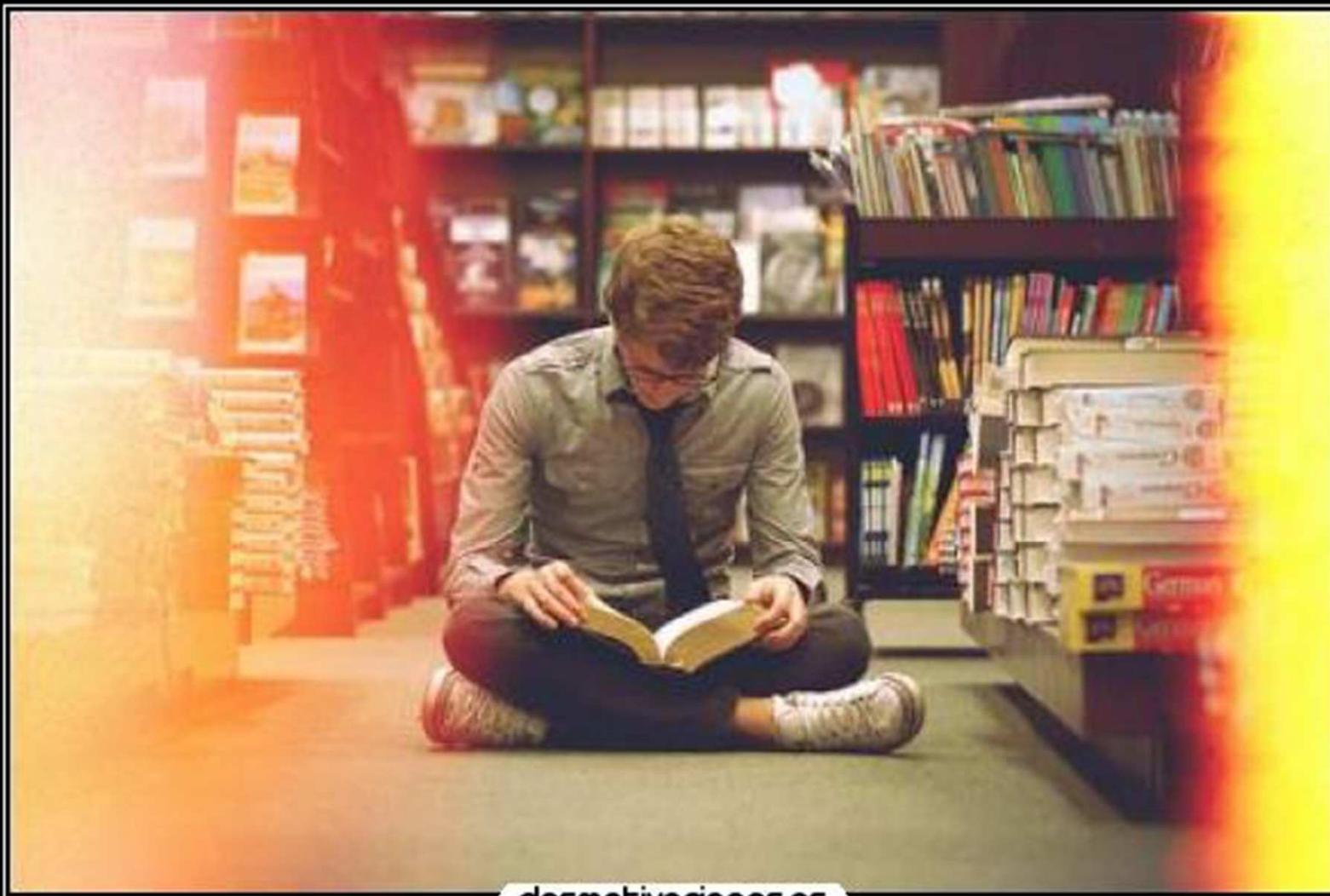
Data Naix	9/3/1957 (53 años)	Sexo	Dona								
Servei	UN. HEMOSTÀSIA I TROMBOSI CEX	Sala/Disp	CONS. HEMOST								
Llit		Observacions	PARA HACER EN								
Episodi		Citacion									
<b>HHEMAT</b> <b>HHEMOS (V)</b>											
	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHist
1	UHAPTT	> 13,00	RATIO	Imp	N----		>T		↑		
2	UHTP	> 26,00	INR	Imp	N----		>T		↑		
3	UHTT	> 300,00	s	Imp	N----		>T		↑		
4	UHTR	> 300,0	s	Imp	N----		>T	↑	↑		
5	UHFIBCOAG	< 0,10	g/L	Imp	N----		<T		↓		
6	UFIBAg	6,31	g/L	Imp	N----		T		↑		
7	UHPLA_HEMO	351	x10E9/L	Imp	N----		T		↑		

## Alteraciones combinadas

- + Hepatopatías crónicas avanzadas.
  - TP, APTT, TT y TR, hipo o disfibrinogenemias
- + Intoxicaciones.
- + Insuficiencia hepática aguda.
- + CID.
- + Politransfundidos,...
- + Neonatos
  - Déficit de vit K
  - Inmadurez.
  - Disfibrinogenemia fisiológica (ácido siálico)

¿dónde se hacen las pruebas?

LABORATORIO CLÍNICO DE  
HEMOSTASIA



desmotivaciones.es

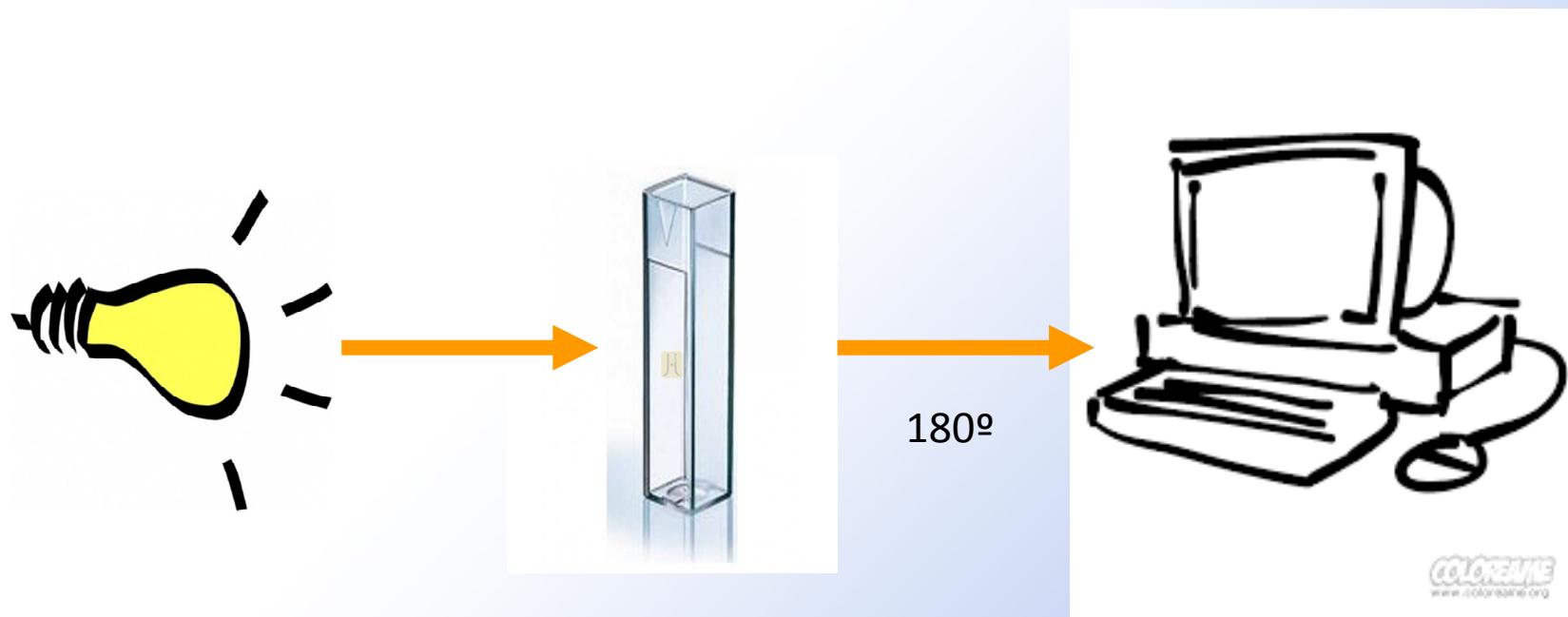
Nada es tan fácil como parece,

ni tan difícil como lo explica el manual.

# Laboratorio clínico hemostasia

- + Análisis manual.
- + Semiautomático.
- + Autoanalizadores automáticos.
  
- + Métodos de lectura.
  - Turbidimétrico (pruebas básicas)
  - Electromecánico (pruebas básicas).
  - Cromogénico.
  - Inmunoturbidimétrico

# Método coagulativo turbidimétrico



Fuente de luz  
671nm

Cubeta de reacción

Detector  
(absorbancia)



## 000271358APTT-SS\_06\_07\_2012\_10\_51\_33.txt

- > 2.400 valores de transmisión de luz
- > 20 páginas de registro de mediciones

### \*\*\*\*\* REPORTABLE RESULTS FOR JOB \*\*\*\*\*

Maximum Error reported for job: MT Maintenance Flags

TOTAL Number of errors and/or warnings: 0

**Result: 26.2000s** Precision: 1

NormalRange: Range min:-999999.9000 to max: 999999.9000

**Result: 0.8704 Ratio** Precision: 2

NormalRange: Range min:-999999.9900 to max: 999999.9900

Job-Specific Flags





## Información del Test

Cód. Test:	Tip. Test:	ID Muestra:	ID Rack:
APTT-55	Paciente	000215902	59
Status:	Estado de Transmisión:	Estado Validación:	Posición Muestra:
OK	Transmitido	Validado	1
Petición Fecha/Hora:	Realizado fecha/hora:	Validado Fecha/Hora:	Tipo de Rerun:
02/01/2013 09:24:55	02/01/2013 09:37:44	02/01/2013 09:37:44	<input type="checkbox"/> Reflex <input type="checkbox"/> Rerun

## Errores y Alertas:

Grupo	Código	Descripción
General	MT 5600	Error o Mantenimiento fuera de plazo

## Unidad Medida

Replicado 1:	Replicado 2:	Media:
25,6		25,6 s

## Unidad 1

Replicado 1:	Replicado 2:	Media:
25,6		25,6 s

## Unidad 2

Replicado 1:	Replicado 2:	Media:
0,85		0,85 Ratio

## Unidad 3

Replicado 1:	Replicado 2:	Media:

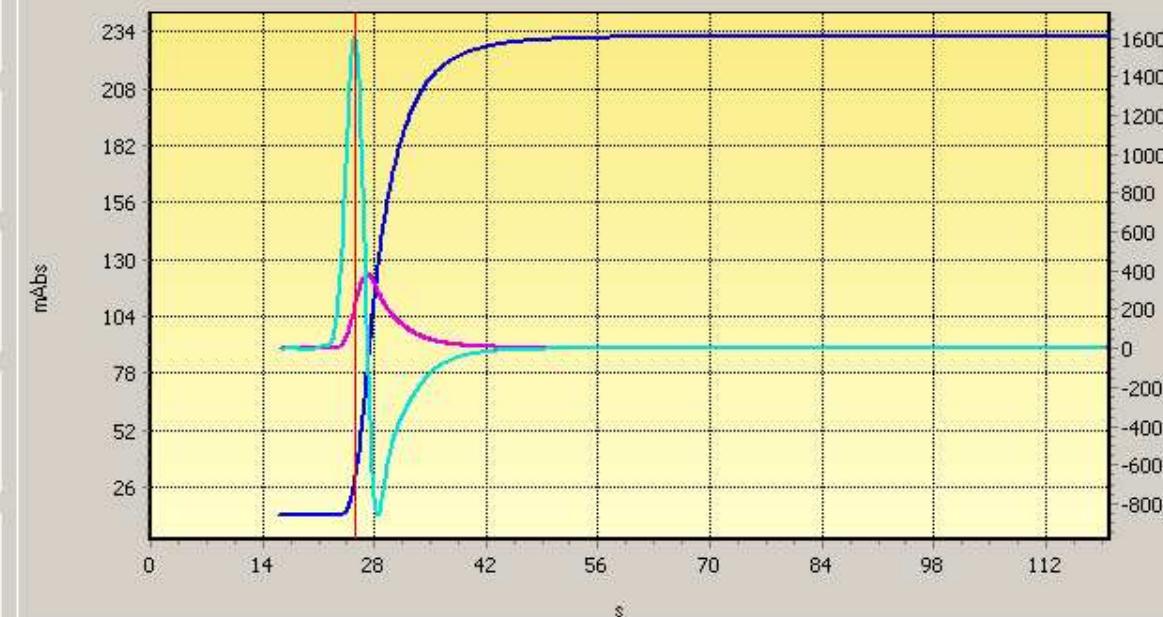
## Unidad 4

Replicado 1:	Replicado 2:	Media:

## Replicado 1

## Replicado 2

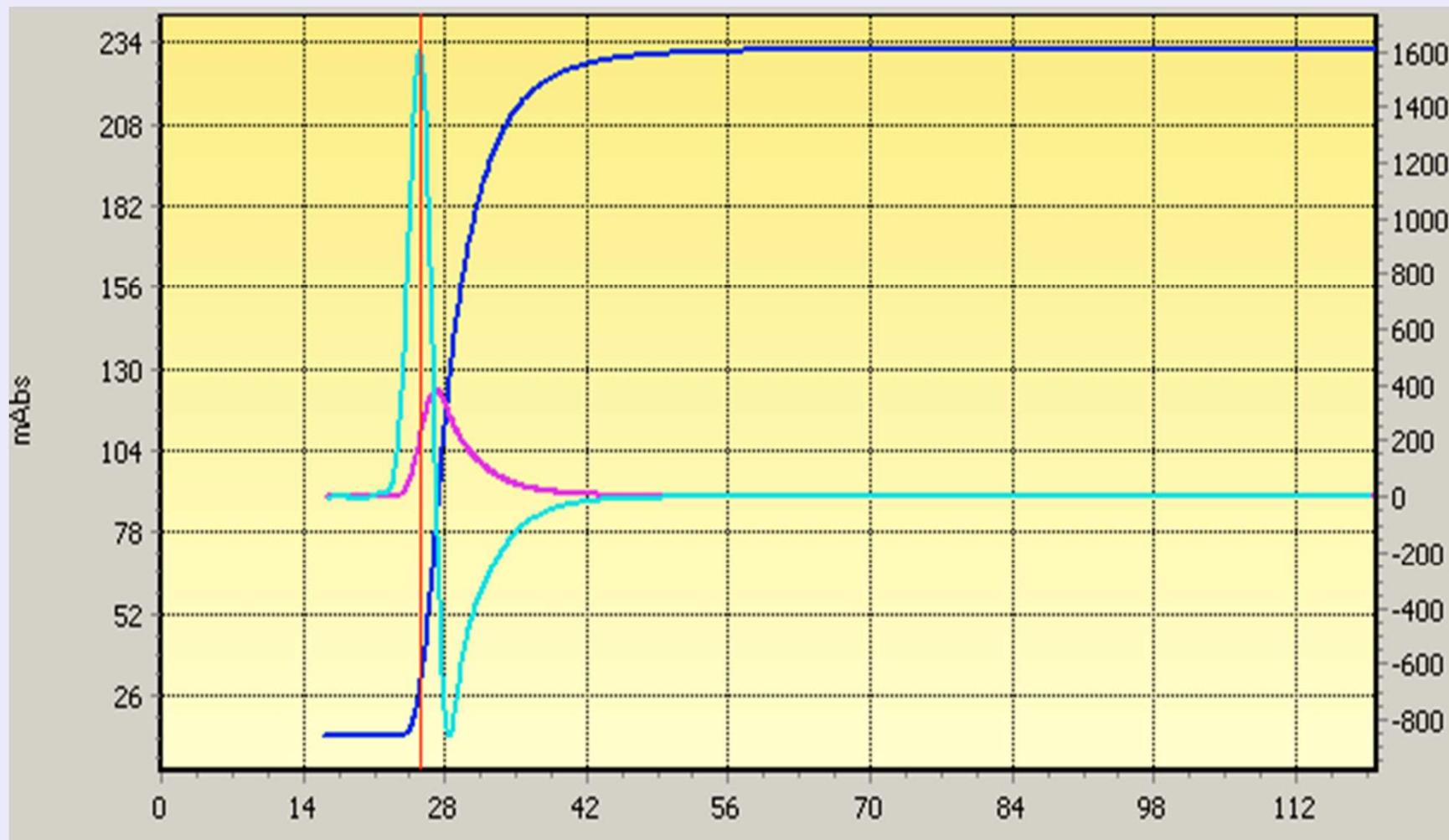
## Información de Trazabilidad



Estado  
Estado LIS:  
Estado Auto Run:

- A punto
- Conectado
- Desactivado





## Análisis dinámico del APTT

- ▶ Posible utilidad en patología hemorrágica
- ▶ Posible utilidad en monitorización de tratamiento de:
  - > Hemofilia.
  - > Uso de agentes bypass.
- ▶ Grupo de estandarización de la ISTH.



---

# Understanding the Hemostatic Effects of Recombinant Factor VIIa by Clot Waveform Analysis

Midori Shima

*Semin Hematol 41(suppl 1):125-131.*

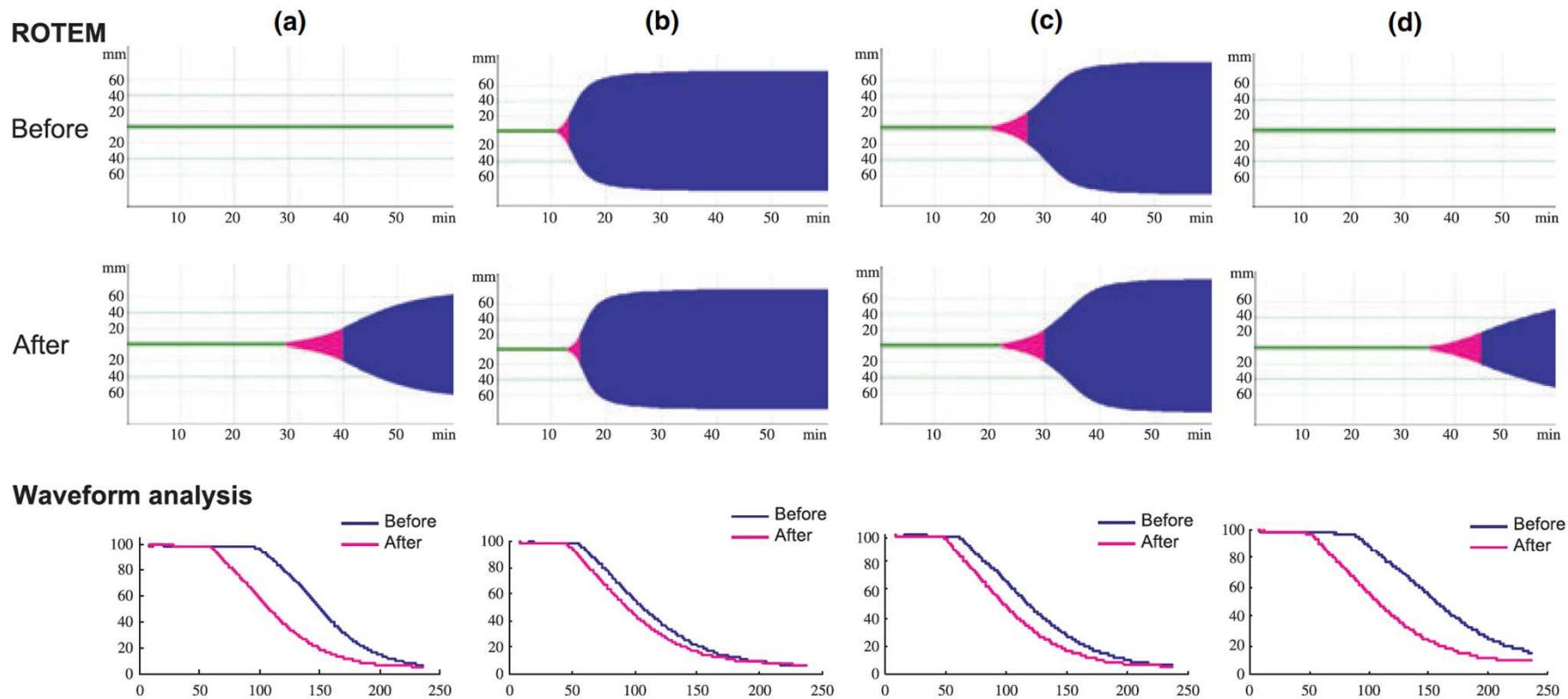
*Haemophilia* (2008), 14 (Suppl. 3), 83–92

## New assays for monitoring haemophilia treatment

M. SHIMA, T. MATSUMOTO and K. OGIVARA

*Department of Pediatrics, Nara Medical University, Kashihara, Japan*





**Fig. 3.** ROTEM and clot waveform analysis during haemostatic therapy for major surgery in a patient with a high-responding FVIII inhibitor. (a) ROTEM and aPTT clot waveform before and 15 min after the infusion of rFVIIa ( $90 \mu\text{g kg}^{-1}$ ), (b) before and 15 min after infusions every 2-h infusion, (c) before and after infusions every 4 h, (d) before and after infusions every 8 h.



## SSC Subcommittee Project/Collaborative Project

- Name of the Project: **STANDARDIZATION OF METHODS FOR PERFORMING THE CLOT WAVE FORM ANALYSIS**
- Person responsible (Chair / Principal Investigator): Dr. Midori Shima (Japan)
- Members:
  - Dr. Sukesh Nair (India)
  - Dr. Jecko Thachil (UK)
  - Dr. Alok Srivastava (India)



ORIGINAL ARTICLE

# Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia

B. SØRENSEN\* † and J. INGERSLEV\* †

\*Haemostasis Research Unit, Centre for Haemostasis and Thrombosis, Guy's and St Thomas' NHS Foundation & King's College London School of Medicine, London, UK; and †Centre for Haemophilia and Thrombosis, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark

---

**To cite this article:** Sørensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 244–50.



Evaluación integral del paciente

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

# Diátesis hemorrágicas

## Presentación

- Graves: en la infancia temprana (algunas neonatales).
  - Sangrado caída del cordón.
  - Cambio de dentición.
  - Gateo.
  - Venopunciones.
  - Hematomas / hemartros.
  - Intracraneales
- Niño que no anda ni gatea
  - Estudio de hemostasia preoperatorio.
- Niño que “juega al fútbol”.
  - Exploración somera (+anamnesis).

# Diátesis hemorrágicas

## Presentación

- Moderadas: en la infancia/adolescencia.
  - Equimosis / Hematomas desproporcionados.
  - Intervenciones quirúrgicas o FX
  - Epistaxis frecuentes.
  - Los familiares y el paciente lo pueden vivir como “normal”.
  - Menarquia – Hemorragias menstruales.

# Diátesis hemorrágicas

## Presentación

- **Leves:**
  - En algunas intervenciones sí y otras no.
  - Equimosis / hematomas algo desproporcionados.
  - Edades de presentación variables (a veces tardías).

## Alteración de pruebas básicas sin diátesis hemorrágica

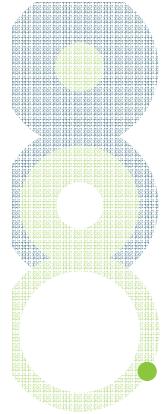
- No son relevantes clínicamente.
  - Déficit de XII, XI,
  - Anticoagulante lúpico.
  - Disfibrinogenemia.
  - ...

Las pruebas globales sólo ayudan en el diagnóstico.  
**No son válidas para decisiones clínicas**

- Pruebas básicas normales (con diátesis hemorrágica a veces severa)
  - Trombocitopatías (gravedad variable)
  - Déficit de FXIII. Muy raro, pero grave.
  - Déficit de PAI: diátesis variable (muy raro)
  - Enfermedad de von Willebrand (algunos subtipos)

# Diátesis hemorrágica de nueva aparición (adquirida)

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Fármacos (anticoagulantes, antiagregantes)
- Trombocitopenias.
- Inhibidores adquiridos de factores de la coagulación (autoanticuerpos)
  - Más frecuente Anti-FVIIIc
    - Diátesis graves. Riesgo vital.
  - Anti FII anti FV (colas de fibrina).
  - Algunos (raros) anticoagulante lúpicos.



## Diátesis hemorrágica ≠ historia de sangrado

### • Scores

- La clínica es **difícil de evaluar**.
- Múltiples localizaciones posibles.
- Severidad muy variable
- Con ausencia o no de “reto hemostático”
- Edad
- Sexo.

Herramientas estandarizadas de evaluación.



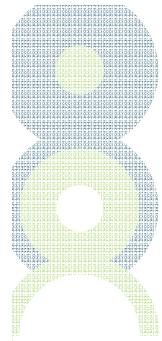
Síntoma	Puntuación					
	-1	0	1	2	3	4
1. Epistaxis						
2. Hemorragias cutáneas						
3. Sangrado por heridas menores						
4. Cavidad oral						
5. Hemorragia gastrointestinal						
6. Por extracciones dentarias						
7. Cirugía						
8. Menorragias:						
9. Hemorragia post-parto						
10. Hematomas musculares.						
11. Hemartrosis						
12. Hemorragia S. Nervioso central						

- -1: sin hemorragia a pesar de desafíos
- 0: sin hemorragia o trivial
- 1: hemorragia menor
- 2: consulta a médico por hemorragia
- 3: medicación leve o intervención quirúrgica
- 4: transfusión, tto sustitutivo o cirugía mayor

*Puntuación hemorrágica total (“bleeding score”) = + de todas las puntuaciones.*

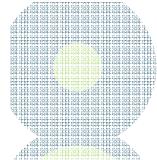
Tosetto et al. J Thromb Haemost 2006

Bowman et al. J Thromb Haemost 2008

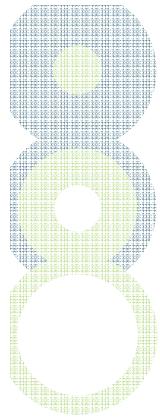


# BAT. ISTH (Blood assessment tool)

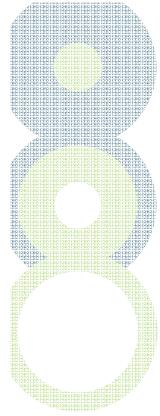
SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>\$</sup>	1 <sup>\$</sup>	2	3	4
Epistaxis	No/trivial  - > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin	
Cutaneous	No/trivial  For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion	
Bleeding from minor wounds	No/trivial  - > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin	
Oral cavity	No/trivial  Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin	
GI bleeding	No/trivial  Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodyplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin	



SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>\$</sup>	1 <sup>\$</sup>	2	3	4
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in $\leq 25\%$ of all procedures, no intervention**	Reported in $> 25\%$ of all procedures, no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	Reported in $\leq 25\%$ of all procedures, no intervention**	Reported in $> 25\%$ of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score $> 100^{\#}$	- Time off work/school $> 2/\text{year}$ or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and $> 12$ months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia $> 6$ weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterine balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)



SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>\$</sup>	1 <sup>\$</sup>	2	3	4
Muscle hematomas	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleedings <sup>^</sup>	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

*Blood*. 2014;123(26):4037-4044

# The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

# The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



Pacientes: 796  
Con hemorragia: 75

Table 1. Demographic and clinical-laboratory features at baseline of the entire cohort (n = 796) vs bleeders (n = 75) of the VWD patients according to types

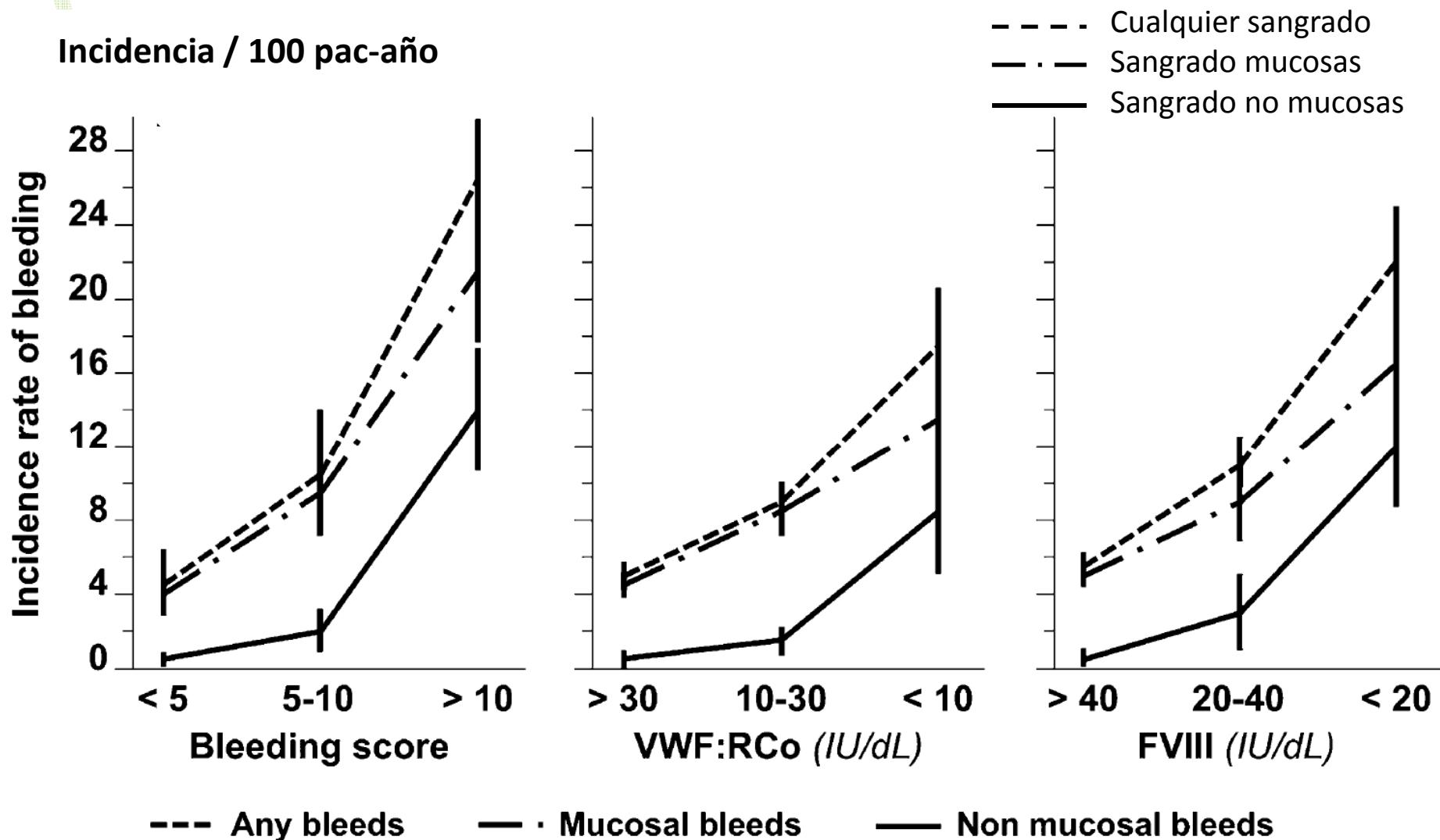
	VWD1		VWD2A		VWD2B		VWD2M		VWD3		All VWD types	
	All cases, n = 457	Bleeders, n = 23	All cases, n = 65	Bleeders, n = 10	All cases, n = 56	Bleeders, n = 5	All cases, n = 169	Bleeders, n = 12	All cases, n = 49	Bleeders, n = 25	All cases, n = 796	Bleeders, n = 75
Gender, M/F	183/274	10/13	31/34	7/3	23/33	3/2	75/94	6/6	21/28	11/14	333/463	37/38
Age, median (range), y	39 (6-99)	39 (13-67)	39 (7-81)	59 (11-85)	37 (8-84)	45 (16-61)	39 (10-89)	37 (18-73)	29 (5-60)	33 (10-61)	38 (5-99)	37 (10-85)
BS, median (range)	4 (-3-28)	6 (2-28)	8 (1-19)	9 (3-19)	6 (0-24)	7 (1-24)	5 (0-28)	4 (0-28)	14 (3-35)	16 (5-35)	5 (-3-35)	9 (0-35)
VWF:RCO, median (range), IU/dL	31 (3-56)	25 (6-56)	6 (2-53)	6 (2-22)	20 (6-79)	12 (6-23)	10 (4-50)	10 (6-37)	<2 (—)	<2 (—)	17 (<2-79)	6 (<2-56)
<10 IU/dL, case no. (%)	128 (28)	8 (35)	45 (69)	6 (60)	8 (14)	2 (40)	77 (46)	5 (42)	49 (100)	25 (100)	307 (38)	46 (61)
10-30 IU/dL, case no. (%)	94 (21)	12 (52)	18 (28)	4 (40)	38 (68)	3 (60)	71 (42)	4 (33)	0	0	221 (28)	16 (21)
>30 IU/dL, case no. (%)	235 (51)	3 (13)	2 (3)	0	10 (18)	0	21 (12)	3 (25)	0	0	268 (34)	13 (17)
FVIII:C, median (range), IU/dL	47 (2-187)	36 (13-129)	48 (17-140)	43 (21-110)	46 (16-140)	47 (35-57)	43 (7-144)	33 (22-48)	3 (1-26)	3 (1-19)	44 (1-187)	29 (1-129)
Previous DDAVP, case no. (%)	204 (45)	23 (100)	11 (17)	9 (90)	5 (9)	1 (20)	54 (44)	9 (75)	0	0	274 (34)	42 (56)
Previous conc., case no. (%)	146 (32)	11 (48)	55 (85)	10 (100)	35 (62)	5 (100)	106 (63)	10 (83)	46 (94)	25 (100)	388 (49)	61 (81)

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>

#### Incidencia / 100 pac-año



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



**Table 2. Risk of bleeding in the 796 VWD patients according to clinical and laboratory predictors**

	Crude HRs (95% CI)	Adjusted HRs (95% CI)*
<b>BS</b>		
<5	1†	1†
5-10	2.10 (1.10-3.90)	2.05 (1.07-3.91)
>10	6.80 (3.80-12.30)	7.27 (3.83-13.83)
<b>VWF:RCo, IU/dL</b>		
>30	1†	1†
10-30	1.51 (0.72-3.14)	1.16 (0.54-2.47)
<10	3.27 (1.77-6.06)	1.12 (0.50-2.51)
<b>FVIII:C, IU/dL</b>		
>40	1†	1†
20-40	2.07 (1.16-3.69)	1.52 (0.80-2.90)
<20	4.20 (2.43-7.26)	2.20 (1.05-4.62)

\*The effect of each predictor on the bleeding risk was adjusted for that of the other ones, and for age and sex, in a multivariable Cox proportional hazard model.

†Reference group.

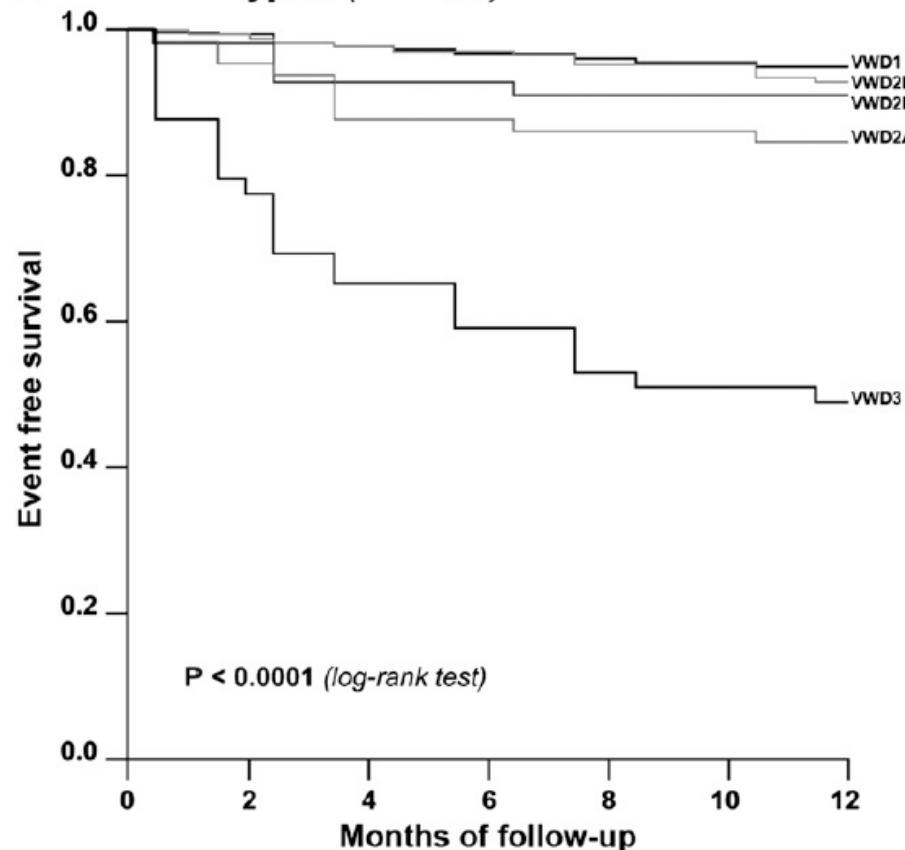
## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

# The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

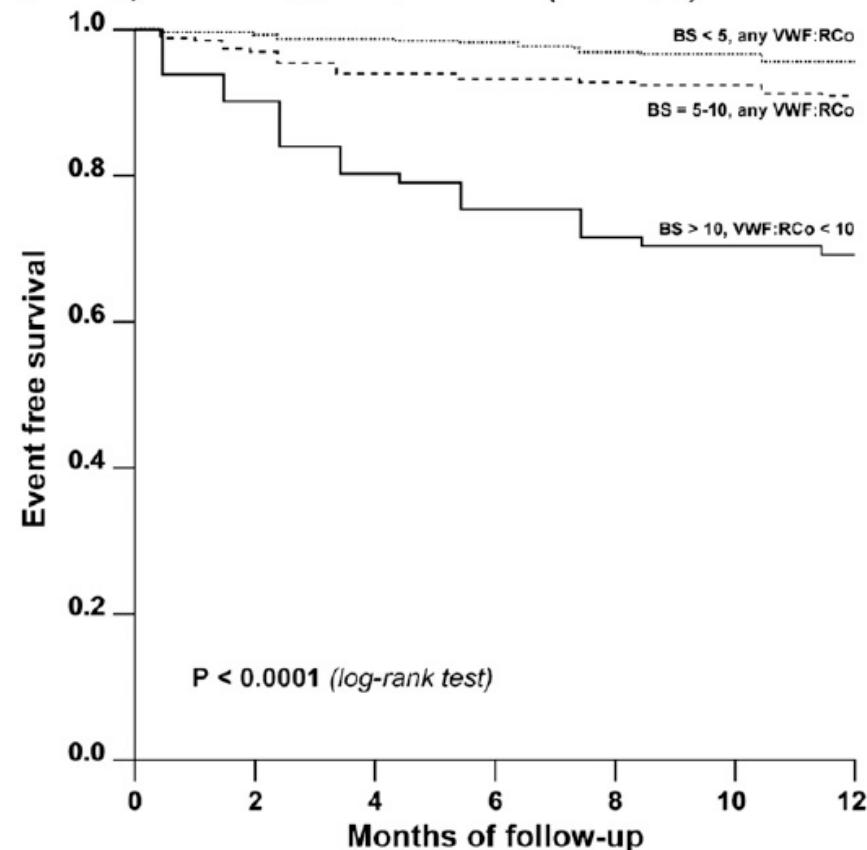
Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



**A All VWD types (n = 796)**



**B BS, VWF:RCo in all VWD (n = 796)**



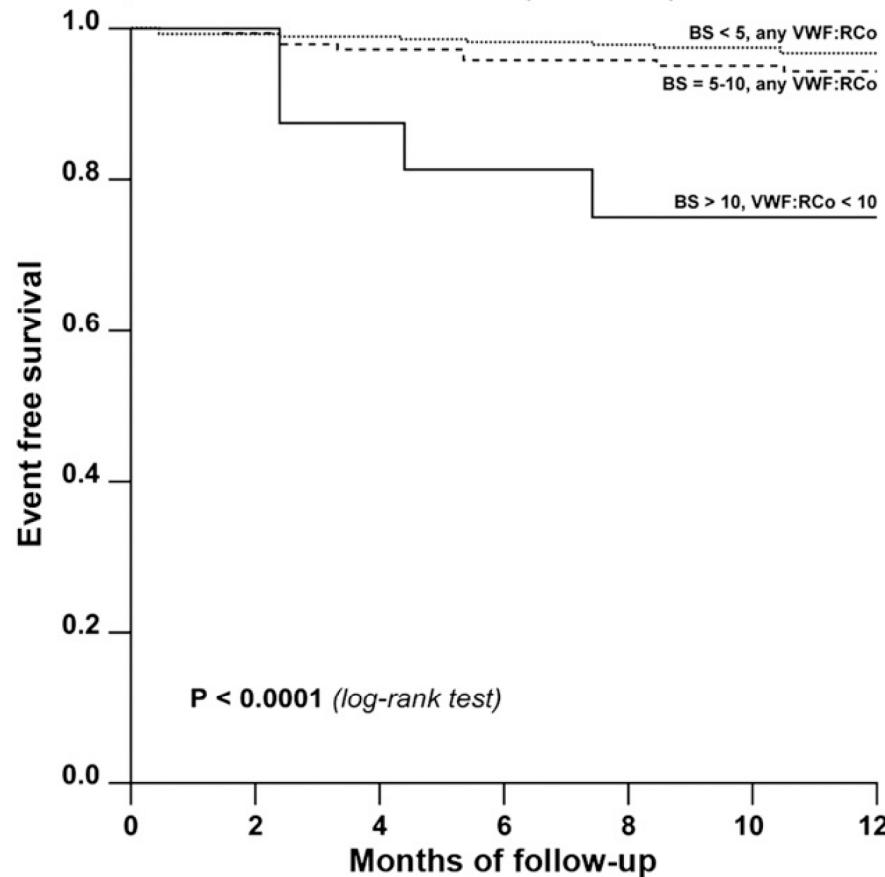
## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

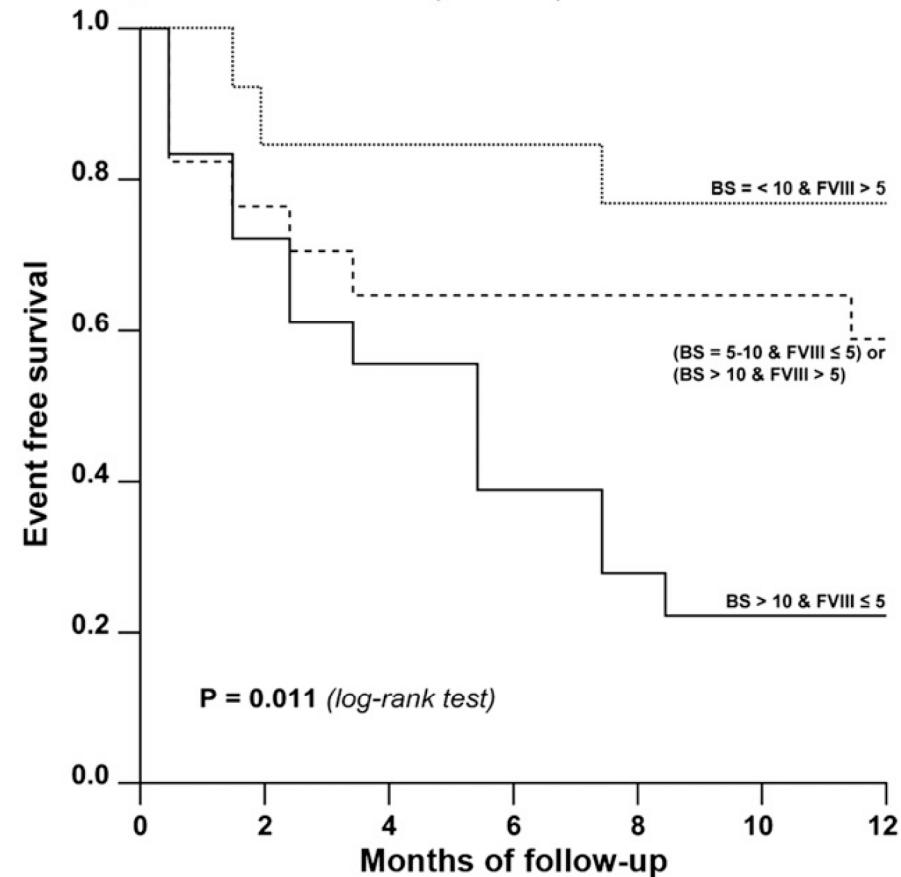
Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



**C BS, VWF:RCo in VWD1 ( $n = 457$ )**



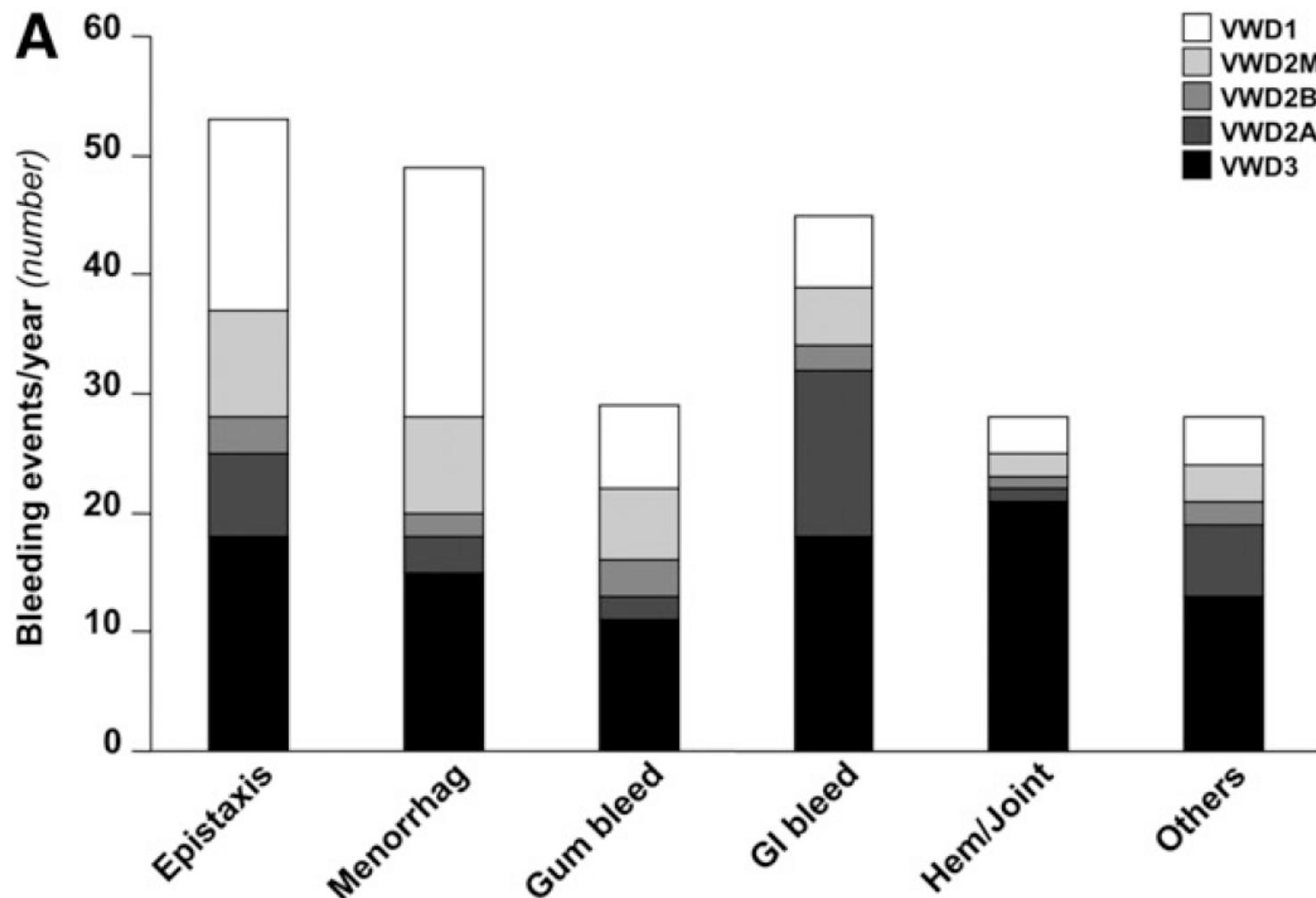
**D BS, FVIII in VWD3 ( $n = 49$ )**



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

# The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

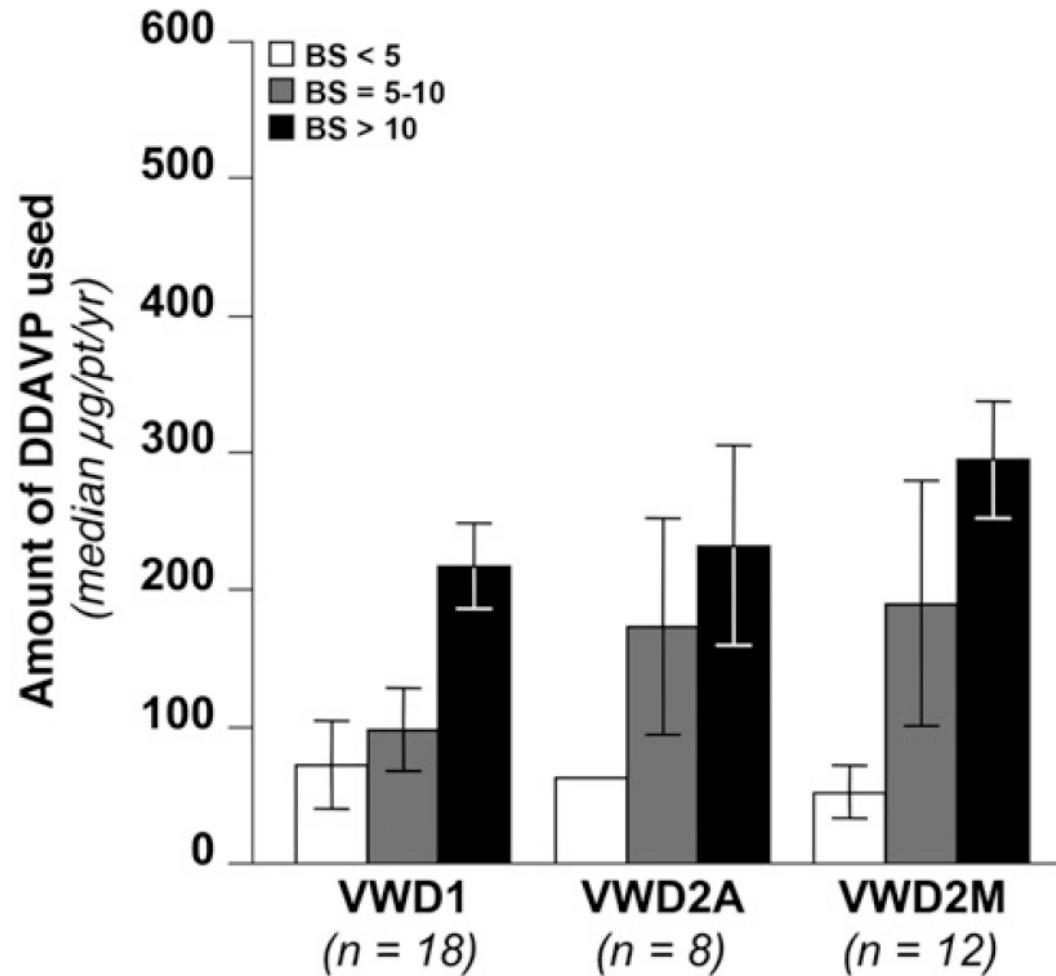
Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

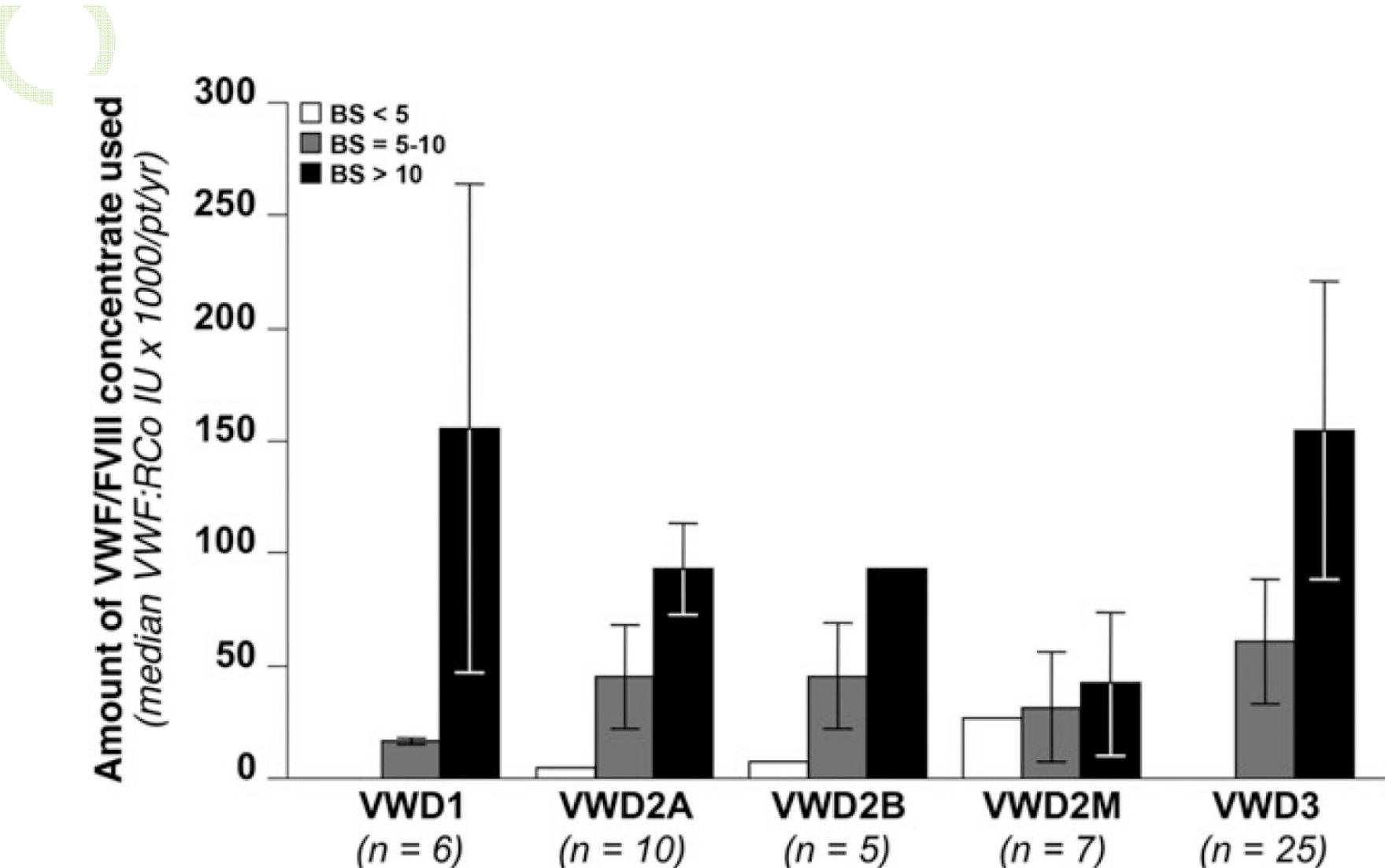
Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease

Augusto B. Federici,<sup>1,2</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> Giancarlo Castaman,<sup>3</sup> Maria G. Mazzucconi,<sup>4</sup> Massimo Morfini,<sup>5</sup> Angiola Rocino,<sup>6</sup> Mario Schiavoni,<sup>7</sup> Flora Peyvandi,<sup>1</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>3</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>8</sup>



## CONCLUSIONES

# Conclusiones

- + Estudio básico de hemostasia:
  - Simple y barato.
  - Complejo (preanalítica, fármacos,...)
  - Inicio de exploración de anomalías de la hemostasia.
  - No debe utilizarse para tomar decisiones clínicas
- + Evaluación clínica imprescindible.
- + Interpretación integral.
- + Tratamos pacientes, no análisis

