



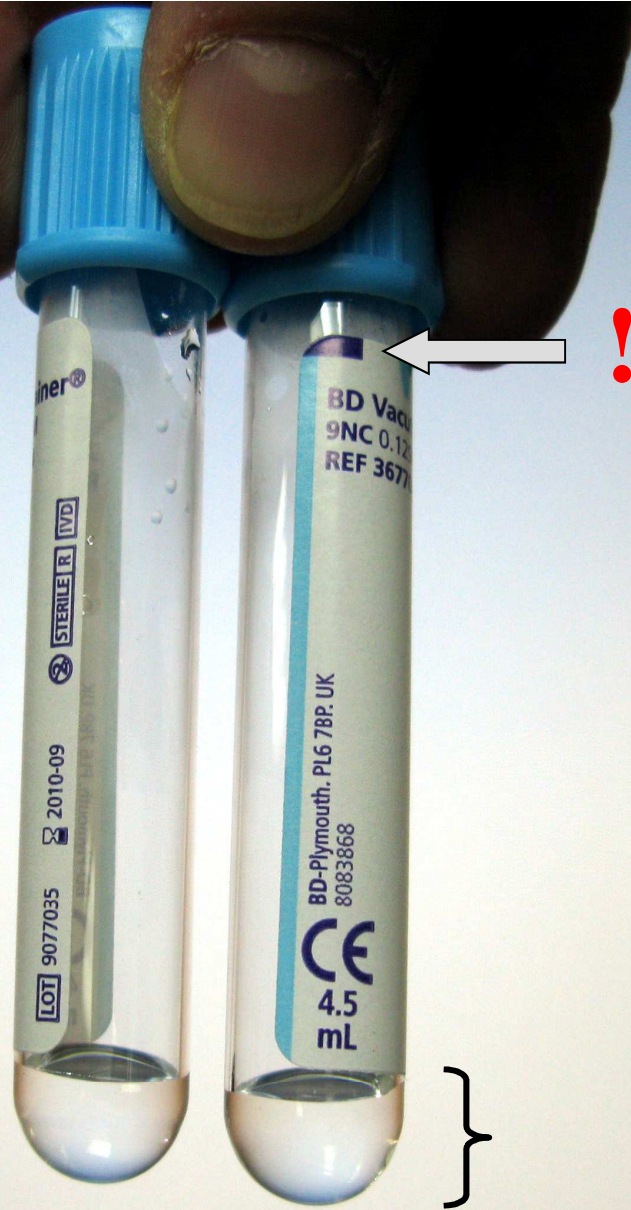
Pruebas de laboratorio convencionales en hemostasia

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)



BD Vacutainer
9NC 0.125
REF 3677

BD-Plymouth, PL6 78P: UK
8083868

CE
4.5
mL

LOT 9077035

2010-09

STERILE R IVD

iner®

!!!!



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.

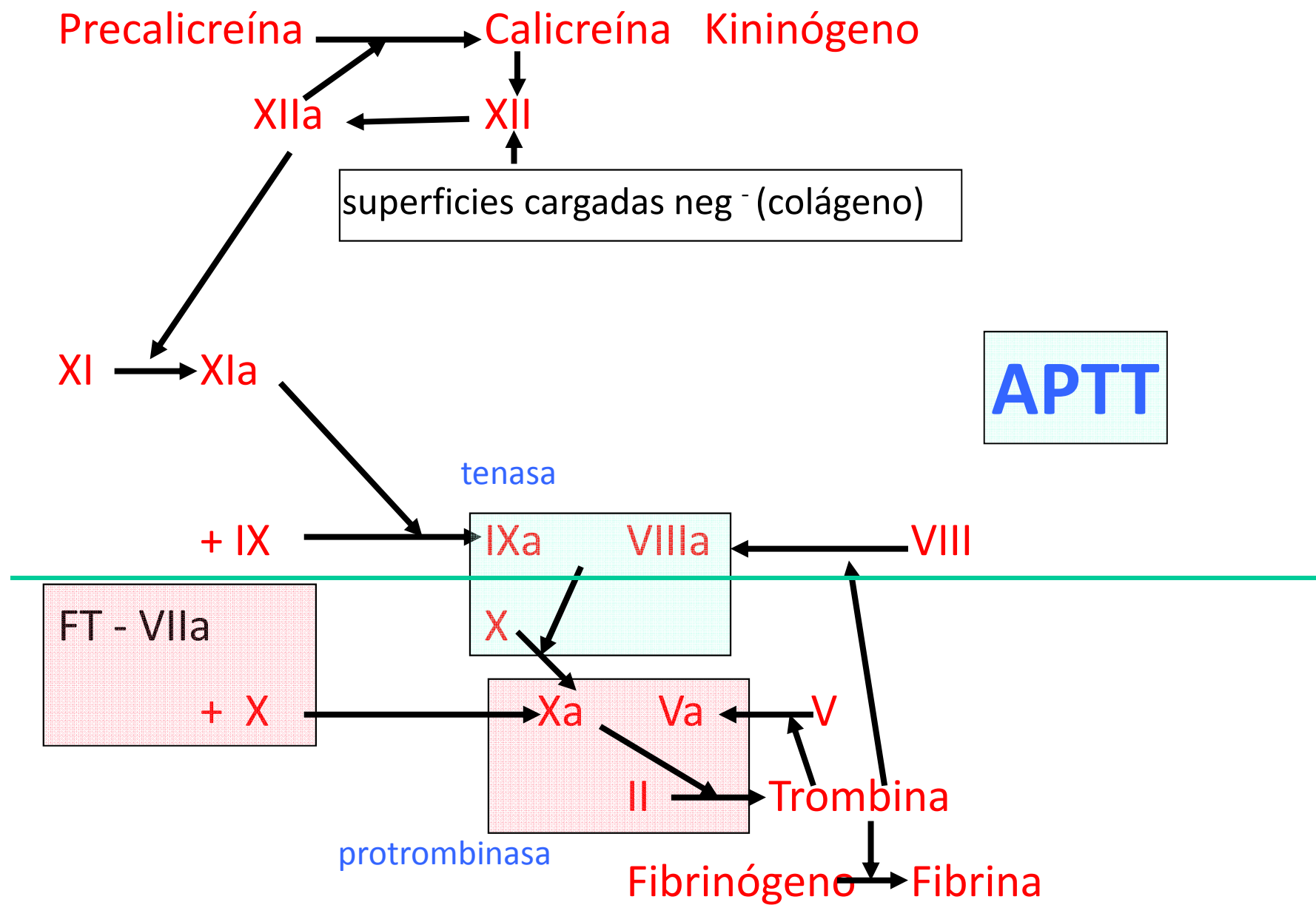
ESTUDIO BÁSICO DE HEMOSTASIA

Estudio básico de hemostasia.

- + Recuento plaquetario.
- + Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT).
 - Sensible a déficit de factores:
 - VIII, IX, XI, XII, PK y quinínógeno.
- + 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.
 - + Activador: sílica, ácido elágico, caolín.
 - + Fosfolípidos.
 - + Calcio.
- MUESTRA
- REACTIVO
-
- + Expresión de resultados:
 - $\text{Ratio} = \text{tiempo paciente} / \text{tiempo control}$
 - + Valores normales
 - Dependen del laboratorio.
 - Ratio 0,80-1,30



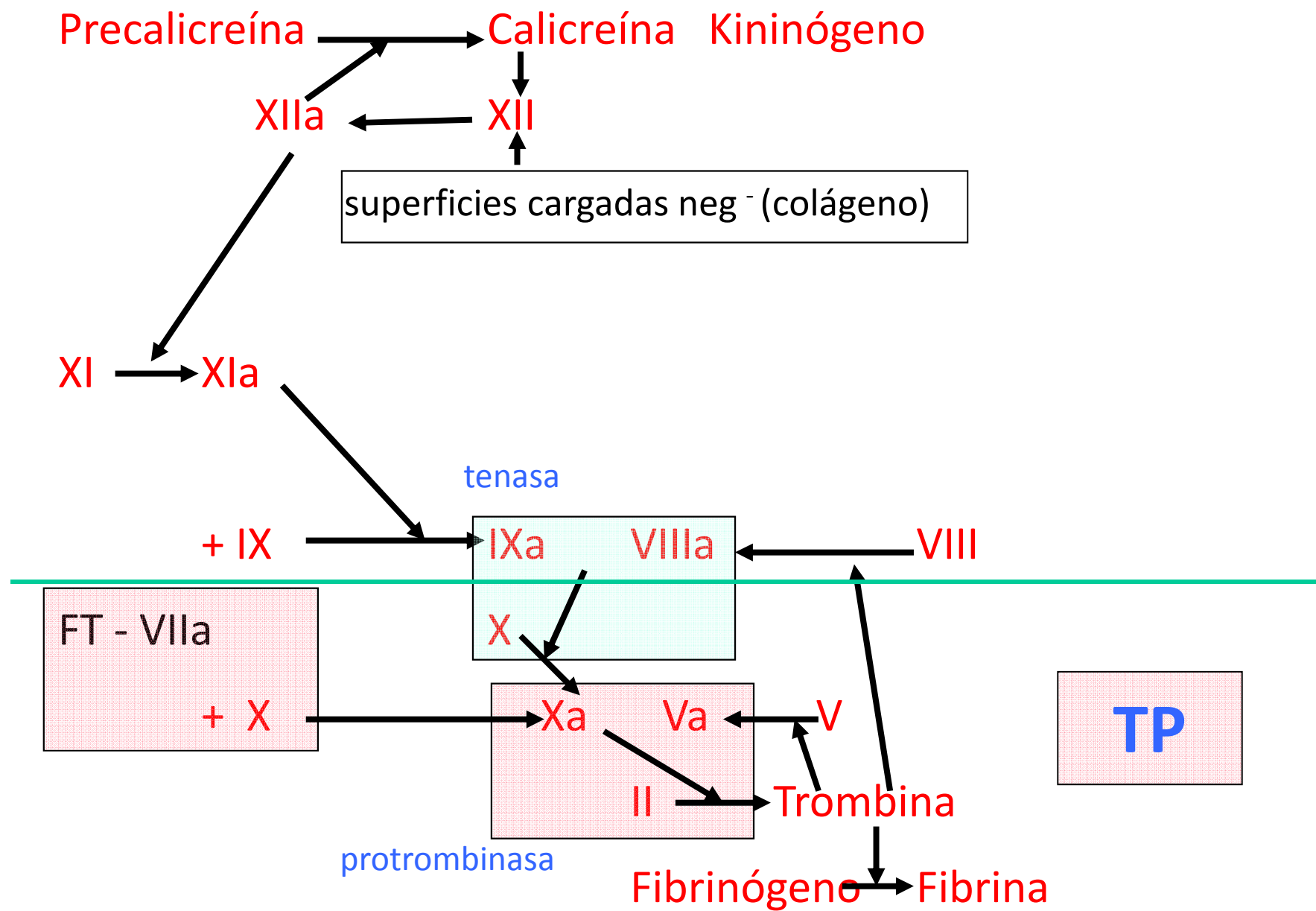
Tiempo de Protrombina.

- + Plasma.
- + Factor tisular.
- + Fosfolípidos.
- + Calcio.

MUESTRA

REACTIVO

- + Expresión de resultados:
 - $\text{Ratio} = \text{tiempo paciente} / \text{tiempo control}$
 - $\text{INR} = (\text{tiempo paciente} / \text{tiempo control})^{\text{ISI}}$
 - Tasa de Quick (%)
- + Valores normales:
 - $\text{Ratio} = 0,80-1,20$
 - $\text{Quick} = 80-120\%$



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.

+ Veneno de serpiente (*Bothrops jaraca*)

MUESTRA

REACTIVO

+ Expresión de resultados:

- Segundos.

+ Normalidad:

- 16-23 segundos

+ Similar a Tiempo de trombina pero insensible a:

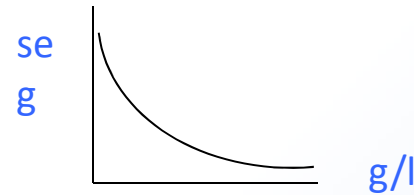
- Heparinas, dabigatrán, argatrobán.

+ 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	Home
Servei	HOSPITAL DE DIA - PEDIATRIA	Sala/Disp	HOSPITAL DE DIA - PEDIATRIA
Llit		Observacions	MOTIVO = control;TMNDT = 06/07/2015; TMNZ
Episodi	0302820455	Citacion	000306086001

☒ ADICIONAL (V) ☒ HHEMAT ☒ HHEMOS (V)

	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	UHFcVIIC	< 1	%	Imp	N---		<T		↓		08/06/2015	< 1	21/04/2015
5	UHIhVIIIH	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

☒ HHEMAT ☒ HHEMOS (V)

	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	UHFcXIIC	< 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)
 Servei UN. HEMOSTÀSIA I TROMBOSI CEX
 Llit
 Episodi

Sexo Dona
 Sala/Disp CONS. HEMOSTASIA -HEMATOLOG
 Observacions
 Citacion 20010173083

☒ HHEMATG ☒ HHEMAT ☒ HHEMOS (V) ☒ HERITRO

	Anàlisis	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)
 Servei URGENCIES MEDICINA
 Llit
 Episodi 0303794168

Sexo Dona
 Sala/Disp URG GENERALS -PRIMERS AUXILIS
 Observacions MOTIVO = sincope;TMNDT = 20/02/2016; TMNZT = 11:30; M
 Citacion 000345535701


☒ BURG_U ☒ ADICIONAL (V) ☒ UHEMOS (V) ☒ HHEMAT

	Anàlisis	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	HOSPIT
Llit	20AJ09	Observacions	MOTIV
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

	BAUTO		ADICIONAL (V)		BMARCTUM		HHEMAT		HHEMOS (V)				
	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flaqs	V	V	D	FchHisto	R	
1	UHAPTT	3,94	RATIO	Imp	N---		T		↑				
2	UHTP	3,45	INR	Imp	N---		T		↑				
3	UHTT	227,20	s	Imp	N---		T		↑				
4	UHTR	18,50	s	Imp	N---		T						
5	UHPLA_HEMO	489	x10E9/L	Imp	N---		T		↑				
6	UHVALFAC	Revisat		Imp	--T-		T						

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 EM
Episodi		Citacion	

 HHEMAT	 HHEMOS (V)
--	--

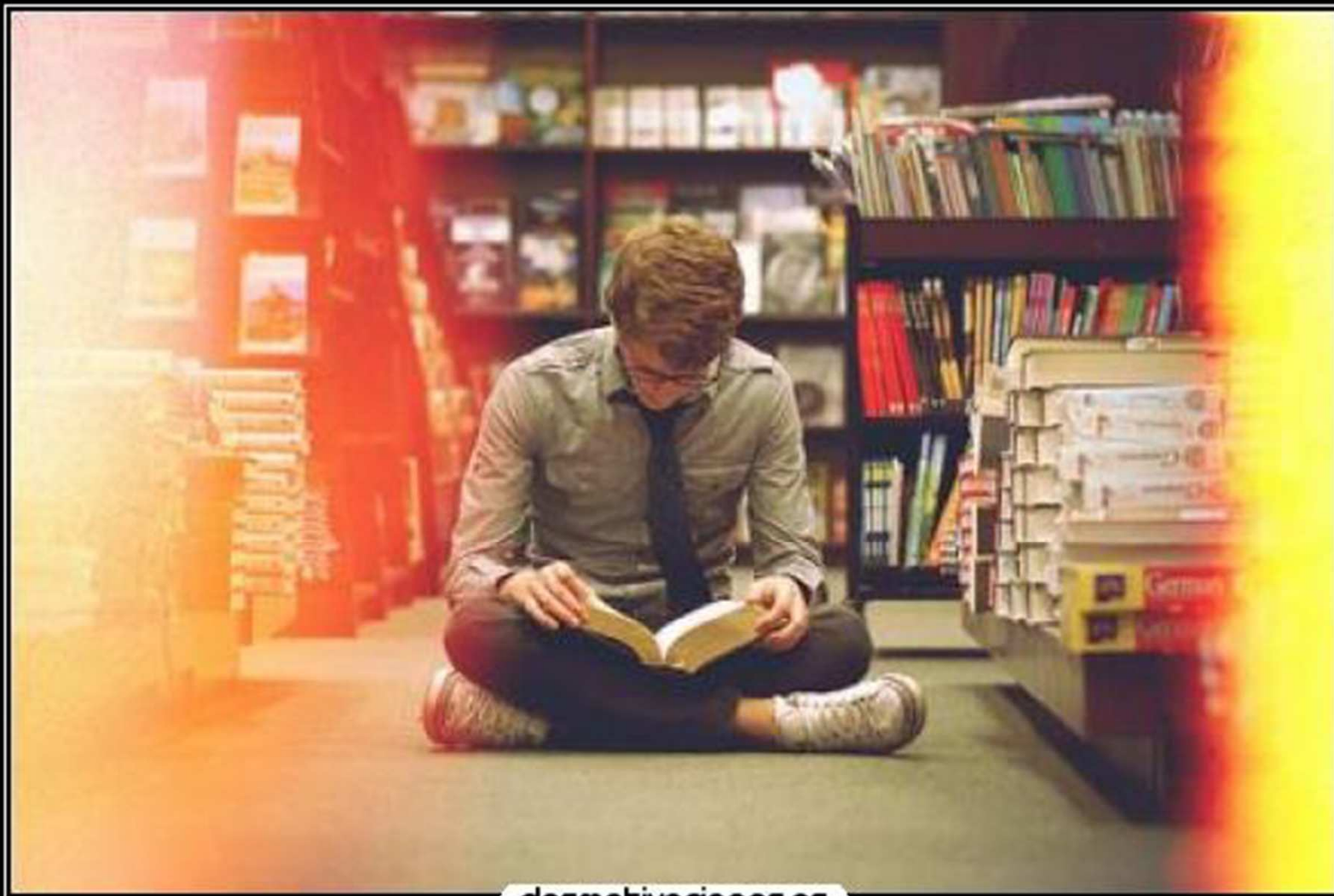
	Análisis	Resultado	Unid.	Est.	Tipo	Alarmas	Flags	V	V	D	FchHist
1	UHAPTT	> 13,00	RATIO	Imp	N---		>T		↑		
2	UHTP	> 26,00	INR	Imp	N---		>T		↑		
3	UHTT	> 300,00	s	Imp	N---		>T		↑		
4	UHTR	> 300,0	s	Imp	N---		>T	↑	↑		
5	UHFIBCOAG	< 0,10	g/L	Imp	N---		<T		↓		
6	UFIBAg	6,31	g/L	Imp	N---		T		↑		
7	UHPLA_HEMO	351	x10E9/L	Imp	N---		T		↑		

Alteraciones combinadas

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

¿dónde se hacen las pruebas?

LABORATORIO CLÍNICO DE
HEMOSTASIA



desmotivaciones.es

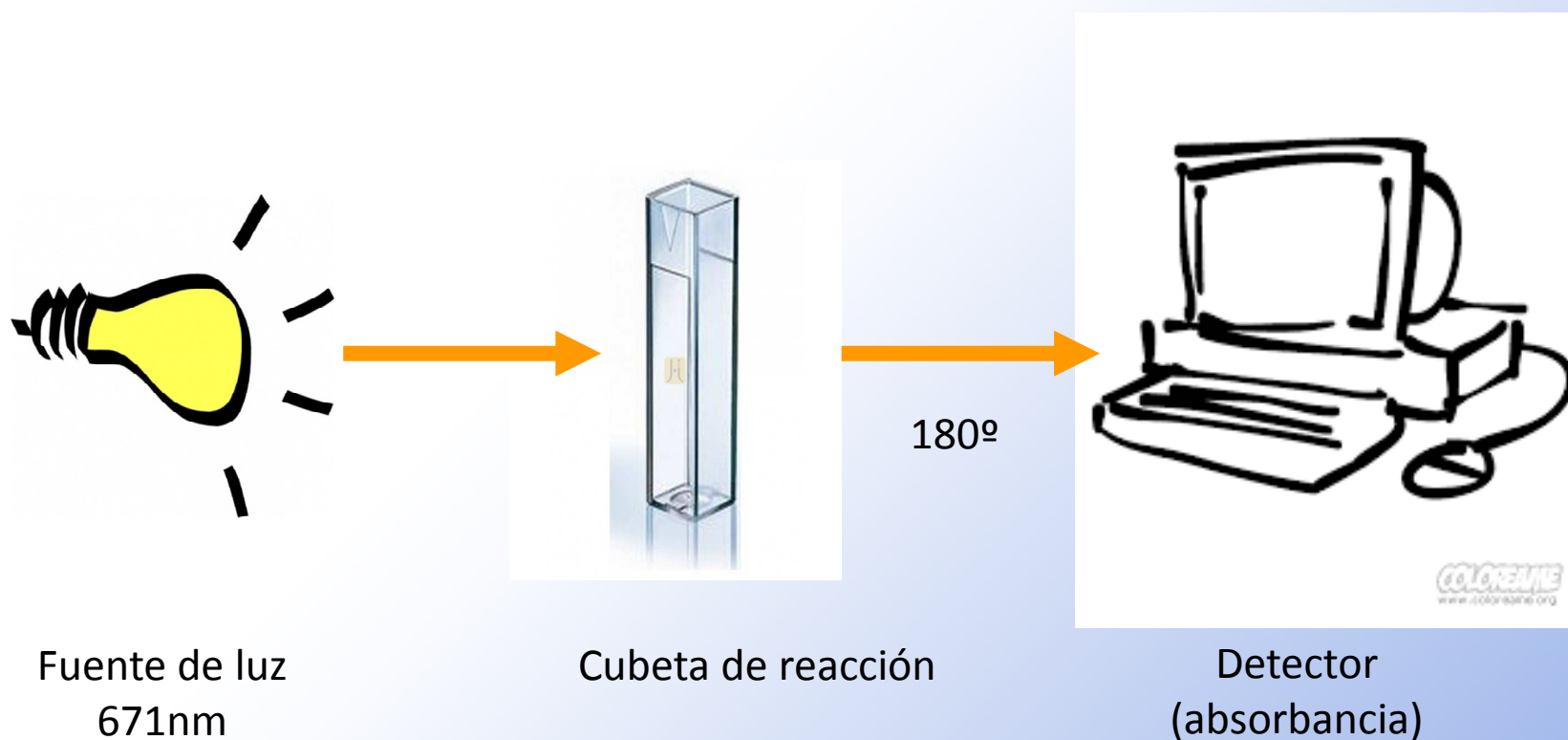
Nada es tan fácil como parece,
ni tan difícil como lo explica el manual.

Laboratorio clínico hemostasia

- + Análisis manual.
- + Semiautomático.
- + Autoanalizadores automáticos.

- + Métodos de lectura.
 - Turbidimétrico (pruebas básicas)
 - Electromecánico (pruebas básicas).
 - Cromogénico.
 - Inmunoturbidimétrico

Método coagulativo turbidimétrico





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: 26.2000 s

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

Errores y Alertas:

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

Unidad Medida

Replicado 1: 25.6	Replicado 2: 	Media: 25.6 s
----------------------	------------------	------------------

Unidad 1

Replicado 1: 25.6	Replicado 2: 	Media: 25.6 s
----------------------	------------------	------------------

Unidad 2

Replicado 1: 0.85	Replicado 2: 	Media: 0.85 Ratio
----------------------	------------------	----------------------

Unidad 3

Replicado 1: 	Replicado 2: 	Media:
------------------	------------------	------------

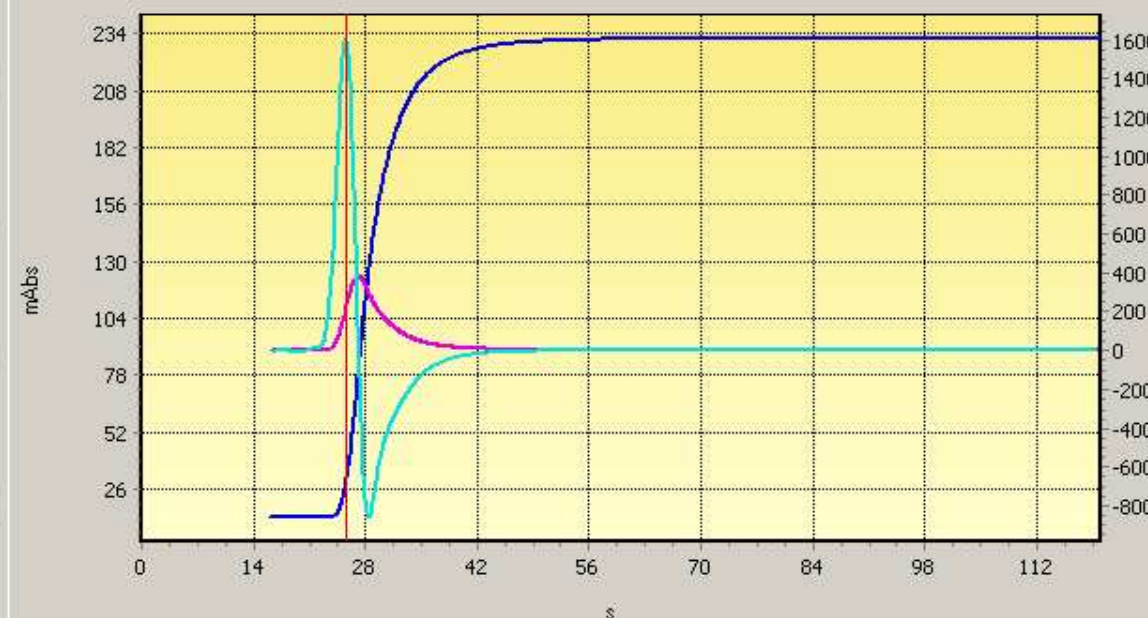
Unidad 4

Replicado 1: 	Replicado 2: 	Media:
------------------	------------------	------------

Replicado 1

Replicado 2

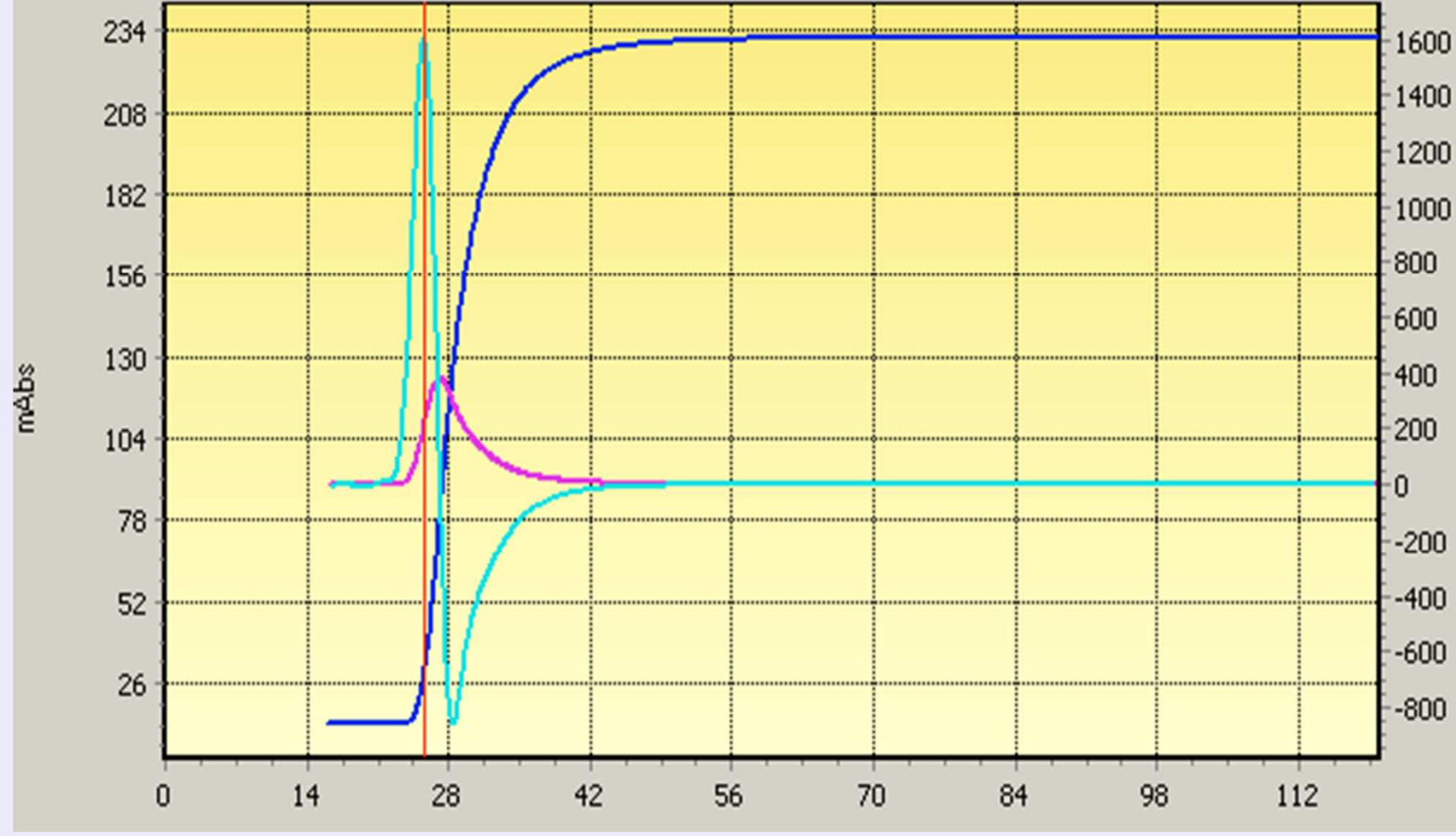
Información de Trazabilidad



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. OGIWARA

Department of Pediatrics, Nara Medical University, Kashihara, Japan



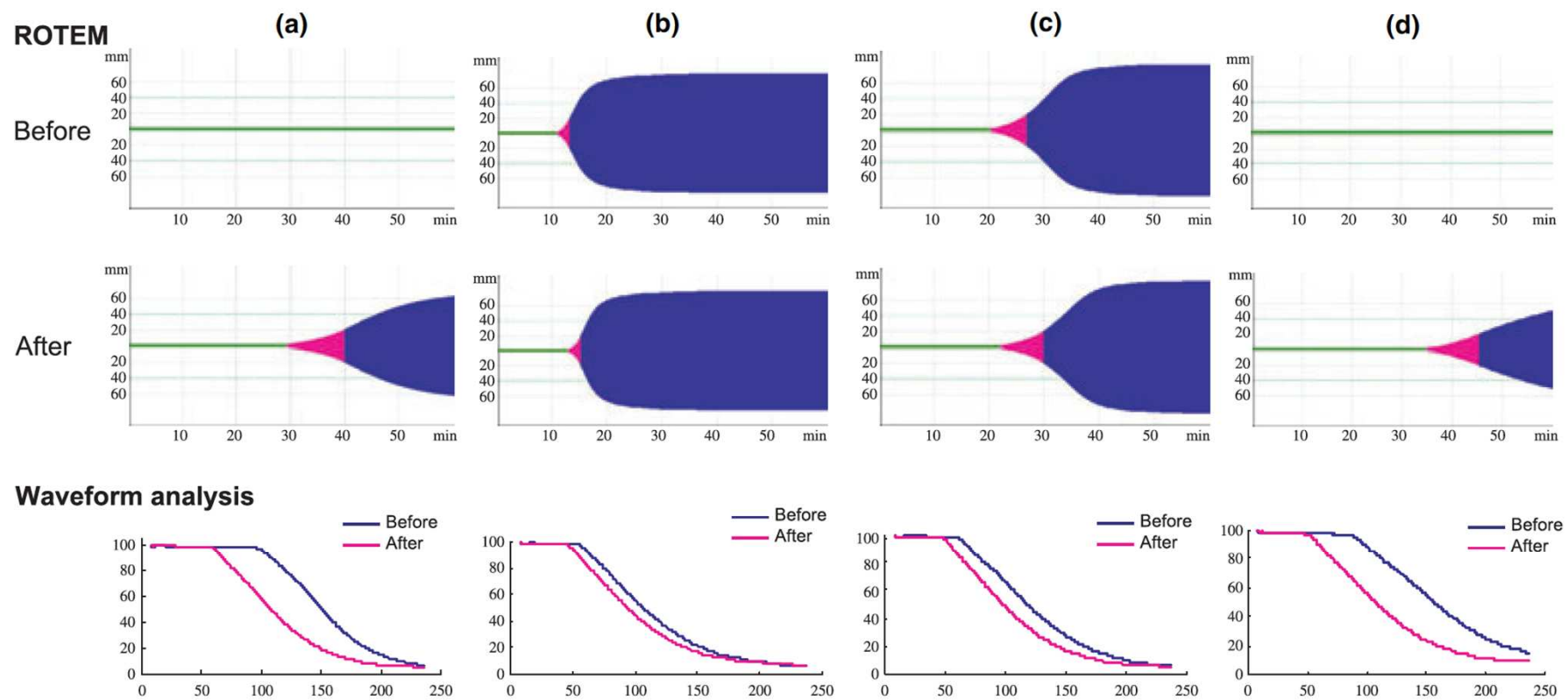


Fig. 3. ROTEM and clot waveform analysis during haemostatic therapy for major surgery in a patient with a high-responding FVIII inhibitor. (a) ROTEM and aPTT clot waveform before and 15 min after the infusion of rFVIIa ($90 \mu\text{g kg}^{-1}$), (b) before and 15 min after infusions every 2-h infusion,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

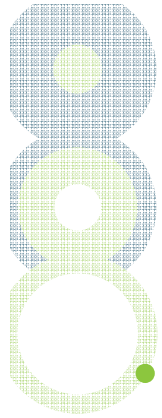
- No son relevantes clínicamente.
 - Déficit de XII, XI,
 - Anticoagulante lúpico.
 - Disfibrinogenemia.
 - ...

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.

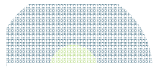


Diátesis hemorrágica ≠ historia de sangrado

• Scores

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

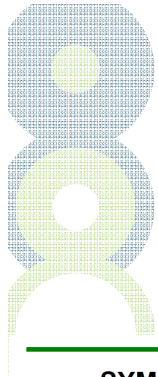
Herramientas estandarizadas de evaluación.



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						

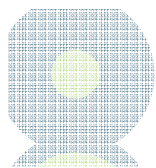
- -1: sin hemorragia a pesar de desafíos
- 0: sin hemorragia o trivial
- 1: hemorragia menor
- 2: consulta a médico por hemorragia
- 3: medicación leve o intervención quirúrgica
- 4: transfusión, tto sustitutivo o cirugía mayor

Puntuación hemorrágica total (“bleeding score”) = \pm de todas las puntuaciones.

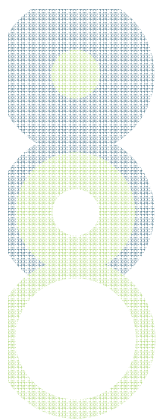


BAT. ISTH (Blood assessment tool)

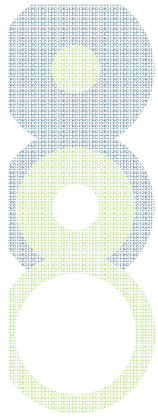
SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 ^s	1 ^s	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	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, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin



SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 ^s	1 ^s	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 ≤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 ≤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/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 uterin 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 ^s	1 ^s	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 [^]	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,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



Pacientes: 796
Con hemorragia: 75

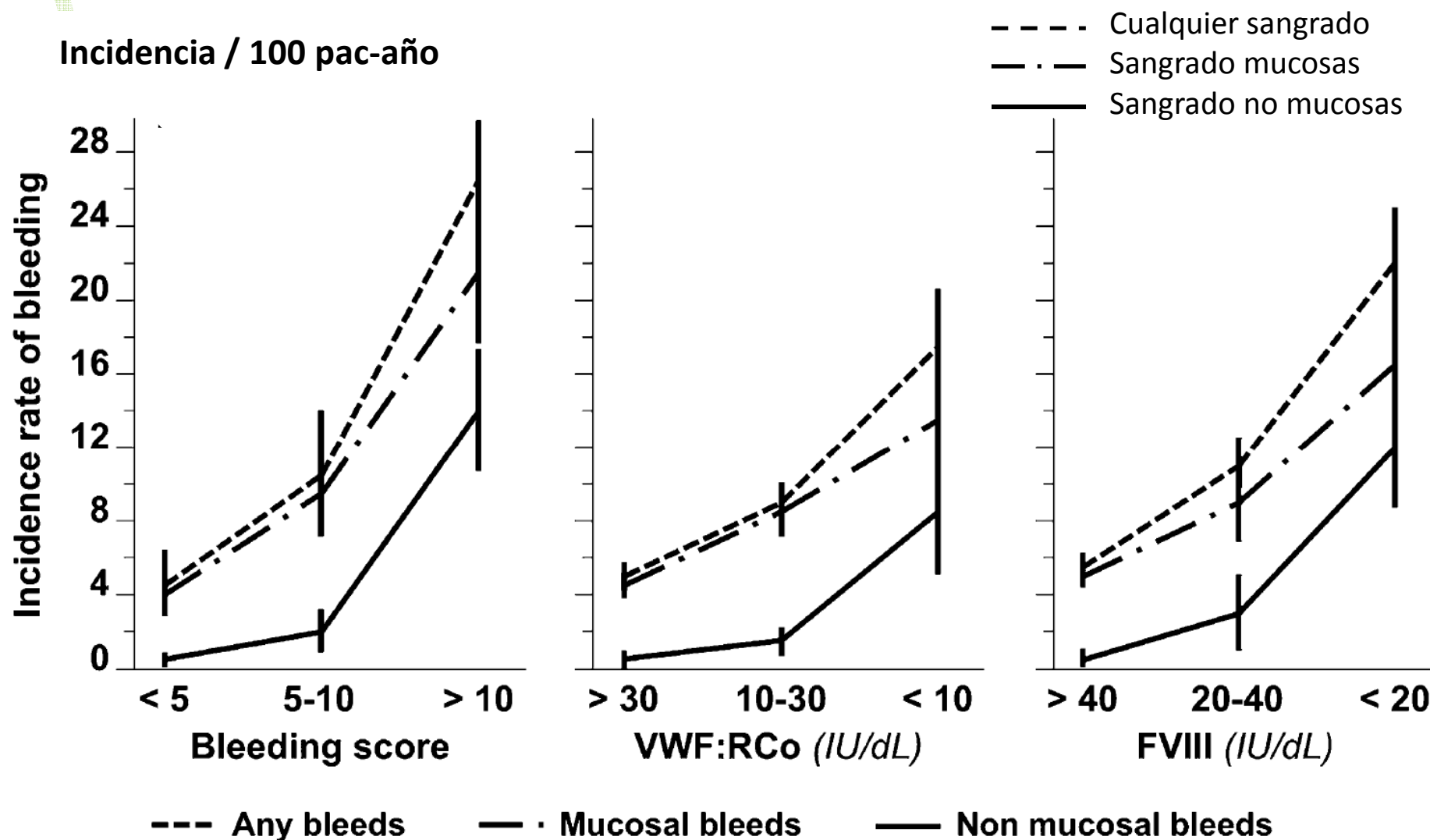
Table 1. Demographic and clinical-laboratory features at baseline of the entire cohort (n = 796) vs bleeders (n = 75) of the VWD patients according to types

	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,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



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

	Crude HRs (95% CI)	Adjusted HRs (95% CI)*
BS		
<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)
VWF:RCo, IU/dL		
>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)
FVIII:C, IU/dL		
>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.

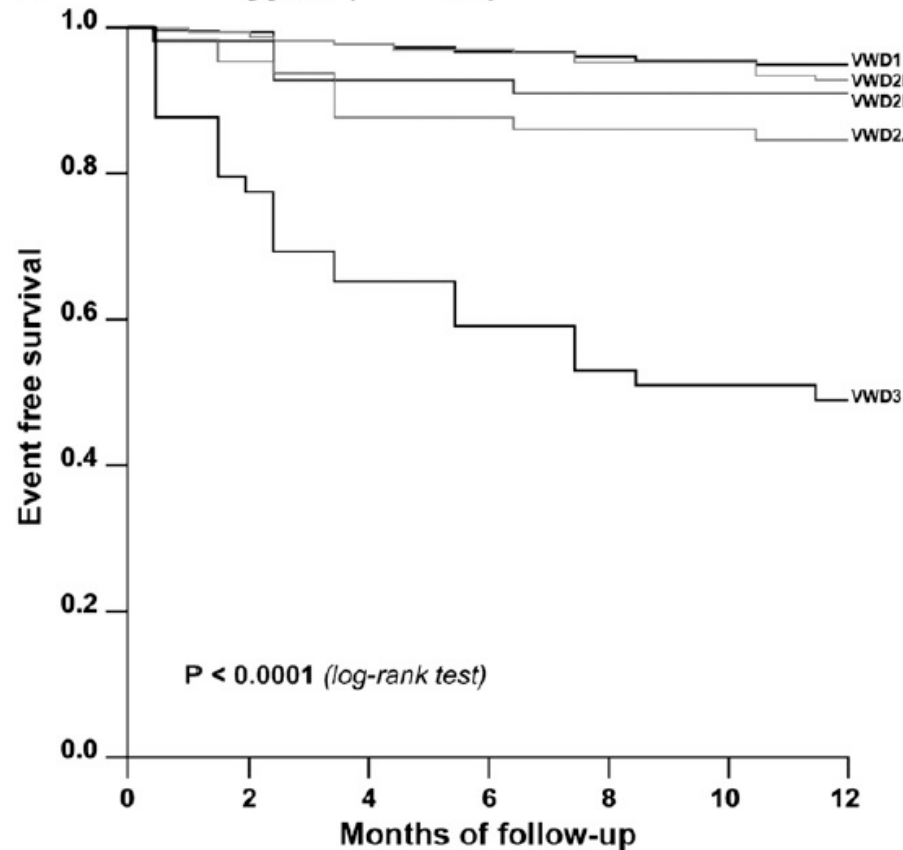
CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

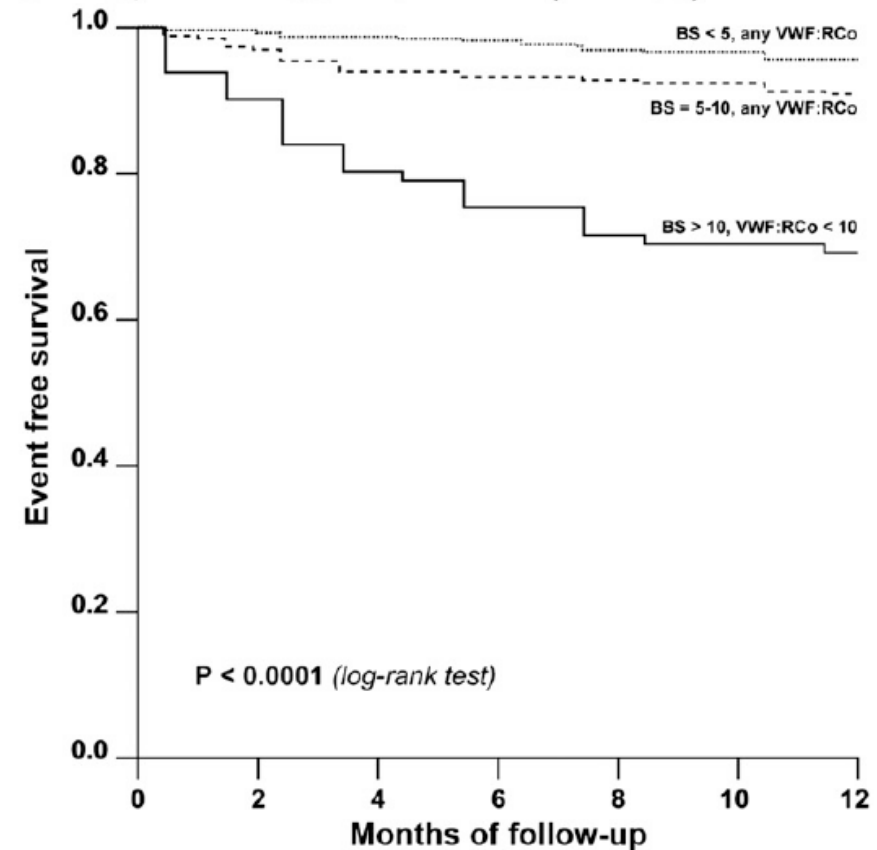
Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



A All VWD types ($n = 796$)



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



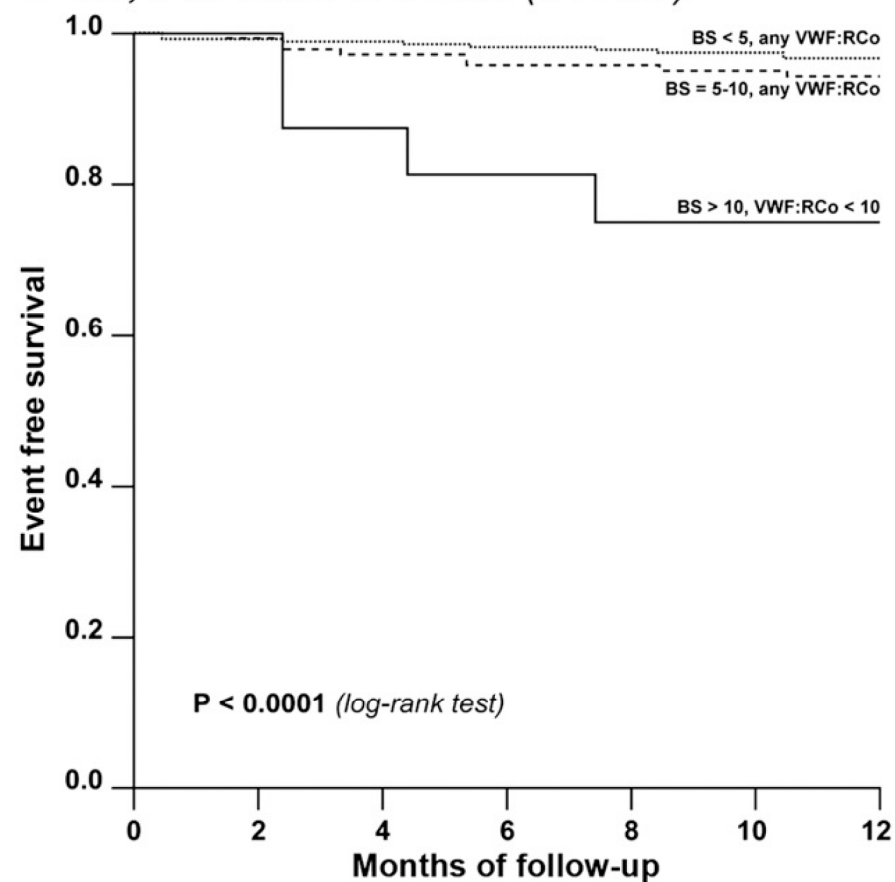
CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

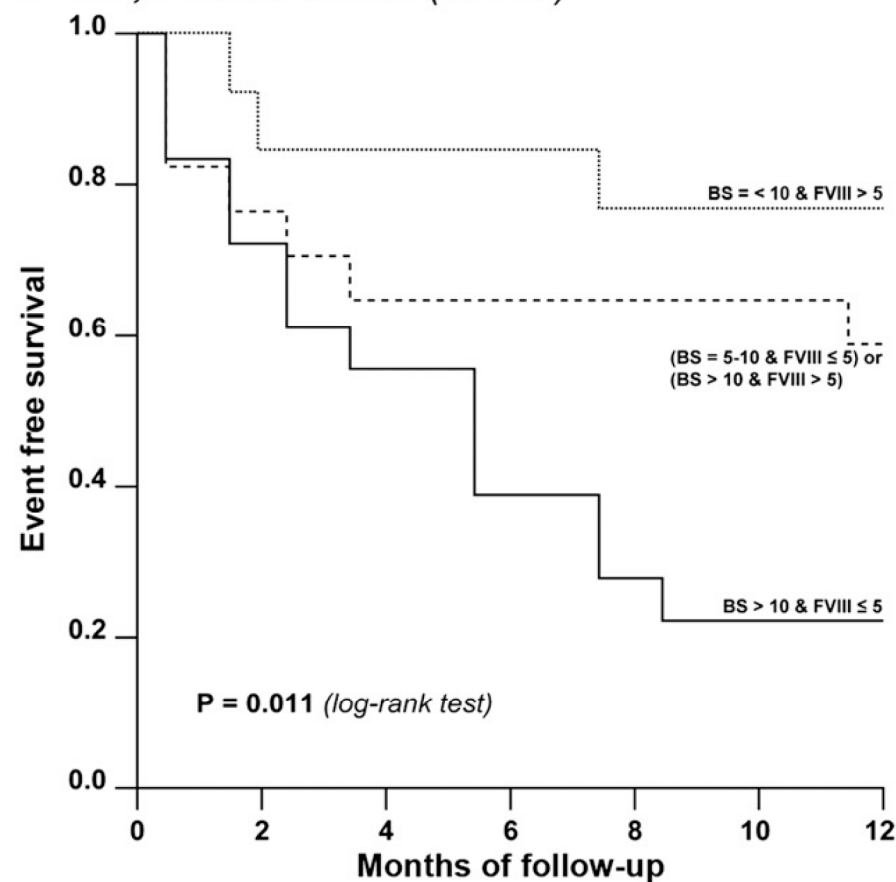
Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



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



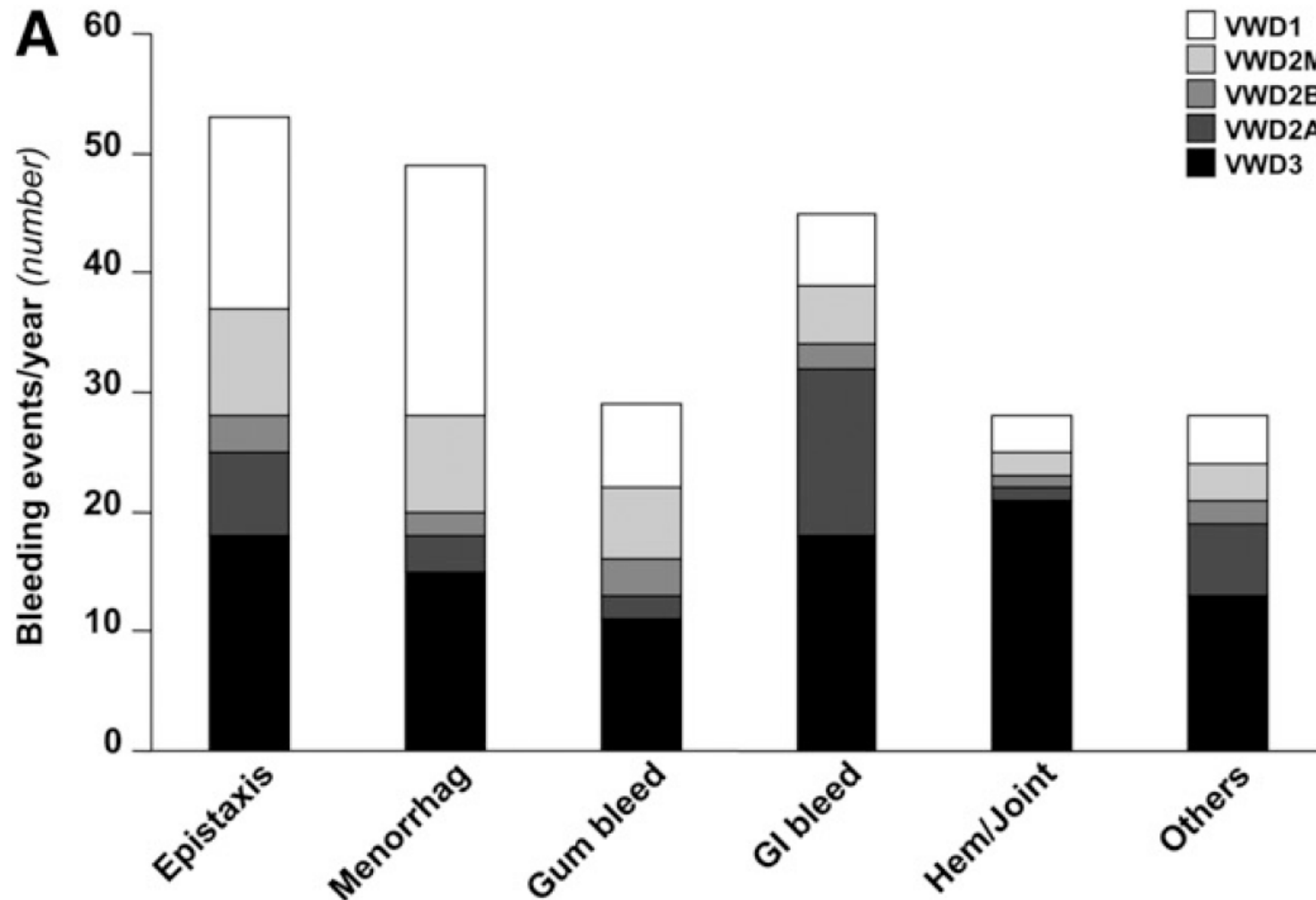
D BS, FVIII in VWD3 ($n = 49$)



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

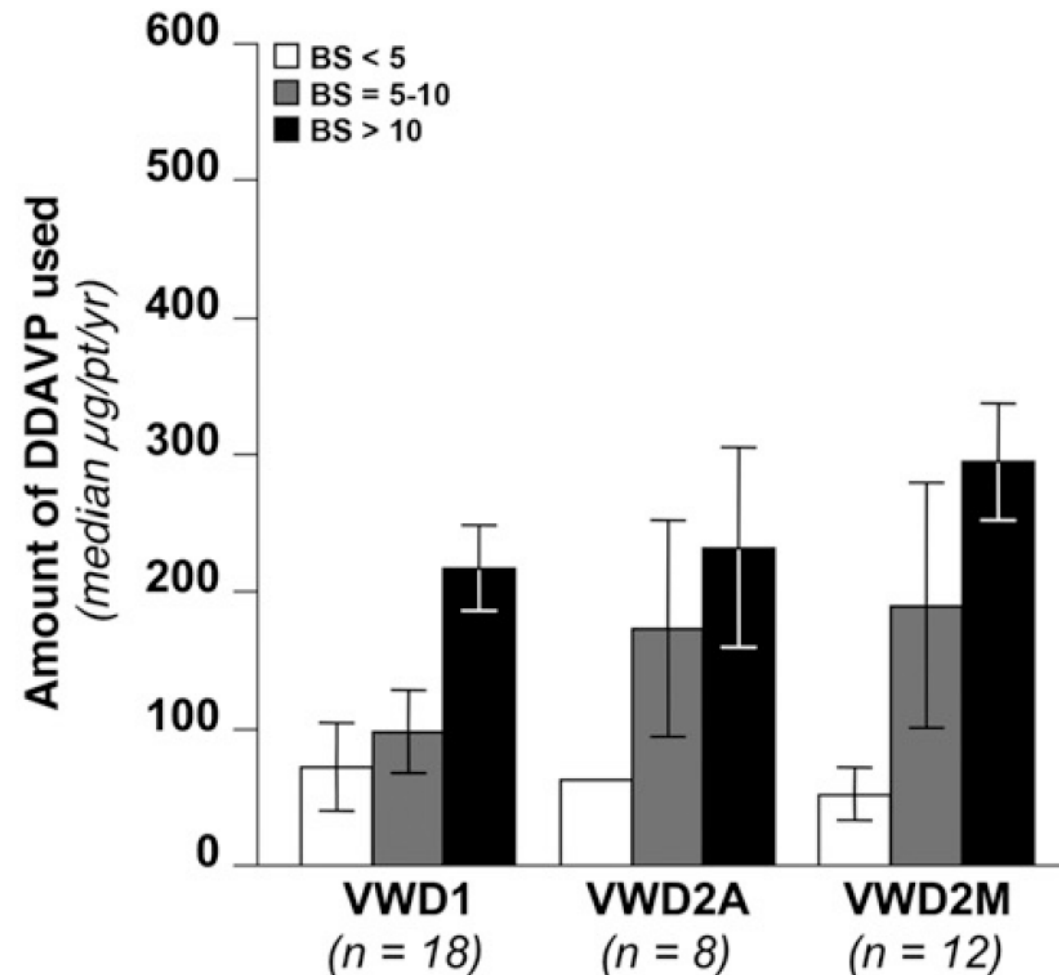
Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

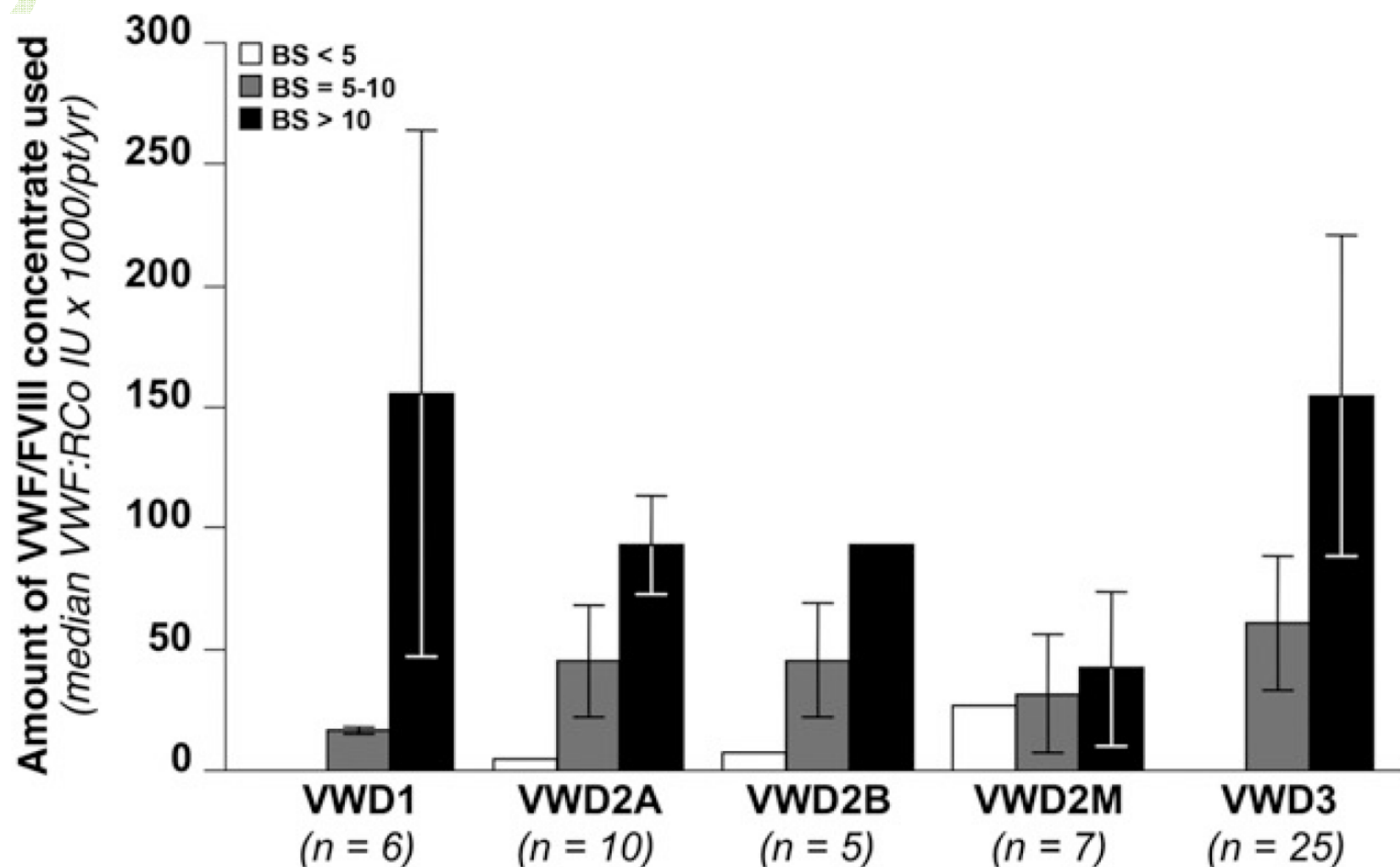
Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

Augusto B. Federici,^{1,2} Paolo Bucciarelli,¹ Giancarlo Castaman,³ Maria G. Mazzucconi,⁴ Massimo Morfini,⁵ Angiola Rocino,⁶ Mario Schiavoni,⁷ Flora Peyvandi,¹ Francesco Rodeghiero,³ and Pier Mannuccio Mannucci⁸



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

