



REAL  
FUNDACIÓN  
VICTORIA  
EUGENIA



CICLO DE  
SEMINARIOS ONLINE  
**ACTUALIZACIONES  
EN HEMOFILIA Y  
OTRAS COAGULOPATÍAS**  
Visión multidisciplinar

# “HEMOFILIA ADQUIRIDA Y SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO”

23 abril 2025 / 18:00 horas

CON LA COLABORACIÓN DE:



octapharma®

SEMINARIO ONLINE:  
“HEMOFILIA ADQUIRIDA Y SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO”

EDITA:  
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

[www.rfve.es](http://www.rfve.es)

ISBN: 978-84-09-73211-1

---

# ÍNDICE

Introducción .....	2
Dr. Pascual Marco Vera. <i>Profesor Emérito de Medicina. Departamento de Medicina Clínica U. Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). H.G.U Dr. Balmis, Alicante.</i>	
<b>Hemofilia Adquirida, una situación de urgencia en Hematología</b> .....	4
Dra. María Eva Mingot Castellano <i>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla.</i>	
Bibliografía .....	28
<b>Von Willebrand adquirido: un reto diagnóstico y terapéutico</b> .....	29
Dra. María Elsa López Ansoar <i>Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra.</i>	
Bibliografía .....	58

---

## Introducción

### “HEMOFILIA ADQUIRIDA Y SINDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO”

Dr. Pascual Marco Vera<sup>1</sup>.

Antes de pasar a comentar los temas que los ponentes van a desarrollar, quiero expresar mi agradecimiento a la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia, por confiar en mi como moderador de este seminario.

La primera presentación estará a cargo de la Dra. Eva Mingot Castellano, del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Su ponencia versará sobre la hemofilia A adquirida, centrándose en lo que puede suponer una urgencia hematológica. Y esta urgencia está definida por dos situaciones: La necesidad de un diagnóstico rápido y a consecuencia la posibilidad de iniciar el tratamiento.

La Hemofilia A Adquirida tiene dos picos de incidencia : Mujeres en edad fértil, en las que la forma habitual de presentación es como una hemorragia post-parto (inmediata o incluso en un margen de 5-7 días post-parto), y en pacientes de más de 65 años, que empiezan con sangrados en forma de equimosis o hematomas, que suelen tener otras patologías (autoinmunes, cardiovasculares, neoplásicas), y que pueden presentarse como hemorragias agudas del tracto digestivo, sistema nervioso central, e incluso un síndrome compartimental que comprimen los vasos venosos o arteriales y nervios periféricos, por gruesos hematomas en los miembros, que pueden requerir una cirugía urgente. En situaciones que además son cada vez más frecuentes, se asocia una mayor gravedad del sangrado debido a la gran cantidad de pacientes, de ese grupo de edad, que toman medicación anticoagulante y que presentan hemorragias graves al potenciarse la anticoagulación con el autoanticuerpo contra el factor VIII. Y quiero incidir en este último punto, ya que en muchos casos el paciente puede estar correctamente anticoagulado y sin embargo el paciente sangra, y las alteraciones de los resultados del laboratorio de hemostasia pueden no ser tomados en cuenta, por considerar que están relacionados con la anticoagulación. Además estos pacientes pluripatológicos, suelen estar a cargo de otras especialidades médicas, y la experiencia de los grupos que han estudiado esta patología concluyen que el diagnóstico se puede retrasar más de 2 semanas, si bien cuando interviene el hematólogo el diagnóstico se hace en 24-48 h. Importancia de valorar el TTPa y la intervención del hematólogo.

1. Profesor Emérito de Medicina. Departamento de Medicina Clínica U. Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). H.G.U Dr. Balmis, Alicante.

La segunda ponencia la presenta la Dra. Maria Elsa López Ansoar del Hospital Alvaro Cunqueiro de Vigo , que disertará sobre el Síndrome de von Willebrand Adquirido(SvWA). Es una patología que por su frecuencia se puede considerar dentro del grupo de enfermedades raras, sin embargo , en la literatura reciente se van describiendo nuevos casos asociados a diversas patologías. Hace 25 años , se publicó una serie internacional de SvWA. En 1998 un grupo japonés profundiza sobre el significado clínico de los inhibidores del Factor von Willebrand (FvW) en pacientes sin Enfermedad de von Willebrand congénita. El SvWA , se asocia a un buen número de enfermedades subyacentes y expresión hemorrágica, que nos pueden indicar la sospecha diagnóstica. Y muchas de esas patologías que se asocian a éste síndrome son motivos de diagnóstico en hematología : gammapatías monoclonales de significado incierto, síndromes mieloproliferativos crónicos , especialmente la trombocitemia esencial, linfomas y también en pacientes controlados por anticoagulación por valvulopatías cardiacas. Recientemente también se recogen nuevos casos en pacientes críticos que precisan dispositivos de asistencia ventricular o sistemas de oxigenación extracorpórea y que desarrollan un síndrome hemorrágico. Sin perder de vista la asociación con angiodisplasias de colon en estos pacientes, cuya fisiopatología se asocia a la acción antiangiogénica del FvW y la falta de actividad de los multímeros de alto peso molecular del FvW. Todas estas circunstancias precisan que sean valorados por hematólogos , para conseguir un diagnóstico de certeza lo mas rápido posible y aplicar el tratamiento adecuado . El diagnóstico en muchas ocasiones es complejo, en algunos casos porque o no se piensa en el SvWA, o porque en los laboratorios de urgencia de la mayoría de los hospitales no disponen de la posibilidad de determinar la actividad del FvW. Y respecto al tratamiento hay un gran abanico de posibilidades, dependiendo de la gravedad del sangrado. Al tratamiento hemostático hay que asociar inmunosupresión y dosis elevadas de inmunoglobulinas.

Por la complejidad de ambas patologías, quiero expresar mi agradecimiento a Eva y Elsa por su esfuerzo en ayudarnos a conocer mejor estas dos enfermedades y el mejor tratamiento para nuestros pacientes. Espero que sean de interés a la audiencia.

"Declaro no tener conflictos de intereses para esta presentación".

# Hemofilia Adquirida, una situación de urgencia en Hematología

**Dra. María Eva Mingot Castellano**

---

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío,  
Instituto de Biomedicina de Sevilla.

### **Hemofilia Adquirida A actualización**

La hemofilia adquirida A (HAA) es un trastorno hemorrágico raro y grave causado por autoanticuerpos que inhiben al factor VIII (FVIII), esencial en la coagulación. A diferencia de la hemofilia congénita, la HAA aparece de forma súbita, mayormente en personas de edad avanzada, y su diagnóstico se dificulta por su presentación clínica inespecífica. La incidencia es de 1 a 1.5 casos por millón de personas al año. Alrededor del 50% de los casos son idiopáticos, mientras que el resto se asocia a enfermedades autoinmunes, neoplasias, embarazo o, en algunos casos raros, a infecciones como COVID-19 o sus vacunas.

Clínicamente, se manifiesta típicamente con hemorragias subcutáneas, musculares y mucosas, a menudo sin antecedentes traumáticos. La hemartrosis es poco común, lo que la distingue de la hemofilia congénita severa. El diagnóstico se sospecha ante un tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) prolongado que no se corrige con una prueba de mezcla, y se confirma con niveles bajos de FVIII y la presencia de inhibidores medidos por el ensayo de Bethesda.

El tratamiento de la HAA tiene dos objetivos fundamentales: controlar las hemorragias y erradicar el inhibidor mediante terapia inmunosupresora (IST). Tradicionalmente, se han utilizado agentes de bypass como rFVIIa o APCC, aunque estos conllevan riesgos trombóticos y no pueden ser fácilmente monitorizados en laboratorio. En contraste, el factor VIII porcino recombinante (pFVIII) ha demostrado eficacia y seguridad, siendo preferido en algunos centros por su menor costo y la posibilidad de monitorizar su efecto con pruebas estándar.

El uso de emicizumab, un anticuerpo biespecífico que imita la función del FVIIIa, ha emergido como una opción valiosa, especialmente en la profilaxis de sangrado. Aunque su aprobación inicial fue para hemofilia congénita, su efectividad en HAA ha sido respaldada por estudios recientes, con resultados prometedores incluso en el tratamiento de sangrado agudo. Emicizumab permite reducir la necesidad de IST agresiva y las re-hospitalizaciones, facilitando un enfoque terapéutico más seguro.

En cuanto a la IST, los corticosteroides han sido la base del tratamiento, pero su uso prolongado se asocia con complicaciones infecciosas graves, especialmente en pacientes mayores. La combinación de esteroides con ciclofosfamida o rituximab se considera el tratamiento de primera línea. Dos estudios aleatorizados recientes compararon rituximab con ciclofosfamida, mostrando eficacia similar, aunque la ciclofosfamida fue superior en pacientes con mal pronóstico (FVIII < 1 IU/dL y título de inhibidor > 20 BU/mL).

El uso temprano de emicizumab tras estabilizar el sangrado con pFVIII, seguido de IST parece ser el mejor abordaje. Este enfoque ha mostrado buena eficacia hemostática, menores efectos adversos y menos hospitalizaciones.

En conclusión, la HAA requiere un enfoque multidisciplinario, diagnóstico temprano y tratamiento individualizado. Emicizumab representa un avance importante, permitiendo un control más seguro y eficaz de esta condición compleja.

## Conflictos de interés

- **Grant/ Research support**

Sanofi, Novartis, Takeda, Amgen, Novonordisk

- **Advisory board**

Boheringer, Novartis, Sanofi, Sobi, Takeda, Grifols, Amgen, Shiomi, Novonordisk

- **Consultant**

Member of director Committee Scientific of SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia), Member of director Committee of Fundación Victoria Eugenia, Member of director Committee of CAT, Member of director Committee of GEPTI, Member of director Committee of REPTT-GEA

- **Speaker bureau**

Boheringer, Novartis, Sanofi, Sobi, Takeda, Grifols, Amgen, Shiomi, Novonordisk

## ¿Cuándo sospecha una Hemofilia adquirida?

- **Sangrado agudo con una gravedad o localización anormal**
- **Cambio agudo en el perfil de sangrado** (pacientes bajo tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario)
- **aPTT prolongado injustificado**
- **Sin antecedentes personales o familiares** de trastorno de la coagulación o hemostasia



Huth-Kühne A, et al. *Haematologica*. 2009;94(4):566-575.

## ¿Qué es una hemofilia adquirida?

- Autoanticuerpos contra cualquier factor de coagulación
- **Más frecuente:** anticuerpos contra el FVIII
- **Incidencia:** 1-6 × 10<sup>6</sup> habitantes
- **Sangrado severo al diagnóstico:** 51-89%
- **Mortalidad:** 7-38%



Koehl P, et al. J Thromb Haemost. 2012;10(4):622-631; Tiede A, et al. Blood. 2015; 125:1091-109; Mingot-Castellano ME, et al. Blood Adv 2021;5: 3821-3829; Schep SJ, et al. Am J Hematol 2021; 96:51-59; Borg JY, et al. Haemophilia. 2013;19:564-70. Sun B, et al. Br J Haematol. 2019;187(5):653-665; Collins PW, et al. Blood. 2007; 109(5): 1870-7.

## Perfil del sangrado de la Hemofilia adquirida

Sangrado al diagnóstico	135/149 (90.6)
Mucocutaneo	91/132 (68.9)
Muscular	41/132 (31.1)
Urinario	22/132 (16.7)
Digestivo	16/132 (12.1)
Retroperitoneal	13/132 (9.8)
Torácico	13/132 (9.8)
Otros	14/132 (10.6)
Necesidad de tratamiento hemostático	67/95 (70.5)
rFVIIa	38/63 (60.3)
aPCC	13/63 (20.6)
Ambos	12/63 (19.0)

**Localización más frecuente:**

**Mucocutanea 25-74%**

**Muscular: 30-50%**

**Necesidad de Tto hemostático**

**44-79%**

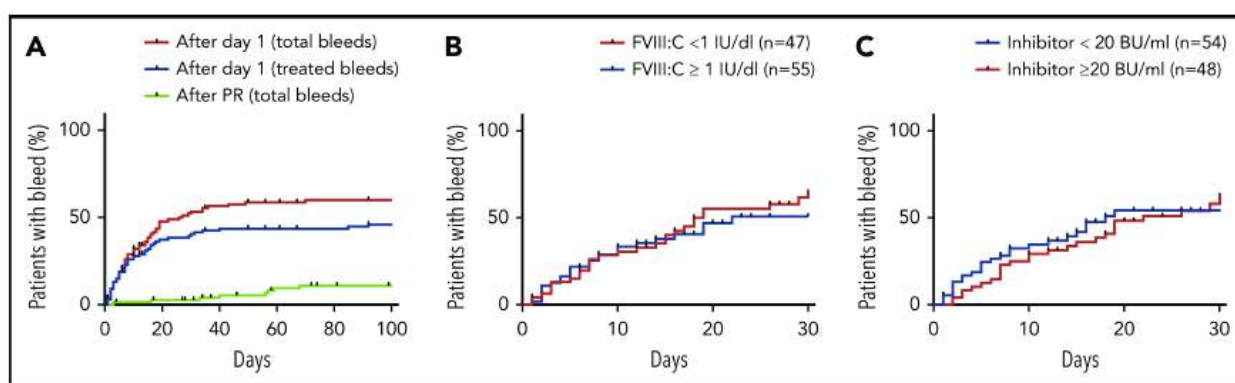
**Sangrado grave**

**59-89%**

Koehl P, et al. J Thromb Haemost. 2012;10(4):622-631; Tiede A, et al. Blood. 2015; 125:1091-109; Mingot-Castellano ME, et al. Blood Adv 2021;5: 3821-3829; Schep SJ, et al. Am J Hematol 2021; 96:51-59; Borg JY, et al. Haemophilia. 2013;19:564-70. Sun B, et al. Br J Haematol. 2019;187(5):653-665; Collins PW, et al. Blood. 2007; 109(5): 1870-7.

## No correlación entre FVIII, título inhibidor, Gravedad sangrado

- No hay correlación entre el FVIII residual, el título del inhibidor y la gravedad de los sangrados.
- Alto riesgo de sangrado hasta que el FVIII sea superior al 50% y no haya inhibidor.



Holstein K, et al. Blood 2020 Jul 16; 136(3): 279-287.

## El retraso en el diagnóstico impacta en la necesidad de Tto hemostático

El retraso en el tratamiento es frecuente<sup>1</sup>

**89%** of patients: Bleeding as trigger for diagnosis

Time from bleeding event to definite diagnosis, % (n)

>6 months	1.3 (6)
1-6 months	9.8 (46)
1 week to 1 month	22.4 (105)
1 week	26.1 (122)
0 (-1 to 1 day)	37.2 (174)

Tiempo al diagnóstico desde el primer sangrado<sup>b,2</sup>

Variables	<1 month	>1 month	P-value
Days to resolve bleedings <sup>c</sup>	20 (20)	49 (52)	0.05
Days of hemostatic treatment	7.6 (5.7)	23.8 (13)	0.003
Total dosage of rFVIIa (mg)	62 (53)	190 (166)	0.02
Total dosage of aPCC (UI)	38,000 (2800)	60,000 (73,539)	NS
Total dosage of rFVIII (UI)	29,000 (26,000)	31,000 (16,750)	NS
Remission <sup>d</sup> (n,%)	15 (88)	10 (90.9)	NS
Recurrence (n,%)	3 (17.6)	3 (27.3)	NS

### Causas del retraso en el diagnóstico<sup>3</sup>

Tratamiento anticoagulante

Tratamiento antiagregante

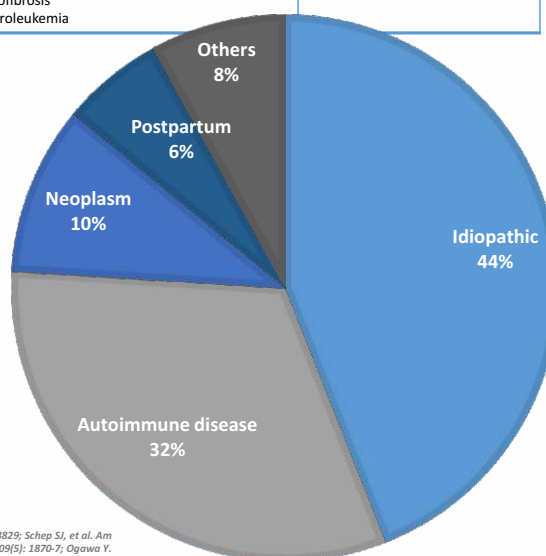
Desconocimiento de la entidad clínica

<sup>1</sup> Data from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2); <sup>2</sup> Quantitative variables are expressed as means (standard deviation); <sup>3</sup> Interval of days between first and last bleeding episode along disease (including relapses); <sup>4</sup> Quantitative variables are expressed as means (standard deviation); <sup>5</sup> Partial (FVIII > 50% and inhibitor negative under immunosuppressive treatment) or complete (FVIII > 50% and inhibitor negative without immunosuppressant); aPCC, activated prothrombin complex concentrate; rFVIII, recombinant factor VIII; NS, not significant; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

1. Knoebli, et al. J Thromb Haemost. 2012;10:622-631; 2. Pardos Gea J, et al. Haemophilia. 2016;24:e163-e166; 3. Mingot Castellano ME, et al. Blood Adv. 2021;5:3821-3829.

## Secundario a otra patología: 50% de los casos

<b>Postpartum/Abort/Pregnancy</b>	<b>Pulmonary diseases</b> • Asma • EPOC	<b>Hematologic diseases</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic lymphatic leukemia</li> <li>• Non-Hodgkin's lymphoma</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Waldenstrom's disease</li> <li>• Myelodysplastic syndrome</li> <li>• Myelofibrosis</li> <li>• Erythroleukemia</li> </ul>	<b>Solid Tumors</b> Prostate ,Lung, Colon, Pancreas, Stomach, Bile duct,Head Neck, Cervix , Melanoma, Kidney
<b>Autoimmune Diseases</b> • Systemic lupus erythematosus • Multiple sclerosis • Rheumatoid arthritis • Temporal arteritis • Sjogren's syndrome • Autoimmune hemolytic anemia • Good Pasture Syndrome • Myasthenia gravis • Graves disease • Autoimmune hypothyroidism • Inflammatory bowel disease • ITP	<b>Diabetes</b>		
<b>Drugs</b> Penicillins and derivatives sulfonamides and quinolones griseofulmin Phenytoin Chloramphenicol methylodopa Levodopa alpha interferon pegylated interferon Fludarabine BCG vaccine Clopidogrel Antidepressants (Thioxanthines, Flupenthixol, Fluphenazine) hydralazine acetaminophen	<b>Dermatologic diseases</b> • Psoriasis • Pemphigus		
	<b>Infectious disease:</b> HIV, HVB, HVC, SARS-CoV-2		

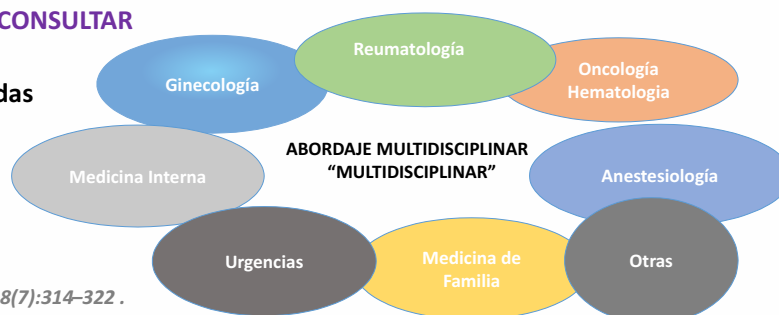


Koehl P, et al. J Thromb Haemost. 2012;10(4):622-631; Tiede A, et al. Blood. 2015; 125:1091-109; Mingot-Castellano ME, et al. Blood Adv 2021;5: 3821-3829; Schep SJ, et al. Am J Hematol 2021; 96:51-59; Borg JY, et al. Haemophilia. 2013;19:564-70. Sun B, et al. Br J Haematol. 2019;187(5):653-665; Collins PW, et al. Blood. 2007; 109(5): 1870-7; Ogawa Y. Int J Hematol. 2022 Nov 4. doi: 10.1007/s12185-022-03467-w, Konstantinov K, et al. Haemophilia. 2022 Nov 11. doi: 10.1111/hae.14692. Epub ahead of print.

## Sin sospecha, no hay diagnóstico

Si otros compañeros no la sospechan, el retraso en llegar a Hematología está garantizado

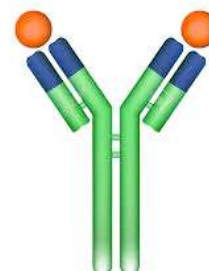
- TP, aPTT injustificados o niveles bajos de fibrinógeno, **CONSULTAR**
- Hematomas extensos no traumáticos, **CONSULTAR**
- Cambios en el perfil de sangrado de un paciente anticoagulado o antiagregado, **CONSULTAR**
- Sangrado en localizaciones inusuales, **CONSULTAR**
- Sangrado que no responde a las medidas habituales, **CONSULTAR**



Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322 .

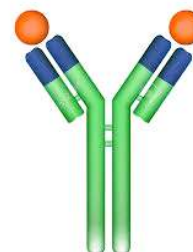
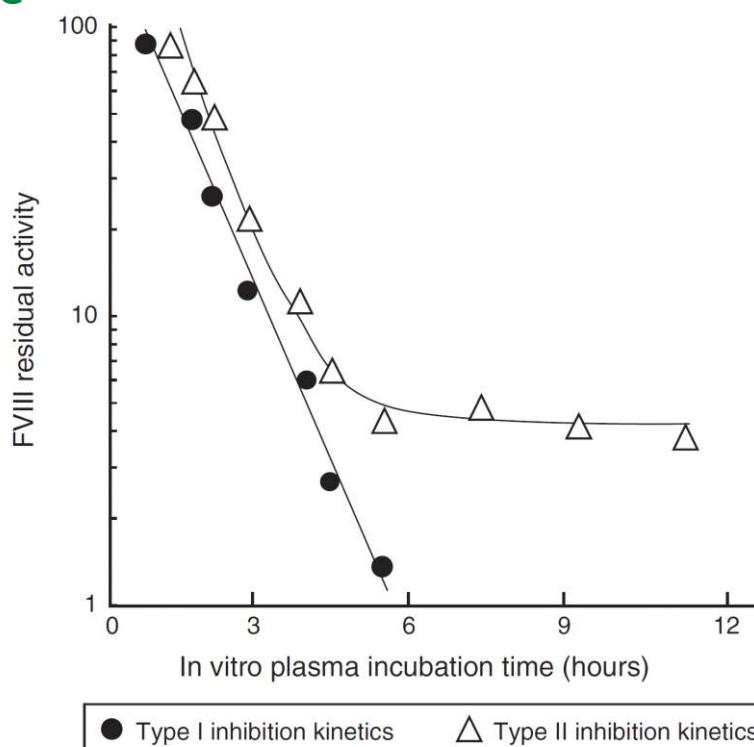
## ¿Cómo son los inhibidores de la Hemofilia adquirida?

- Inmunoglobulinas policlonales del **subtipo IgG**.
- Las más frecuentes: **IgG1 e IgG4**.
- Pueden dirigirse contra cualquier dominio del **FVIII**: Dominio A2 (IgG1), Dominio C2 (IgG4).
- También se han descrito **IgM e IgA** en la hemofilia adquirida.
- Pueden presentar cinéticas de tipo I o **tipo II (¿vW?)**.
- Pueden **bloquear la función o acelerar el aclaramiento**.



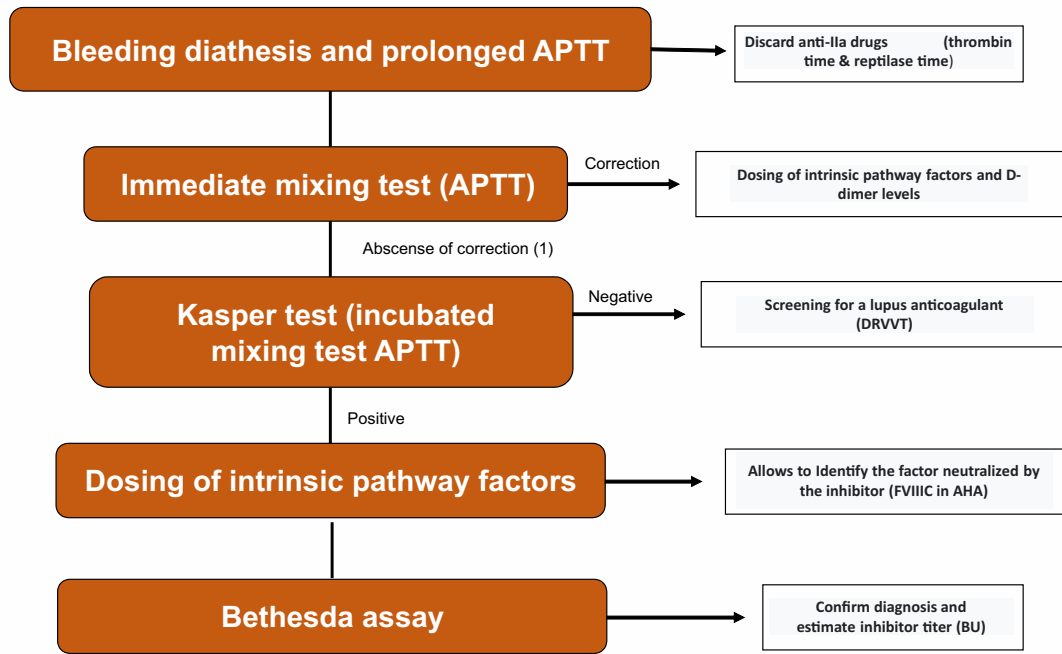
*Lavigne-Lissalde G et al. Clin Rev Allerg Immunol. 2009;37:67-79*

## ¿Cómo son los inhibidores de la Hemofilia adquirida?



*Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322.*

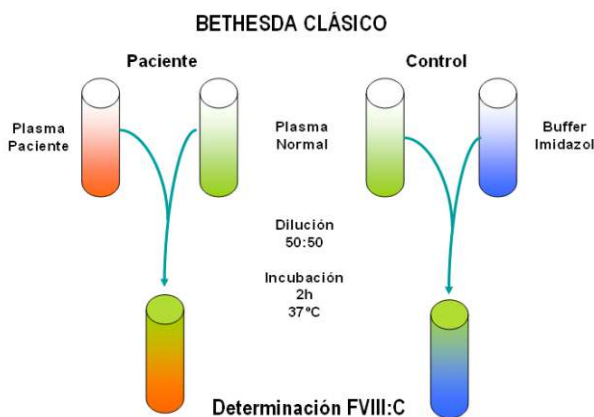
## ¿Cómo se diagnóstica en el laboratorio?



BU: Bethesda Units. DRVVT: Diluted Russell viper venom test. (1) Abscense of correction is defined as a test time 8 seconds longer than the control time.

Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322.

## ¿Cómo se diagnóstica en el laboratorio?

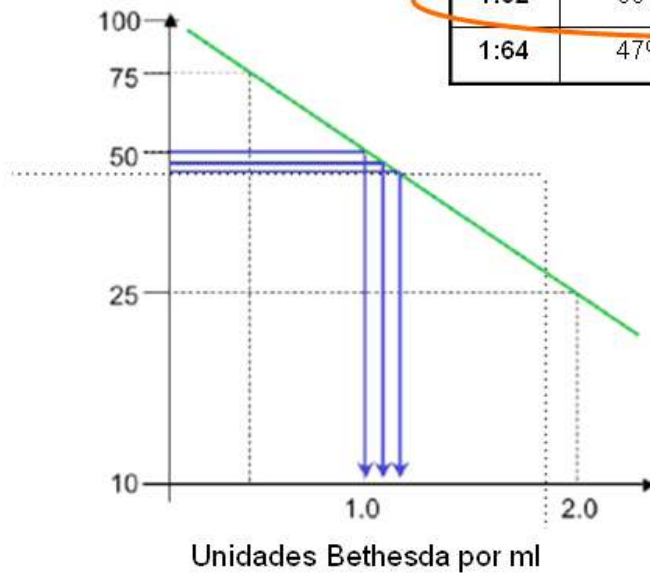


Título de Inhibidor	78UB	(n: <0.6UB)		
TTPa	58"	(n: 22-35")		
FVIII:C	1%	(n: 60-150%)		
Diluciones	FVIII:C	FIX	FXI	FXII
1:1	1	59	60	68
1:4	1	88	72	79
1:16	1	120	105	103
1:32	0			

Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322.

## ¿Cómo se diagnóstica en el laboratorio?

FVIII Residual



Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322.

## ¿Cómo se diagnóstica en el laboratorio? Anticoagulante lúpico

Age/Sex	Clinical Presentation	Associated Conditions	LA	aCL IgG/IgM	aB2GPI	FVIII, IU		FVIII Inhibitor	
						Clotting	Chromogenic	Clotting (BU)	ELISA
37/F	DVT → hematoma	Postpartum	DRVVT + PL	ND	ND	2	ND	35	ND
64/F	DVT → hematoma		DRVVT + PL	ND	ND	<1	ND	64	ND
64/F	Multiple DVT + PE	NHL	Staclot LA/PNP	33	ND	12	ND	9	ND
38/F	DVT + ecchymoses	Postpartum	(known LA)						
62/F	DVT → PE	CLL	KCT + inosithin	ND	ND	<1	ND	16	ND
29/F	Ischemic stroke	IDDM	DRVVT + PL	80/6000	ND	0	ND	48	ND
60/F	Ecchymosis	SLE/RA	DRVVT + PL	22/12	ND	IX 28	ND	ND	ND
59/M	Hematoma		DRVVT (HP)	ND	ND	<1	ND	1	ND
30/M	Hematoma	MG	DRVVT + PL	-ve	-ve	<1	ND	70.4	ND
68/M	Hematoma		DRVVT + PL	ND	ND	20.5	ND	52	ND
60/F	Hematomas		KCT + inosithin	ND	ND	<1	ND	320	ND
92/F	Ecchymoses	Pemphigoid	KCT + inosithin	ND	ND	<1	ND	80	ND
70/M	Bleed postliver biopsy	RA	Staclot LA/PNP	ND	ND	2	ND	32	ND
63/F	Bleeding mouth	EBV	DRVVT	ND	ND	<1	ND	500	ND
30/F	Hematoma	Postabortion	KCT	-ve	-ve	6	ND	123	+ve
			Staclot LA/PNP	ND	ND	ND	ND	56	ND

Abbreviations: LA, lupus anticoagulant; inh, inhibitor; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; CLL, chronic lymphoid leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; MG, monoclonal gammopathy; FEIBA, factor VIII by-passing activity; PF, plasmapheresis; CRY, cryoprecipitate; CYC, cyclophosphamide; PDN, prednisolone; V, vincristine; RTX, rituximab; EBV, Epstein Barr virus reactivation; IA, immunoadsorption; IVIG, intravenous immunoglobulins; ND, not done; C, cleared; NC, not cleared; IMP, improved; rVII, recombinant factor VII; PL, phospholipid; M, male; F, female.

### ANTICOAGULANTE LÚPICO (AL)

- No usar técnicas basadas de en el TPTa
- DRVVT puede afectarse por descenso FVIII
- Textarina/ecarina debería ser utilizado.

### FVIII

- Usar test cromogénicos
- Usar ELISA si fuera posible para detectar inhibidor

Ames P, et al. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2015;21(2) 149-154

## Cuidados en el laboratorio en caso de usar en la hemostasia Emicizumab o FVIII recombinante porcino (rpFVIII)

### rpFVIII

- Métodos basados en aPTT de una etapa
- Las técnicas cromogénicas subestiman el rpFVIII.
- La evaluación de inhibidores de rpFVIII con reactividad cruzada debe realizarse en el diagnóstico de HA o antes del tratamiento con rpFVIII.
- La recuperación de rpFVIII debe medirse de dos a tres veces por semana (anticuerpos neutralizantes).

**EMICIZUMAB:** Los reactivos bovinos que contienen ensayos cromogénicos solo deben utilizarse para monitorizar el rpFVIII en pacientes tratados con emicizumab.

*Bowyer A et al. Haemophilia. 2022 May;28(3):515-519.*

## ¿Pruebas complementarias en el diagnóstico?

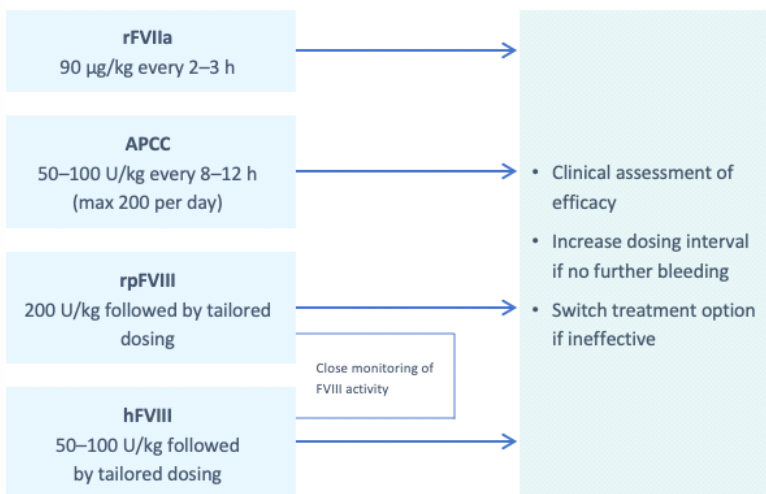
Goals of AHA treatment	Recommended studies
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treat bleeding symptoms considering cardiovascular risk</li> <li>• Treat underlying condition as soon as possible</li> <li>• Individualize immunosuppressive treatment to prevent adverse events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervical and thoraco-abdominal CT</li> <li>• Blood count</li> <li>• Ferric metabolism and maturational factors</li> <li>• Peripheral blood smear</li> <li>• Biochemistry: basic, hepatic, renal and lipid profile</li> <li>• Lactate dehydrogenase (LDH)</li> <li>• Proteinogram</li> <li>• Viral serology (herpes-virus, HIV, hepatotropic viruses)</li> <li>• Thyroid tests</li> <li>• Antinuclear antibodies and anti-DNA.</li> <li>• Rheumatoid Factor, RPC</li> </ul>

CT, computed tomography; DNA, deoxyribonucleic acid; HIV, human immunodeficiency virus; RPC, reactive protein C, TP, trough/peak ratio.

*Mingot Castellano ME, et al. Med Clin (Barc) 2017;148(7):314-322 .*

## Tratamiento hemostático: el justo en dosis y tiempo

Equilibrio entre gravedad de Sagrado/ Riesgo vascular



### Tratar en caso de:

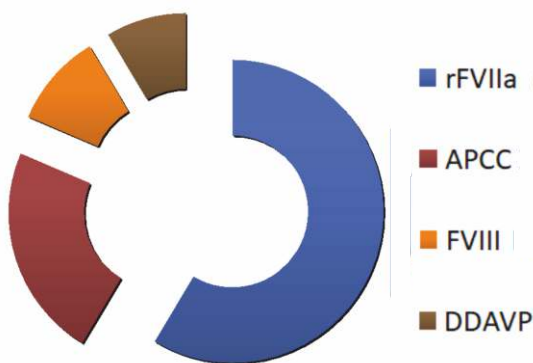
- Sangrado severo
- Sangrado con disminución del nivel de hemoglobina
- Cirugía o procedimientos invasivos

### ¿Qué agente utilizar?

- Riesgo cardiovascular
- Disponibilidad
- Respuesta previa del paciente
- Experiencia del especialista

Tiede A, et al. *Haematologica* 2020;105(7):1791–1801.

## EACH2 registry: Tratamiento hemostático



	Bypassing agents (rFVIIa, APCC)	FVIII elevation (FVIII, DDAVP)	P
N	254	69	
Bleeding not resolved*	21 (8.3%)	20 (29.0%)	<0.0001
Bleeding resolved*	233 (91.7%)	49 (71.0%)	

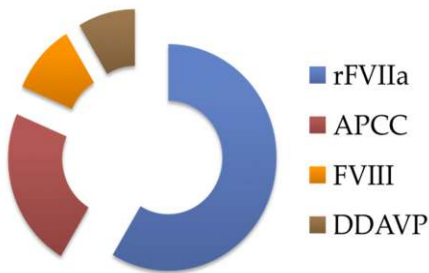
\*according to treating physician

**Agentes Baipás más efectivos que FVIII**

**93% vs 68%**

Baudo et al. *Blood* 2012;120:39-46

# EACH2 registry: Tratamiento hemostático



Eventos tromboembólicos 2,7%



13/482 Sangrados (2/144 no tratamiento hemostático, 11/307 tratamiento hemostático)

- 7 infartos de miocardio (6 relacionados con fármacos hemostáticos).
- 1 accidente cerebrovascular (ictus) (1 relacionado con fármacos hemostáticos).
- 5 eventos de tromboembolismo venoso (4 relacionados con fármacos hemostáticos).

FVIII / DDAVP 0

APCC 3

rFVIIa 5

Baudo et al. Blood 2012;120:39-46

## ¿Cómo abordar hemorragias moderadas?

<p>Indicators of treatment effectiveness</p> <p><b>1.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No fresh bleeding</li> <li>• No further requirement for transfusion</li> </ul> <p>97%</p>	<p>Indicators of worsening condition</p> <p><b>2.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extension of symptomatic subcutaneous bleed</li> <li>• Haemoglobin ↓</li> <li>• Requirement for transfusion</li> </ul> <p>100%</p>	<p>Optimal assessment interval for achievement of haemostasis</p> <p><b>3.</b></p> <p>Every 12-24 hours</p> <p>97%</p>	<p>Complete response is cessation of bleeding from the site, with no evidence of recurrent bleeding</p> <p><b>4.</b></p> <p>2 days after treatment withdrawal</p> <p>94%</p>	<p>Different/ more intensive treatment should be considered, if initial treatment fails</p> <p><b>5.</b></p> <p>Every 24 hours</p> <p>88%</p>
--	---	--	--	---

Tiede A, et al. Haemophilia 2019; 25(6):969-978.

## ¿Cómo abordar hemorragias graves?



↑ increase; ↓ decrease; — stable

TiedeA, et al. Haemophilia 2019; 25(6):969-978.

## Tratamiento inmunosupresor, erradicar el inhibidor

	2009 Recommendation	2010 GTH Protocol	2020 Recommendation	
1 <sup>st</sup> line; Steroids with or without CTX for 4–6 weeks	1	Steroids alone for 3 weeks	FVIII ≥1% and ≤20 BU/mL	
	2			FVIII <1% or >20 BU/mL
	3			
	4			
	5			
	6	Steroids + CTX for 3 weeks	Add CTX or Rituximab if not responding	Add CTX or Rituximab (whichever was not used as 1st line) if not responding
7	Steroids + 4x Rituximab			
8		Add CTX or Rituximab if not responding		
9				
10				

• BU, Bethesda units; CTX, cyclophosphamide.

TiedeA, et al. Haematologica 2020;105(7):1794-1801

## ¿Qué Podemos esperar del tratamiento inmunosupresor?

Study	Steroids		Steroids Cyclophosphamide		Protocols with rituximab		General Data			
	Response	Relapse	Response	Relapse	Response	Relapse	Response	Time to response	Relapse	Time to relapse
EACH2 <sup>1</sup>	58%	19%	77%	14%	61%	4%	65%	5 <sup>?</sup> weeks	11%	138 days
French <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	61%	20 <sup>?</sup> weeks	0% (follow up 12 moths)	NA
German <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	61%	14 <sup>?</sup> weeks	No Data	NA
Chinese <sup>4</sup>	62%	22%	88%	7%	91%	5%	68%	7-10 <sup>?</sup> weeks	9.4% (follow up 7 months)	NA
Spanish <sup>5</sup>	68%	27%	89%	3,7%	88%	3.4%	84%	5-7* weeks	7,1% (follow up 13 months)	NA

NA: not available

\* No difference in time to response; ? steroids+cyclophosphamide quicker o; ? No information

1. Collins et al. Blood. 2012;120(1):47-55
2. Borg et al. Haemophilia. 2013 ;19(4):564-70
3. Tiede et al. Blood. 2015;125(7):1091-1097
4. Sun et al. Br J Haematol. 2019;187(5):653-665
5. Mingot Castellano et al. Blood Adv. 2021;5(19):3821-3829

## Factor pronóstico: Respuesta y supervivencia global

### Mál pronóstico para Remisión:

- Inhibidor > 20BU<sup>1,2</sup>
- Esteroides en monoterapia <sup>2,3,4</sup>
- Tipo de inmunoglobulina: IgA<sup>1</sup>, IgM<sup>5</sup>
- Autoanticuerpos dirigidos a cadena ligera el FVIII<sup>6</sup>
- ECOG > 2<sup>1</sup>
- FVIII < 1%<sup>1</sup>

### Mal pronóstico para supervivencia:

- Edad <sup>2,7,8</sup>
- Neoplasia de base<sup>1,7</sup>
- No alcanzar remision<sup>7,9</sup>
- Inhibidor > 20BU<sup>1</sup>
- Tipo de inmunoglobulina: IgA<sup>1</sup>
- ECOG > 2<sup>1</sup>

1. Tiede et al. Blood 2016;127(19):2289-97

2. Mingot Castellano et al. Blood Adv. 2021;5(19):3821-3829

3. Lindahl R, et al. Br J Haematol. 2022 Dec 21. doi: 10.1111/bjh.18611

4. Collins et al. Blood. 2012;120(1):47-55

5. Bonnefoy A et al. J Thromb Haemost. 2021;19(12):2947-2956.

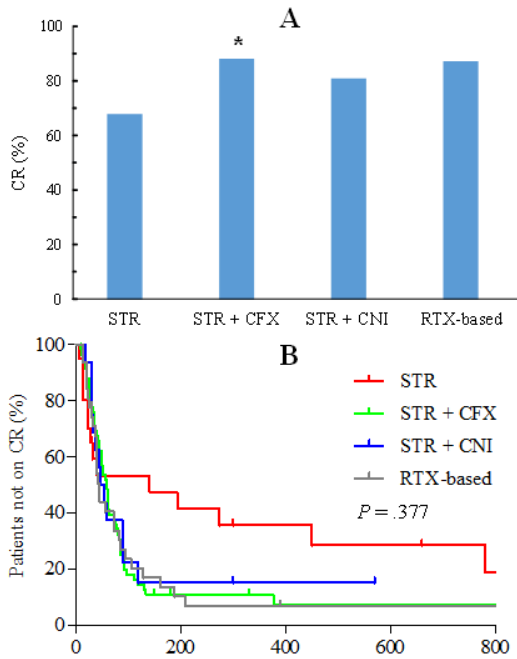
6. Mingot-Castellano ME, et al. BloodCoagul Fibrinolysis. 2019 Apr;30(3):127-132

7. Delgado et al. British Journal of Haematology. 2003;121:21-35

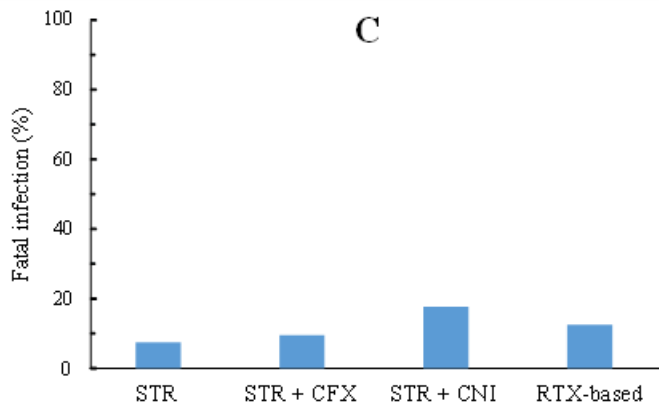
8. Godaert et al. Semin in Hematol. 2018;55:197-201.

9. Knoebl P, et al. J Thromb Haemost. 2012;10: 622-631

## Individualización del Tto inmunosupresor: Mortalidad



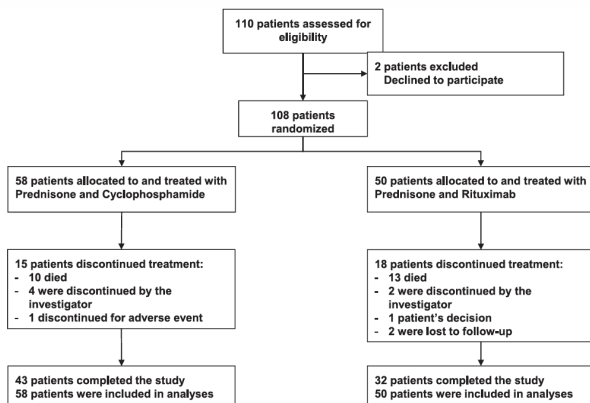
Variable	Infection-caused exitus		P
	Yes (N = 15)	No (N = 136)	
Immunosuppressive treatment			
Steroids, n/N (%)	2/15 (13.3)	25/132 (18.9)	.739
Steroids + CFX, n/N (%)	6/15 (40.0)	59/132 (44.7)	.790
Steroids + CNI, n/N (%)	3/15 (20.0)	14/132 (10.6)	.384
Rituximab-based regimens, n/N (%)	4/15 (26.7)	29/132 (22.0)	.745
No eradication treatment, n/N (%)	0/15 (0)	5/132 (3.8)	1.000



Mingot-Castellano ME, et al. Blood Adv 2021;5: 3821-3829

## Más información sobre Rituximab

La ciclofosfamida y el rituximab similar eficacia y seguridad Como tratamiento de primera línea, la ciclofosfamida parece preferible, especialmente en pacientes con mal pronóstico (oral y es menos costosa)

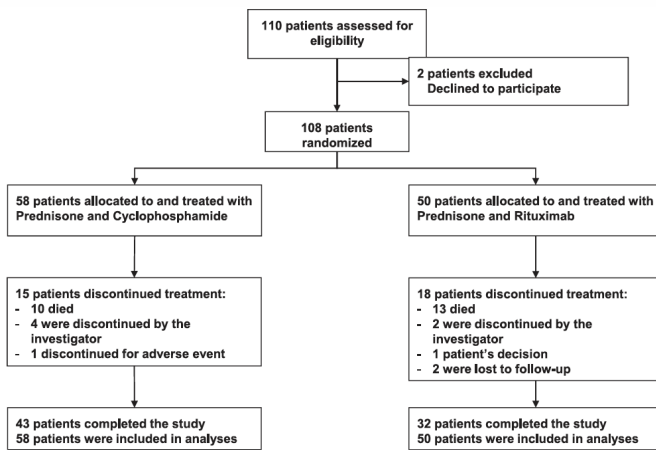


	Prednisone + Cyclophosphamide	Prednisone + Rituximab	P	Odds ratio [95% CI]*
<b>Complete remission</b>				
All patients — n (%)	N = 58	N = 50		
Week 6	31 (53.5)	32 (64.0)	0.570*	1.26 [0.57; 2.78]
Month 3	41 (70.7)	34 (68.0)		
Month 6	41 (70.7)	35 (70.0)		
Month 12	38 (65.5)	31 (62.0)		
Month 18	39 (67.2)	31 (62.0)		
Patients with poor prognosis i. e., titer > 20 BU/mL and FVIII < 1 IU/dL — n (%)				
Month 3	21 (75.0)	13 (52.0)	0.0204*	3.97 [1.20; 13.14]
Month 6	21 (75.0)	14 (56.0)		
Month 12	20 (71.4)	12 (48.0)		
Month 18	22 (78.6)	12 (48.0)		
Time to 1st complete remission — days				
Median (Q1; Q3)	46 (43; 59)	48 (45; 52)		

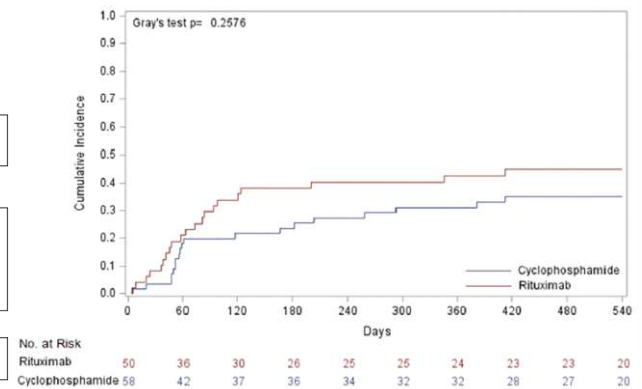
Levesque H, et al. Thromb Res. 2024;237:79-87.

# Más información sobre Rituximab

Brazo ciclofosfamida o brazo rituximab, infección relacionada con duración de esteroides.



B – First infection or death due to infection or treatment



Levesque H, et al. Thromb Res. 2024;237:79-87.

## Otros esquemas de inmunosupresión

### CyDRI:

- Mínimo un ciclo, no repetir antes de 43 días
- Ciclofosfamida 1000 mg i.v. días 1 y 22
- Dexametasona 40 mg i.v. o oral días 1, 8, 15 y 22
- Rituximab 100 mg días 1, 8, 15 y 22
- Profilaxis con aciclovir durante 6 meses

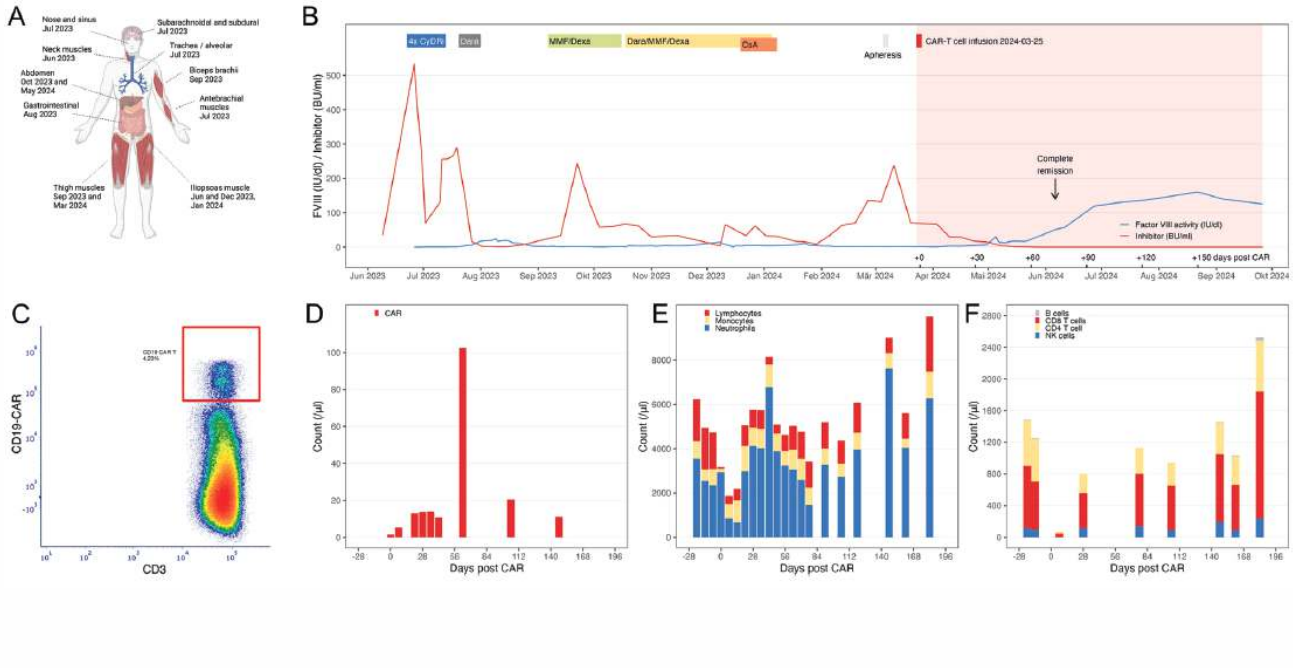
### Resultados:

- 96.7% de remisión completa:
- Mejor respuesta si el inhibidor es < 20 UB
- Sin correlación con ECOG, FVIII o comorbilidades
- Tiempo medio hasta la remisión: 77 días (IQR: 31-115 días)
- 5 infecciones graves
- 6.2% de recaídas, mayor si hay más comorbilidades
- Supervivencia: 6%
- 3/32 muertes (2 por infecciones, 1 por comorbilidad cardíaca)

Simon B et al. Blood. 2022 Aug 5;blood.2022016873

Characteristic	Value
<b>All patients</b>	<b>32</b>
Male (%)	14 (43.7)
Female (%)	18 (56.3)
<b>Age, range</b>	<b>53-87</b>
Mean (SD)	74.1 (9.1)
Median (IQR)	77 (65.8 – 80.3)
>80 (%)	9 (28.1)
>85 (%)	4 (12.5)
<b>Comorbidity and underlying conditions</b>	
Comorbidity index, mean (SD)	1.6 (1.4)
ECOG PS, mean (SD)	2.1 (0.9)
4	3
3	6
2	13
1	10
<b>Underlying illnesses*</b>	
None (idiopathic); (%)	19 (59.4)
Autoimmune (%)	8 (25)
Bullous pemphigoid	2
Graves hyperthyroidism	2
Hashimoto hypothyroidism	2
RA	2
SLE	1
Neoplastic	7 (21.9)
<b>Common comorbid conditions (%)*</b>	
Hypertension	18 (56.3)
Cardiovascular dz.	10 (31.3)
T2DM	6 (18.8)
COPD	6 (18.8)
<b>AHA initial severity</b>	
Initial FVIII (IU/dl), mean (SD)	3 (4.4)
Median (IQR)	1 (0 - 17)
Initial inhibitor (BU), mean (SD)	177.9 (552.2)
Median (IQR)	17 (5.7 – 112.5)
>20 BU (%)	14 (43.8)
>100 BU (%)	10 (31.3)
>1000 BU (%)	1 (3.1)
<b>Number of CyDRI cycles needed for CR</b>	
All patients, mean (SD)	1.66 (1.52)
All patients, median (IQR)	1 (1-2)
1 cycle only	22
2 cycles	5
3 cycles	4
9 cycles	1

# Otros esquemas de inmunosupresión: CART



Schultze-Florey CR, et al. *Leukemia*. 2025 Apr;39(4):980-982.

# Mortalidad e individualización del TTo

Study	Dead Patients/Total Patients Percentage of death	Infections	Bleeds	Underlying disease	Cardiac or Thrombosis
Collis et al <sup>113</sup>	89/287 31%	12.4%	3.3%	11.2%	-
Borg et al <sup>7</sup>	27/82 33%	37%	11%	-	15%
Tiede et al <sup>4</sup>	34/102 33%	47%	9%	9%	18%
Sun et al <sup>8</sup>	11/165 6.7%	27%	55%	18%	-
Mingot-Castellano et al <sup>5</sup>	36/151 23.8%	41.7%	13.9%	14%	0%
Schep et al. <sup>6</sup>	52/136 38%	19.2%	7.7%	13.5%	9.6%

Principal causa de muerte:

- Europa: Infecciones
- China: Sangrados

Diferencias en el tratamiento hemostático?

Diferencias en tratamiento inmunosupresor?

Tiede A, et al. *Blood*. 2015; 125:1091-109; Mingot-Castellano ME, et al. *Blood Adv* 2021;5: 3821-3829; Schep SJ, et al. *Am J Hematol* 2021; 96:51-59; Borg JV, et al. *Haemophilia*. 2013;19:564-70. Sun B, et al. *Br J Haematol*. 2019;187(5):653-665; Collins PW, et al. *Blood*. 2007; 109(5): 1870-7.

## Tratamiento: Prevención Infecciones

Gérmén	Riesgo de Infección	Estrategia de Prevención
Pneumocistis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prednisona = 30 mg día =4 semanas</li> <li>2. Prednisona 15 mg a 30 mg día =8 semanas</li> <li>3. Combinación de prednisona 15 mg a 30 mg y ciclosporina</li> <li>4. Prednisona = 10 mg día y 2 o más de las siguientes condiciones:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 65 años</li> <li>- Enfermedad pulmonar</li> <li>- Asociación a otro inmunosupresor</li> </ul> </li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP/SMX, 80 mg TMP y 400 mg SMX diario o dosis doble 3 veces en semana.</li> <li>• Suspender al suspender esteroides.</li> <li>• Si intolerancia a TMP/SMX usar dapsona o pentamidina nebulizada una vez al mes.</li> <li>• Si condición (4) suspender cuando los esteroides sean =5 mg al día.</li> </ul>
Herpes virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años</li> <li>• Prednisona 7.5 mg a 10 mg diaria</li> <li>• Historia de infección previa</li> </ul>	<p>Profilaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo si infecciones de repetición.</li> <li>• Aciclovir 400 mg al día.</li> </ul> <p>Inmunización</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menores de 50 años: No se está indicada.</li> <li>• Mayores de 50 años: Indicado preferiblemente 4 semanas antes de iniciar tratamiento.</li> </ul>

Malpica et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020(1):319-327; Hill et al. Br J Haematol. 2017;176:395-411; Jaggär et al. Blood Rev. 2020;41:100648;

## Tratamiento: Prevención Infecciones

Patógeno	Factor de riesgo para la infección	Intervención
Tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona &lt; 15 mg diaria HR 2.8</li> <li>• Prednisona &gt; 15 mg diaria HR 7.7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hacer test si prednisona &gt;10 mg si &gt; 4 semanas</li> <li>• Si positivo remitir a Servicio infeccioso</li> </ul>
Reactivación VHB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona &gt;20 mg diaria &gt;4 semanas</li> <li>• Prednisona 10-20mg =8 semanas</li> </ul>	<p><b>Cribado VHB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti VHBc y VHBAG positivo: Riesgo reactivación &gt;10%</li> <li>• AntiVHBC positivo y VHBAG negativo riesgo de reactivación 1-10%</li> </ul> <p><b>Actitud:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo: monitorizar VHB DNA, profilaxis si se positiviza.</li> <li>• Riesgo intermedio-alto: Entecavir o tenofovir</li> </ul>

Malpica et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020(1):319-327; Hill et al. Br J Haematol. 2017;176:395-411; Jaggär et al. Blood Rev. 2020;41:100648;

## Tratamiento: Prevención Osteoporosis

Incidencia/prevalencia no conocida, 30-50% fracturas, <14% reciben tratamiento preventivo

- **En mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años:**
  - Vayan a recibir o estén recibiendo >5 mg/día durante > 3 meses
  - DMO (medida por DXA) con puntuación T <-1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo >2,5 mg/día durante >3 meses
- **En mujeres premenopáusicas o varones < 50 años:**
  - Fracturas previas por fragilidad
  - Dosis de esteroides elevadas.
  - En pacientes con DMO (medida por DXA) < -1,5 que vayan a recibir o hayan recibido >5 mg/día > 3 meses

### Prevención:

#### Vitamina D y Calcio

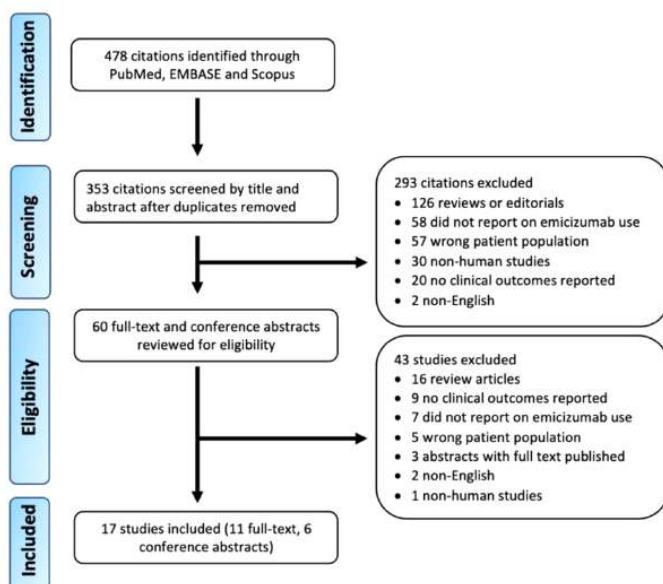
- Niveles séricos de vitamina D: > 20 ng/ml
- Dosis vitamina D 800-1.000 UI/d
- Calcio, 1.000-1.200 mg/d

### Tratamiento:

#### Bifosfonatos hasta finalizar esteroides

Gómez Macías et al. Rev Clin Esp. 2015;215(9):515-526; Malpica et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020(1):319-327; Hill et al. Br J Haematol. 2017;176:395-411; Jaggër et al. Blood Rev. 2020;41:100648;

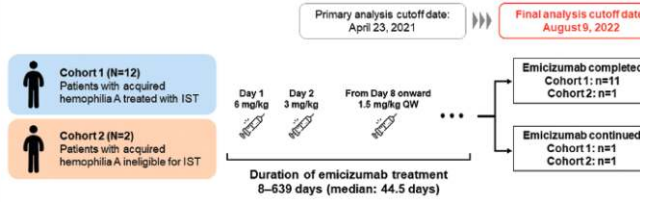
## Emicizumab y Hemofilia adquirida



- 33 pacientes con HA
- Edad media: 74 años (rango 21-93)
- 50% utilizó 3 mg/kg/semana durante 4 semanas
- Tiempo de uso de emicizumab: 20 días a 10 meses
- Razones para el uso de emicizumab:
  - Prevenir el sangrado
  - Permitir el tratamiento antiagregante
- Eficacia superior al 95%

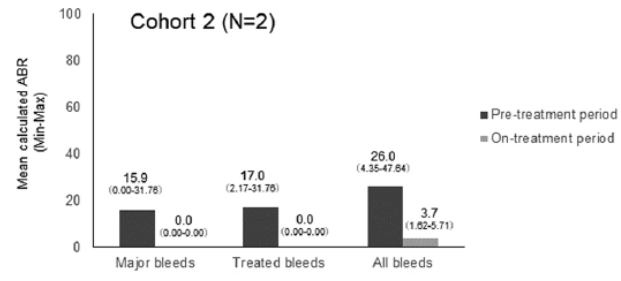
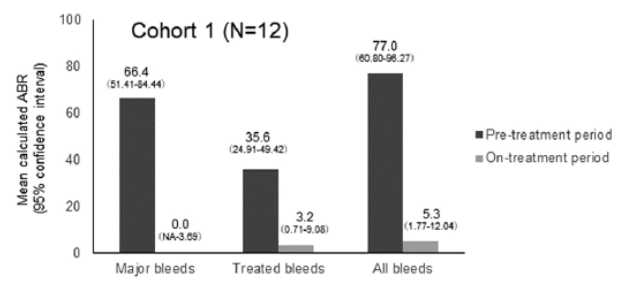
Thomas VM et al. Haemophilia. 2022 Jan;28(1):4-17.

# Emicizumab y Hemofilia adquirida



- No major bleeds were observed during emicizumab treatment for up to 1.75 years
- 23 surgeries/procedures were performed under emicizumab prophylaxis and there were no bleeds related to surgeries/procedures
- 6 patients started first rehabilitation during emicizumab treatment and experienced no rehabilitation-related bleeds
- Although asymptomatic deep vein thrombosis was reported in 1 patient in the primary analysis, no other thrombotic events occurred thereafter including after emicizumab completion

Visual summary. Final analysis results from a first prospective, multicenter, open-label phase III study (AGFHA).



Shima M, et al. *Thromb Haemost.* 2024 Sep 12.

# Emicizumab y Hemofilia adquirida

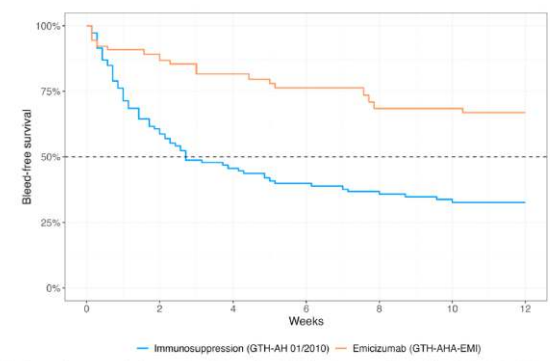
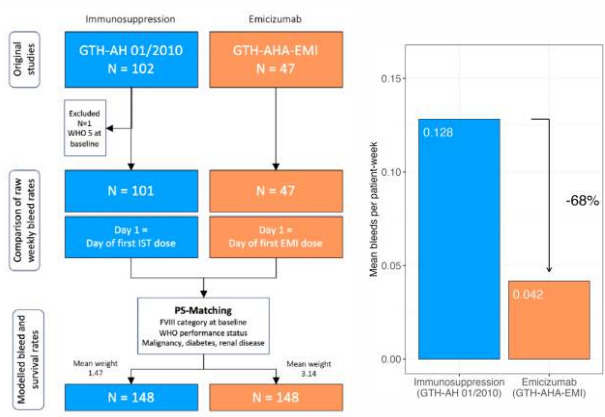
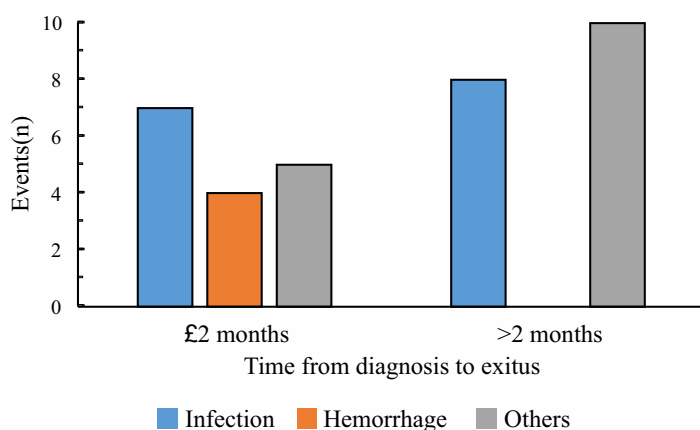


FIGURE 5 Propensity score-matched comparison of time to first clinically relevant new bleed until week 12. Kaplan-Meier curves were drawn using weighted individual patient data. The Cox regression hazard ratio was 0.34 (95% CI, 0.19-0.61; P < .001).

Hart C, et al. *J Thromb Haemost.* 2024 Oct;22(10):2692-2701.

## Seguimiento de pacientes con hemofilia adquirida

- El 75% de los eventos adversos ocurren durante los primeros 100 días (sangrados, infecciones).
- El 50% de la mortalidad ocurre durante los primeros 2 meses tras el diagnóstico.



Time after remission	aPTT	FVIII:C
<6 months	Monthly	Monthly
6-12 months	Every 2-3 months	Every 2-3 months
>12 months	Every 6 months	Every 6 months

*Tiede et al. Blood 2016;127(19):2289-97; Mingot Castellano et al. Blood Adv. 2021;5(19):3821-3829. Huth-Kühne et al. Haematologica 2009; 94:566-575.*

## ¿Cómo optimizar resultados y calidad de vida?

- **Prevención del sangrado**
- **Manejo oportuno de los episodios de sangrado, incluyendo fisioterapia de seguimiento y rehabilitación**
- **Atención de emergencia adecuada**
- **Manejo adecuado del dolor**
- **Manejo de comorbilidades**
- **Evaluación psicosocial regular y apoyo según sea necesario**
- **Educación continua sobre el tratamiento y el autocuidado para las personas y familias que viven con hemofilia adquirida para ellos es todo nuevo**

*Srivastava et al. Haemophilia. 2020 Aug;26(Suppl 6):1-158.*

## ¿Cómo optimizar resultados y calidad de vida?

### Experiencia Andaluza (GACC)

- El factor debe medirse en hospitales intermedios y de referencia
- Los centros de referencia medir inhibidores y factor
- La hemostasia de la muestra es validada por un hematólogo que maneja la información clínica
- Se pueden realizar estudios con protocolos de algoritmos automáticos en caso de detección de aPTT prolongado durante evaluaciones de laboratorio de rutina
- Los protocolos proporcionan recomendaciones en caso de identificación de aPTT prolongado durante evaluaciones urgentes de laboratorio
- Hospitalización en los departamentos de Hematología o Hematología y Medicina Interna

- Alta de pacientes estables
- El hematólogo tratante proporciona información al médico de atención primaria
- Se administra 1 dosis de BPAs a pacientes que viven lejos del hospital

### Seguimiento

- Por el Departamento de Hematología o Hematología y Medicina Interna
- Entrenamiento para pacientes en:
  - Reconocer los sangrados y su gravedad
  - Qué medicamentos deben evitarse
  - Cuándo consultar
  - Cuándo ser referido a un centro especializado en tratamiento de hemofilia (HTC)

## Papel del hospital de referencia

- **Diagnóstico** (laboratorio de referencia)
- **Tratamiento hemostático**
- **Tratamiento inmunosupresor**
- **Seguimiento en laboratorio** (laboratorio de referencia)
- **Seguimiento clínico**
- **Centro de referencia para el resto de los hospitales de la zona**

### Experiencia

### Optimización de los recursos

## Papel de los hospitales no centro de referencia

- Identificar casos
- Brindar apoyo en caso de dificultad para acceder a un centro de referencia
- Seguimiento del paciente después del alta en caso de largas distancias entre el HTC y su domicilio o comorbilidades que dificulten el acceso al centro de referencia

***Facilitar los cuidados,  
cerca de domicilio  
Optimización de los recursos***

## Conclusiones: Cómo tratamos en 2024

### Controlar el sangrado

- Agentes by-pass: CCPa y rFVIIa
- Factor VIII porcino
- Emicizumab
  - 6-3-2 mg/kg días 1-2-3, 1,5mg/kg/w
  - 3 mg/kg/w x4w
- Soporte hemostático (plq si FV)
- Antifibrinolíticos
- DDAVP 3mcg/kg/24h x3-5d

### Eliminar el inhibidor

- Corticoides
- Ciclofosfamida
- Rituximab
- Esquemas Qt
- Inh. Calcineurina
- Bortezomib
- Lenalidomida
- Daratumumab

## Cuando sospechar

- aPTT injustificado, **CONSULTAR**
- Cambios en el perfil de sangrado en pacientes anticoagulados o bajo tratamiento antiagregante, **CONSULTAR**
- Sangrado en localizaciones inusuales, **CONSULTAR**
- Sin correlación entre FVIII, título del inhibidor y gravedad del sangrado
- Equilibrio entre la gravedad del sangrado y el riesgo cardiovascular
- Individualizar la inmunosupresión

## Cuestiones por resolver

- ¿Cómo mejorar la sospecha diagnóstica?
- ¿Cómo introducir el tratamiento antiagregante o anticoagulante?
- ¿Cómo monitorizar la hemostasia?
- ¿Cómo equilibrar el tratamiento hemostático?
- ¿Cómo individualizar la inmunosupresión?
- ¿Cómo prevenir infecciones?

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Shima M, Suzuki N, Nishikii H, Amano K, Ogawa Y, Kobayashi R, Ozaki R, Yoneyama K, Mizuno N, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Seki Y, Nogami K. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy. *Thromb Haemost.* 2024 Sep 12. doi: 10.1055/a-2384-3585. Epub ahead of print. PMID: 39134043.
2. Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl P, Oldenburg J, Miesbach W, Pfrepper C, Trautmann-Grill K, Pekrul I, Holstein K, Eichler H, Weigt C, Schipp D, Werwitzke S, Tiede A. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2024 Oct;22(10):2692-2701. doi: 10.1016/j.jtha.2024.06.010. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38936699.
3. Lévesque H, Viillard JF, Houivet E, Bonnotte B, Voisin S, Le Cam-Duchez V, Maillot F, Lambert M, Liozon E, Hervier B, Fain O, Guillet B, Schmidt J, Luca LE, Ebbo M, Ferreira-Maldent N, Babuty A, Sailler L, Duffau P, Barbay V, Audia S, Benichou J, Graveleau J, Benhamou Y; CREHA Study investigators on behalf the scientific committee of the “Société Nationale Française de Médecine Interne” (SNFMI – French National Society of Internal Medicine). Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: A randomized trial in 108 patients. *Thromb Res.* 2024 May;237:79-87. doi: 10.1016/j.thromres.2024.03.012. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38555718.
4. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):1791-1801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771. Epub 2020 May 7. PMID: 32381574; PMCID: PMC7327664.

# Von Willebrand adquirido: un reto diagnóstico y terapéutico

**Dra. María Elsa López Ansoar**

---

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo  
Hospitalario Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo,  
Pontevedra.

## Conflictos de interés

### Advisory board:

- Amgen

### Speaker bureau:

- Amgen
- Novartis
- Sobi
- Rovi
- Werfen
- CSL-Behring
- Octapharma



**EVW  
adquirido**

Cuándo sospecharlo

Cómo diagnosticarlo

Opciones de manejo

## AGENDA DE TRABAJO

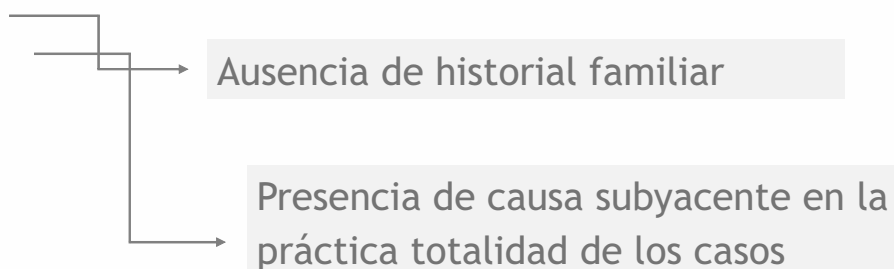
- Definición
- Fisiopatología
- Etiología

Parte 1



### DEFINICIÓN

Trastorno adquirido de la coagulación con hallazgos de laboratorio y clínica similar a la enfermedad de Von Willebrand congénita



## Etiología/Fisiopatología

Existe una estrecha relación entre la enfermedad desencadenante y la alteración en la funcionalidad de la proteína de Von Willebrand



- ❖ Mayor parte de los casos existe una pérdida de multímeros de alto peso molecular
- ❖ Diferentes mecanismos fisiopatológicos

## Etiología

Patología cardiovascular

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Patología tumoral

Otros : fármacos



## Patología cardiovascular



### ❖ Valvulopatías

- Estenosis aórtica
- Prolapso mitral
- Insuficiencia aórtica

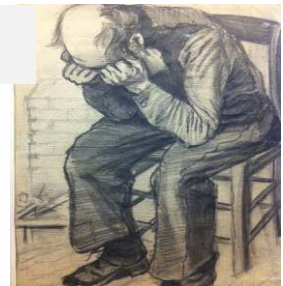
### ❖ Cardiopatías congénitas

### ❖ ECMO

### ❖ Defectos septo intraventricular

### ❖ Dispositivos de asistencia ventricular

## Patología autoinmune



### ❖ LES

### ❖ EICH

### ❖ Patología tiroidea autoinmune

## Patología tumoral

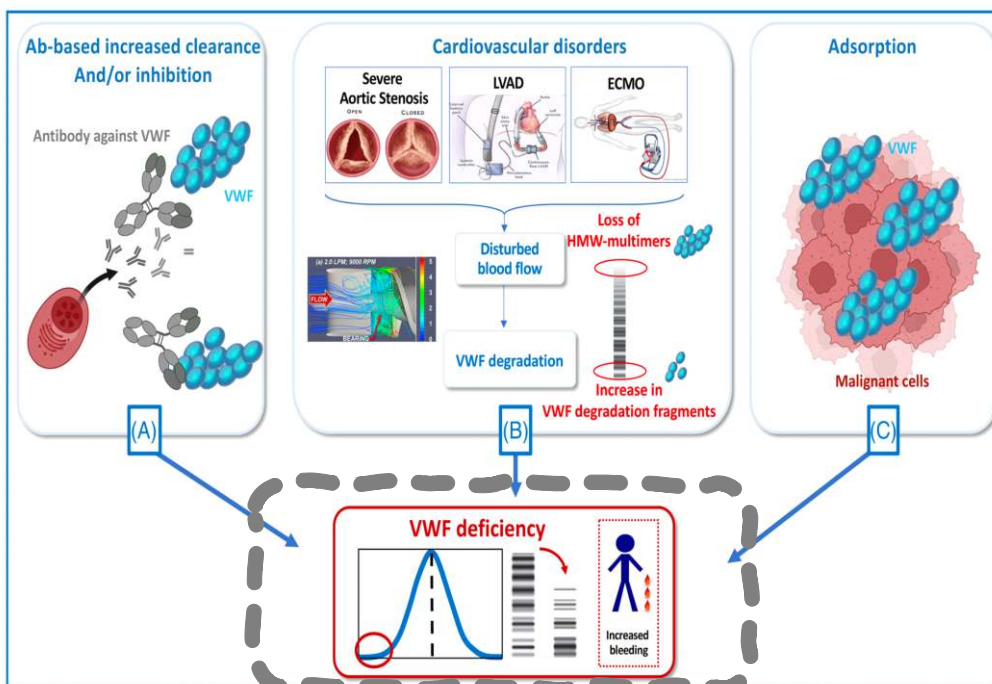
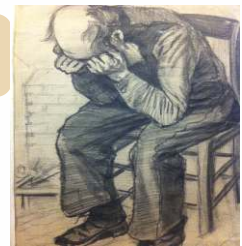


- ❖ Gammopatías : GMSI, MM
- ❖ LNH , MW
- ❖ Neoplasias mieloproliferativas
- ❖ Síndromes linfoproliferativos crónicos: LLC
- ❖ Tricoleucemias
- ❖ Tumores de órgano sólido

Registro ISTH  
 ✓ 48% casos SLPc y gammopatías  
 ✓ 10% NMPc  
 ✓ 5% Tumores órgano sólido



## Fisiopatología



En la mayoría de los casos existe un  
Incremento del aclaramiento plasmático



- ❖ Absorción por células tumorales : tumores de órgano sólido , discrasias plasmocelulares, neoplasias mieloproliferativas

Discrasias plasmocelulares puede existir una expresión aberrante de GPIb plaquetaria

En la mayoría de los casos existe un  
Incremento del aclaramiento plasmático



- ❖ Presencia de anticuerpos que se unen selectivamente a multímeros de alto peso molecular: enfermedades autoinmunes, gammapatías monoclonales, síndromes linfoproliferativos

Posibilidad de Acs que interfieren a nivel funcional : efecto inhibitorio



Suelen cursar con un patrón de sangrado más severo

## Incremento de la proteólisis



- ❖ Incremento de estrés intracirculatorio que incrementa la actividad fisiológica de ADAMTS-13

Mecanismo más frecuentemente implicado en la etiología cardiovascular



## Incremento de la proteólisis



- ❖ Proteólisis inducida por otras proteínas diferentes a ADAMTS-13: plasmina, elastasa....

En algunos casos de MM y amiloidosis se objetivan niveles incrementados de plasmina

Otros: pancreatitis, cirrosis hepática...

Posibilidad de una disminución en la síntesis de Von Willebrand



❖ Casos excepcionales: hipotiroidismo

## AGENDA DE TRABAJO

- Diagnóstico
  
- Tratamiento

Parte 2



## DIAGNÓSTICO



➤ Cuando sospecharlo

➤ Cómo diagnosticarlo

### Diagnóstico de sospecha

#### EXISTENCIA DE SANGRADO NO CONCORDANTE CON LA AGRESIÓN HEMOSTÁSICA

- ❖ Presencia de patologías con asociación etiológica conocida
- ❖ Presencia de alteración en estudios de coagulación basal no justificables por causas alternativas

AUSENCIA DE UNA CLARA CORRELACIÓN ENTRE CLÍNICA DE SANGRADO Y ALTERACIONES DE LABORATORIO



## Diagnóstico de laboratorio

### HETEROGENICIDAD EN LA PATOLOGÍA

- ❖ No existe una clara correlación con los patrones de laboratorio ya conocidos para EVW hereditaria
- ❖ Presencia de cierta similitud con subtipo 2A

AUSENCIA DE UNA CLARA CORRELACIÓN ENTRE CLÍNICA DE SANGRADO Y ALTERACIONES DE LABORATORIO



## Diagnóstico de laboratorio

- ❖ Reflejo de alteraciones en la funcionalidad de la molécula concordante con el patrón clásico subtipo 2 , pero no siempre
- ❖ Patrón multimérico con descenso multímeros de alto peso molecular pero no siempre



Test básicos

Test de potencial utilidad

## Test básicos



- ❖ Frecuente VW: Ag normal o levemente descendido .  
Ocasionalmente Ag moderadamente bajo
- ❖ Frecuente Ratio VWF:RCo/VWA Ag y/o VWF:CB/VWAg < 0,7 pero no siempre
- ❖ Posibilidad de TTPa alargado : descenso F VIII

## Test básicos



- ❖ Pérdida de multímeros de alto peso molecular en la mayoría de los casos

### **Von Willebrand Factor Multimeric Assay in Acquired von Willebrand Disease Diagnosis: A Report of Experience from North Estonia Medical Centre**

Marika Pikta<sup>1,2</sup>, Valdas Banys<sup>3</sup>, Tímea Szanto<sup>4</sup>, Lotta Joutsu-Korhonen<sup>5</sup>,  
Inés Vaide<sup>6</sup>, Mirja Varik<sup>7</sup>, Anna-Elina Lehtinen<sup>8</sup>, Paul Giangrande<sup>9</sup>, Edward Laane<sup>6</sup>

- ❖ Test sensible y específico en casos de alta sospecha clínica aún con ausencia de clínica hemorrágica asociada

| Lab Physicians 2021;13:195-201.



## Test de potencial utilidad



❖ Test mezclas a 37°C midiendo actividad función residual de VW ..... VWF : RCo , VW : CB

Puede ser negativo

Incremento de aclaramiento sin alteración neutralizante de la función de la molécula

¿ Valoración de perfil de riesgo hemorrágico ?



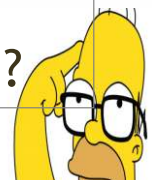
## Test de potencial utilidad



❖ Ratio Propéptido/Ag >2

Refleja incremento de aclaramiento plasmático

¿ Utilidad en algunos casos para verificar remisión tras erradicación de agente causal ?



DIAGNÓSTICO

Existencia de una sospecha clínica ante clínica de sangrado discordante con la agresión hemostásica



Presencia de patologías asociables a Von willebrand adquirido

Apoyo de laboratorio de hemostasia

Ausencia de antecedentes familiares

Existen casos de hallazgo incidental sin clínica hemorrágica asociada

DIAGNÓSTICO


Ante un diagnóstico incidental de EVW con ausencia de clínica hemorrágica personal y familiar nos obliga a cribado de patología desencadenante





DIAGNÓSTICO

MANEJO PRÁCTICO



**HHS Public Access**  
Author manuscript  
*J Thromb Thrombolysis*. Author manuscript; available in PMC 2020 July 01.

2019

Published in final edited form as:  
*J Thromb Thrombolysis*. 2019 July ; 48(1): 14–26. doi:10.1007/s11239-019-01849-2.

**Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians**


Maana Mishra, Muhammad Amir, Sarah Singh, Amir Hossain, and Richard C Becker

<sup>1</sup>Division of Cardiovascular Health and Disease, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

<sup>2</sup>Stonehill Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, 231 Albert Sabin Way, CVC 4th Floor, Room 4936, Cincinnati 45267, OH, USA

---

REVIEW ARTICLE



**Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists**

Maria F. Di Fronzo, Riccardo M. Di Fronzo

<sup>1</sup>Department of Transfusion Medicine and Hematology, Carlo Poma Hospital, <sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy

2020

ABSTRACT

**T**he acquired von Willebrand syndrome (AvWS) is a rare disorder with laboratory findings similar to those of von Willebrand disease. However, unlike the inherited disease, it occurs in persons with no personal and family history of bleeding and is often associated with a variety of underlying diseases, most commonly lymphoproliferative, myeloproliferative and cardiovascular. After the presentation of a typical case, in this narrative review we focus on the more recent data on the pathophysiology, clinical, laboratory and therapeutic aspects of this acquired bleeding syndrome. We focus particularly on those aspects of greater interest for the hematologist.

Received: 23 January 2024 | Revised: 6 March 2024 | Accepted: 6 March 2024

DOI: 10.1111/hae.14995

SUPPLEMENT ARTICLE

MO-MED-04

Haemophilia  WILEY



## Acquired bleeding disorders

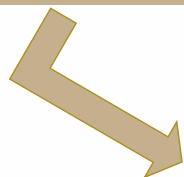
2024

Andreas Tiede<sup>1</sup>  | Sophie Susen<sup>2</sup> | Ton Lisman<sup>3</sup> 

# DIFERENCIAS DE MANEJO CON HEMOFILIA ADQUIRIDA



TRATAMIENTO



Opciones terapéuticas

Soporte hemostático

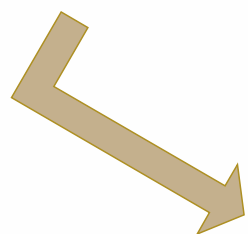
Control mecanismo etiológico

## CONTROL MECANISMO CAUSAL

- ❖ Fracaso en las medidas de control
- ❖ Tiempo prolongado para obtener la erradicación del mecanismo causal



Principal medida a considerar



Valorar soporte hemostásico

## SOPORTE HEMOSTÁSICO

- ❖ Pautas periprocedimiento
- ❖ Actuación en caso de sangrado



OPCIONES TERAPÉUTICAS



OPCIONES TERAPÉUTICAS

DESMOPRESINA

FACTOR VON WILLEBRAND

INMUNOGLOBULINAS  
ENDOVENOSAS

Otros



Qué opciones terapéuticas  
tenemos

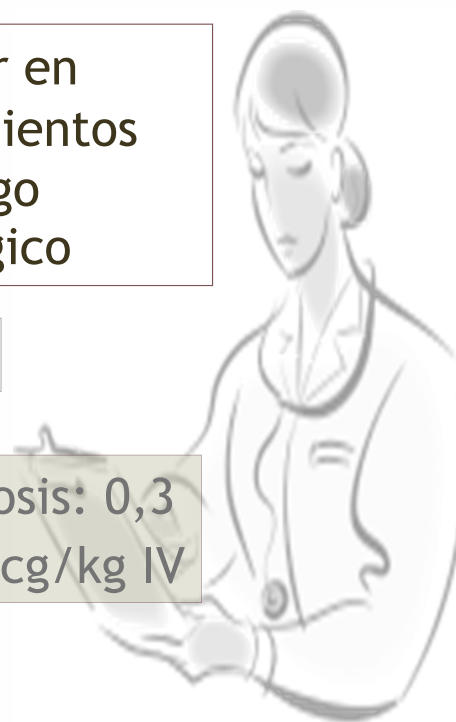
## DESMOPRESINA

- ❖ A valorar en procedimientos bajo riesgo hemorrágico



Test de respuesta previa

Dosis: 0,3  
mcg/kg IV



## Test de respuesta Desmopresina



- ✓ 30 min
- ✓ 1 hora
- ✓ 2 horas
- ✓ 4 horas

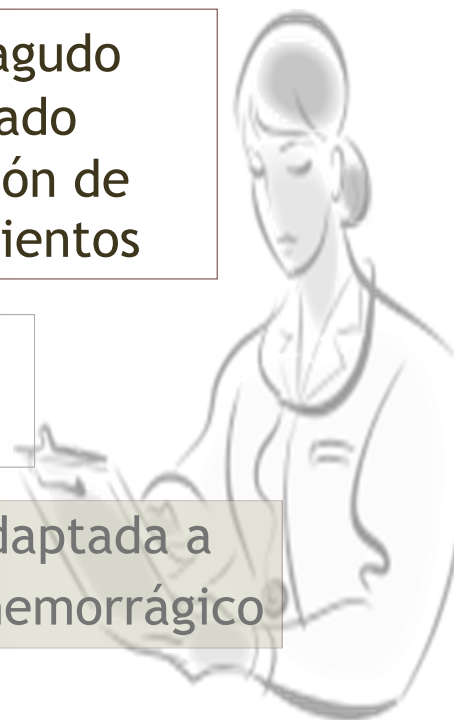
## FACTOR VON WILLEBRAND

- ❖ Manejo agudo del sangrado
- ❖ Preparación de procedimientos



Prueba farmacocinética previa

Dosis adaptada a riesgo hemorrágico



Prueba farmacocinética previa con dosis de 50 UI



VWF:RCo ,VW:CB ,Factor VIII

- ✓ 30 min
- ✓ 1 hora
- ✓ 2 horas
- ✓ 4 horas

✓ 8 horas

Adaptar frecuencia infusional a farmacocinética



Si vida media acortada valorar su asociación a Igs

## Dosis adaptada a riesgo hemorrágico

- ❖ Adaptado a riesgo hemorrágico del procedimiento
- ❖ Adaptado a la clínica hemorrágica
- ❖ Control de niveles aportados de factor VIII en pacientes con niveles disminuidos

## Factor plasmático versus recombinante



Büchsel et al. *Thrombosis Journal* (2023) 21:4  
<https://doi.org/10.1186/s12959-022-00448-1>

Thrombosis Journal

RESEARCH

Open Access



The effect of recombinant versus plasma-derived von Willebrand factor on prolonged PFA closure times in ECMO patients with acquired von Willebrand syndrome – an observational study

Martin Büchsel<sup>1\*</sup>, Ulrich Geisen<sup>1</sup>, Clara Beckenkamp<sup>1</sup>, Tobias Wengenmayer<sup>2</sup>, Barbara Zieger<sup>3</sup>, Dirk Westermann<sup>4</sup> and Patrick M. Siegel<sup>4</sup>

## INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS



Duración efecto desde 24-48 h hasta 2-4 semanas

Control de niveles previos a cirugía

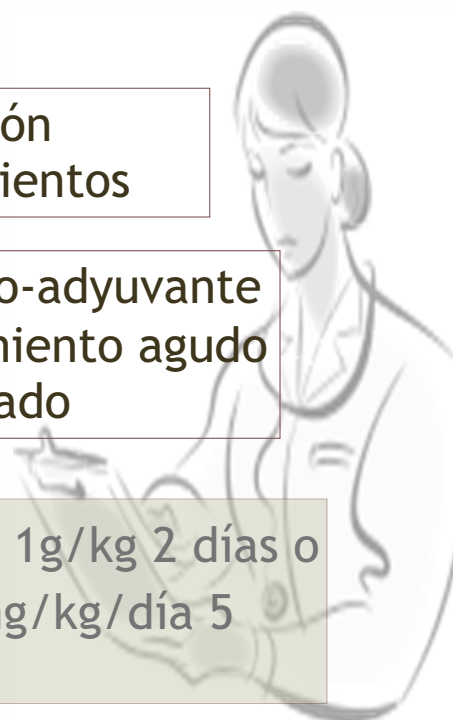
A valorar test farmacocinético previo

Especialmente útiles en gammopatías (menores tasa de respuestas en tipos IgM)

❖ Preparación procedimientos

❖ Terapia co-adyuvante en tratamiento agudo del sangrado

Dosis: 1g/kg 2 días o 400 mg/kg/día 5 días



## Otros

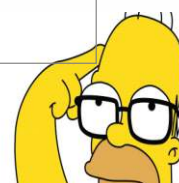
Medicación coadyuvante

Antifibrinolíticos



Sangrados incontrolables con las medidas previas

Factor VII recombinante



Dosis: 90 mcg/kg

# OPCIONES TERAPÉUTICAS adaptadas a mecanismo causal



**TABLE 2** Haemostatic therapies in acquired von Willebrand syndrome associated with different mechanisms and underlying diseases adapted from Franchini and Mannucci.<sup>22</sup>

Underlying diseases	Mechanism	Therapy
Cardiovascular	Increased proteolysis	VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics
Lymphoproliferative		
IgM MGUS	Adsorption/increased clearance/neutralising antibodies	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, IVIG, rFVIIa, plasmapheresis, antifibrinolytics
IgG MGUS	Increased clearance/neutralising antibodies	IVIG, VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics
Waldenstrom macroglobulinemia	adsorption on malignant cells/increased clearance/proteolysis (hyperviscosity)	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, IVIG, rFVIIa, antifibrinolytics
Myeloproliferative neoplasia	Increased proteolysis and adsorption	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics

Received: 9 August 2020 | Revised: 4 December 2020 | Accepted: 11 December 2020

DOI: 10.1002/rth2.12481

**ORIGINAL ARTICLE**



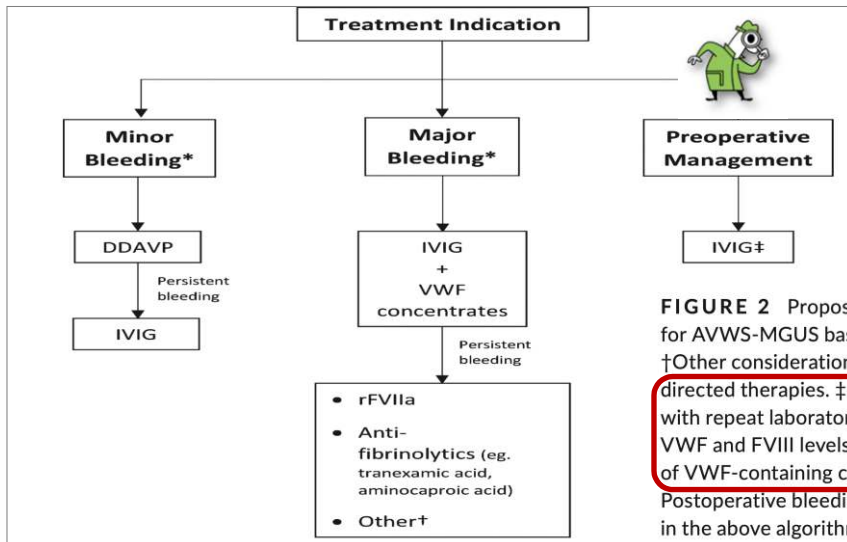
## Acquired von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy - A scoping review on hemostatic management

2020

Mouhamed Yazan Abou-Ismaïl MD   | George M. Rodgers MD, PhD | Paul F. Bray MD |  
Ming Y. Lim MBBCh, MS  

Manejo práctico en gammopatías

## VW ADQUIRIDO EN GAMMAPATÍAS



**FIGURE 2** Proposed algorithm for choice of hemostatic agent for AVWS-MGUS based on treatment indication. \*Per ISTH criteria. †Other considerations include plasmapheresis and myeloma-directed therapies. ‡ IVIG should be initiated a day prior to surgery with repeat laboratory testing the day of surgery. Proceed only if VWF and FVIII levels are above target levels; otherwise, addition of VWF-containing concentrate to IVIG may be necessary. Postoperative bleeding can be managed similarly to major bleeding in the above algorithm. FVIII, factor VIII; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; IVIG, intravenous immunoglobulin; AVWS-MGUS, acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance; VWF, von Willebrand factor


blood
How I Treat
(Blood. 2020;136(10):1125-1133)

### How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease

Euqenia Biquzzi,<sup>1</sup> Simona Maria Siboni,<sup>1</sup> and Flora Peyvandi<sup>1,2</sup>

2020



**Expert Review of Hematology**

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: [www.tandfonline.com/journals/ierr20](http://www.tandfonline.com/journals/ierr20)

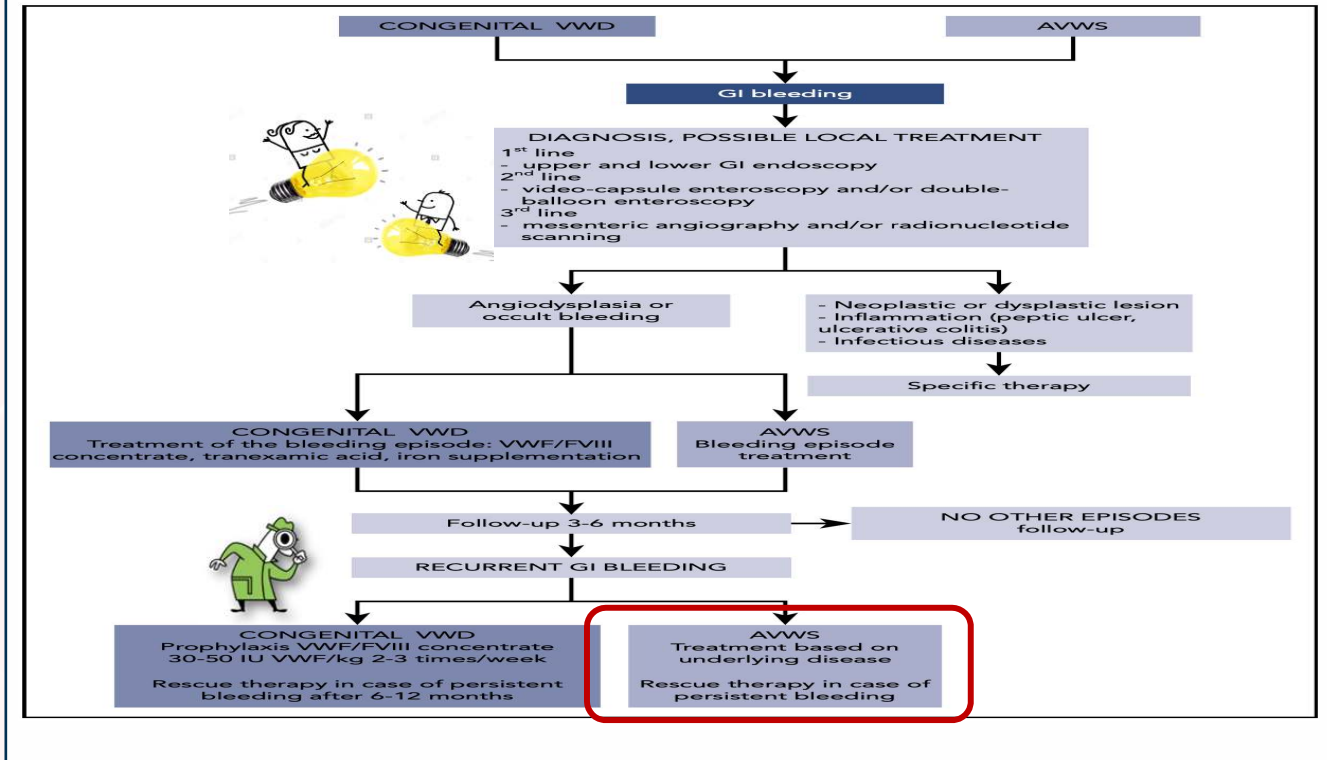
### Gastrointestinal bleeding in von Willebrand patients: special diagnostic and management considerations

Edwin Ocran, Nicholas L.J. Chornenki, Mackenzie Bowman, Michelle Sholzberg & Paula James

2023

Manejo práctico del sangrado intestinal

## VW ADQUIRIDO Y SANGRADO GASTROINTESTINAL

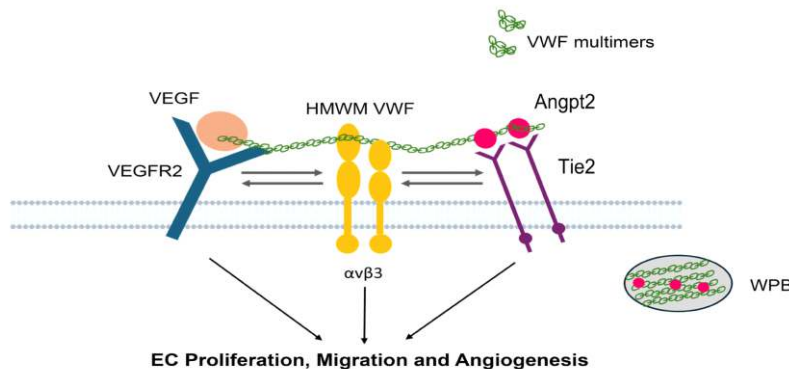


## Papel de multímeros en angiogenesis

von Willebrand disease and angiodysplasia: a wider view of pathogenesis in pursuit of therapy

Christina Crossette-Thambiah,<sup>1</sup> Anna M. Randi<sup>2</sup> and Michael Laffa

Haematologica | 110 March 2025



❑ Opciones terapéuticas dirigidas

**Figure 1. Model of von Willebrand factor regulation of angiogenesis.** von Willebrand factor (VWF) is likely to modulate angiogenesis via various pathways. VWF is critical to the formation of Weibel-Palade bodies that store the growth factor angiopoietin-2 (Angpt2). Loss of VWF leads to increased Angpt2 release from endothelial cells and subsequent increased Angpt2 signaling. Upon its release, Angpt2 can bind the tyrosine kinase receptor Tie2 which promotes angiogenesis by synergizing with vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling. VWF can also bind to integrin  $\alpha v \beta 3$  on the endothelial cell surface which modulates VEGF receptor 2 (VEGFR2) signaling downstream. However, loss of VWF decreases  $\alpha v \beta 3$  surface expression which might modify sensitivity to VEGF/VEGFR2 signaling. The ability of VWF to bind multiple receptors and ligands may result in VWF-dependent cross-linking of cell surface receptors  $\alpha v \beta 3$ , Tie2 and VEGFR2, which may explain why its effects in angiogenesis are dependent on high molecular weight multimers. EC: endothelial cell; HMWM: high molecular weight multimer; WPB: Weibel-Palade body.

## VW ADQUIRIDO Y SANGRADO GASTROINTESTINAL

❑ Factor de Von willebrand origen recombinante

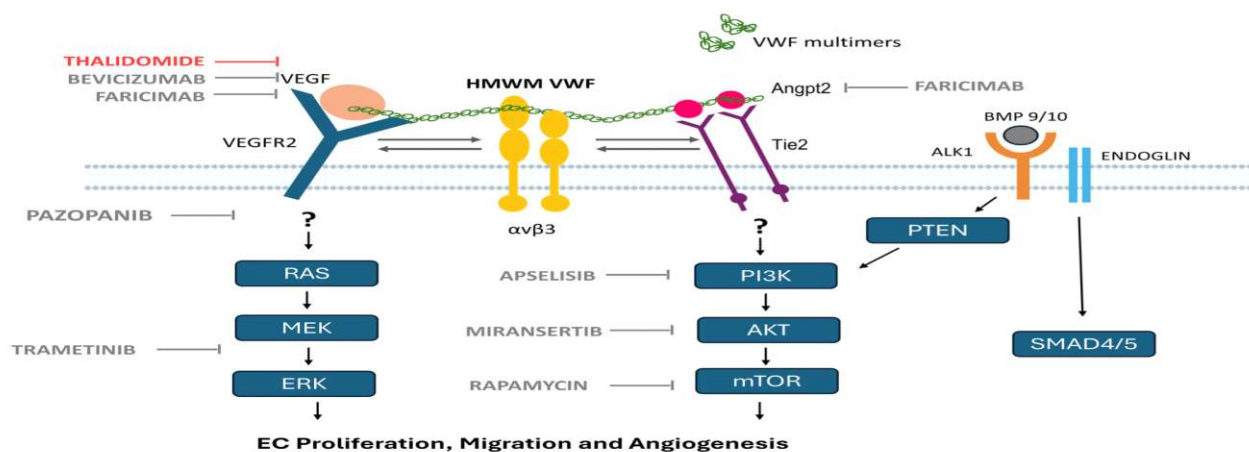
❑ Talidomida( promotor proceso multimerización)

❑ Bevacizumab(anti-VEGF)



❖ Experiencia de uso

## VW ADQUIRIDO Y SANGRADO GASTROINTESTINAL



**Figure 2. Therapeutic targets in vascular malformation syndromes with possible relevance to von Willebrand disease angiodyplasia.** There appear to be multiple overlapping routes to vascular malformations which may help to identify overlaps between von Willebrand disease (VWD) and other vascular abnormality syndromes. The place of von Willebrand factor (VWF) in this web of molecular pathways remains unclear but may point to therapeutic alternatives in VWD. The figure shows current therapeutic alternatives that have targets within established VWF pathways (red) and those within pathways of other established vascular malformation syndromes (gray). HMWM: high molecular weight multimers; Angpt2: angiopoetin-2; Tie2: tyrosine kinase receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2; RAS: rat sarcoma; MEK: mitogen-activated protein kinase kinase 1; ERK: extracellular signal-regulated kinase; PI3K: phosphoinositide 3 kinase; AKT: serine-threonine protein kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; BMP: bone morphogenetic protein; ALK1: activin receptor-like kinase 1; PTEN: phosphatase and tensin homolog; SMAD: mothers against decapentaplegic homolog; EC: endothelial cell.

## VW ADQUIRIDO Y SANGRADO GASTROINTESTINAL

Pomalidomida (promotor multimerización)



❖ Estudio en marcha

Pazopanib (INH tirosinkinasa)



❖ Casos reportados

## CONCLUSIONES

- Valorar la posibilidad de su existencia
- Sospecha clínica en el contexto de patologías con conocida asociación a VW adquirido :
  - ❖ Sangrado no justificable
  - ❖ Alteraciones incidentales de laboratorio

**IMPORTANTE**





## CONCLUSIONES

- Adecuado trabajo de laboratorio:
  - ❖ Diagnóstico
  - ❖ Seguimiento bajo tratamiento
  
- Enfoque de tratamiento adaptado a la patología causal en la medida de lo posible



## CONCLUSIONES

- Adecuado control de la patología desencadente



¿ VW adquirido como criterio de tratamiento en determinadas patologías?

- Tratamiento hemostásico adaptado a :
  - ❖ Clínica de sangrado
  - ❖ Necesidad de procedimientos quirúrgicos

## CONCLUSIONES

### FUTURO PRÓXIMO

- Ampliar la evidencia clínica con los grupos de registro



**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Acquired bleeding disorders. Andreas Tide. Sophie Susen, Ton Lisman. Haemophilia 2024;30(Suppl. 3):29–38
2. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Massimo Franchini and Pier Mannuccio Mannucci Haematologica 2020 .Volume 105(8) :2032-2037
3. The effect of recombinant versus plasma-derived von Willebrand factor on prolonged PFA closure times in ECMO patients with acquired Von willebrand síndrome patients with acquired von Willebrand síndrome -an observational study. Martin Büchsel , Ulrich Geisen , Clara Beckenkamp Thrombosis Journal (2023) 21:4
4. Acquired Von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy - A scoping review on hemostatic management. Mouhamed Yazan Abou- Ismail MD | George M. Rodgers MD, PhD | Paul F. Bray MD Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:356–365.
5. Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians .Radha Mehta, Muhammad Athar, Sameh Girgis. J Thromb Thrombolysis . 2019 July ; 48(1): 14–26.
6. Von Willebrand disease and angyodisplasia: a wider view of pathogenesis in pursuit of therapy. Christina Crossette-Thambiah, Anna M. Randi and Michael Laffan Haematologica, 110 Marzo 2025
7. Von Willebrand Factor Multimeric Assay in Acquired Von Willebrand Disease Diagnosis: A Report of experience from North Estonia Medical Centre. Marika Pikta. Valdas Banyš timea Szanto J. Lab Physicians 2021;13:195–201
8. Von Willebrand factor and disease: a review for laboratory professionals. Neil S. Harris, J. Peter Pelletier, Maximo J. Marin and William E. Winter CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES 2022, VOL. 59, NO. 4, 241–256



REAL  
FUNDACIÓN  
VICTORIA  
EUGENIA

# Seminario Online

**“Hemofilia adquirida y síndrome de Von Willebrand adquirido”**

**23**

abril 2025

**18:00**

horas



**MODERADOR:**

**DR. PASCUAL MARCO VERA**

FILIACIÓN: Profesor Emérito de Medicina. Departamento de Medicina Clínica U. Miguel Hernández. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). H.G.U Dr. Balmis, Alicante.



**PONENTE:**

**DRA. Mª EVA MINGOT CASTELLANO**

PONENCIA: Hemofilia Adquirida, una situación de urgencia en Hematología  
FILIACIÓN: Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla.



**PONENTE:**

**DRA. Mª ELSA LÓPEZ ANSOAR**

PONENCIA: “Von Willebrand adquirido: un reto diagnóstico y terapéutico”  
FILIACIÓN: Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra.

CON LA COLABORACIÓN DE:



[www.rfve.es](http://www.rfve.es)



[rfve@rfve.org](mailto:rfve@rfve.org)



**REAL  
FUNDACIÓN  
VICTORIA  
EUGENIA**