



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



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

“MANEJO DE LAS CIRUGÍAS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FACTORES DE VIDA MEDIA EXTENDIDA O TERAPIA NO SUSTITUTIVA”

18junio2025 / 18:00horas

CON LA COLABORACIÓN DE:



SEMINARIO ONLINE:

“Manejo de las cirugías en pacientes en tratamiento con factores de vida media extendida o terapia no sustitutiva”

EDITA:

Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es

ISBN: 978-84-09-74748-1

ÍNDICE

Introducción2

Dr José Manuel Calvo Villas.

Jefe del Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Bibliografía4

Cirugía en hemofilia con terapias no sustitutivas: estado actual y recomendaciones.....6

Dr. Francisco López Jaime.

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga.

Bibliografía25

Manejo de las cirugías en pacientes en tratamiento con factores EHL.....27

Dra. Olga Benítez Hidalgo

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

Bibliografía38

Introducción

“MANEJO DE LAS CIRUGÍAS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FACTORES DE VIDA MEDIA EXTENDIDA O TERAPIA NO SUSTITUTIVA”.

Dr. José Manuel Calvo Villas¹.

El manejo perioperatorio de las personas con hemofilia (PwH). es un reto por la complejidad del tratamiento hemostático. El aumento en la esperanza de vida en PwH incrementará en el futuro las intervenciones quirúrgicas. Por tanto, los factores de vida media extendida (EHL) y la terapia no sustitutiva tienen y tendrán un papel fundamental en la atención perioperatoria de las PwH.

La terapia con concentrados de factor (CFC) sigue siendo el tratamiento de elección en la cirugía. 1 Los resultados de ensayos clínicos fase III que incluyen cirugías mayores y menores con rFVIII^{Fc} y rFIX^{Fc} mostraron una respuesta hemostática equiparable a la de los CFC de vida media estándar (SHL). 2 El rFVIII pegilado, el rFIX pegilado y el rFIX unido a albúmina tienen una eficacia similar en cirugía para controlar el sangrado y favorecer la cicatrización de heridas. 3-7 En general, los diferentes CFC EHL se comportan de manera similar en el manejo de la hemorragia periquirúrgica. Tampoco se asocian con un riesgo de tromboembolismo o desarrollo de inhibidores mayor.⁸

Efanesoctocog alfa ha mostrado eficacia y seguridad en el manejo hemostático perioperatorio en PwHA. Los resultados del estudio XTEND-1 en personas sometidos a cirugía mayor o menor muestran una eficacia hemostática del 100% con una dosis semanal sin eventos adversos graves ni desarrollo de inhibidores.⁹

Las terapias no sustitutivas corrigen los defectos de coagulación sin sustituir el factor deficiente. En la actualidad, solo el emicizumab está aprobado para profilaxis por FDA y EMA. La Federación Mundial de Hemofilia (WFH) no recomienda monoterapia con emicizumab para tratar las hemorragias perioperatorias.¹

Emicizumab es eficaz en el control hemostático de las PwH durante el perioperatorio. 10 Los estudios HAVEN incluyen 215 cirugías menores y 18 cirugías mayores en PwHA en profilaxis con emicizumab. El 66% de cirugías menores no requirieron CFC, el 86% de PwHA no tuvieron hemorragia en el postoperatorio. El 80% de las PwH sometidos a una cirugía mayor no tuvieron hemorragia perioperatoria. 11 No se registraron trombosis, desarrollo de inhibidores ni éxitus.

El fitusirán, un pequeño ARN interferente (siRNA), reduce la síntesis de antitrombina. 12 Los datos sobre el uso perioperatorio de fitusiran son

1. Jefe del Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

limitados. Un estudio que incluye cinco cirugías reporta el control de la hemorragia con una combinación de fitusirán, rFVIIa, FVIII y sin .sixalfiorpobmort13 Concizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la vía del factor tisular (TFPI). El estudio Explorer 7 en pacientes quirúrgicos mostró aicacfi en la prevención de hemorragias pericirugía con riesgo de trombosis mitigado. 14,15 Marstacimab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el TFPI. Los ensayos clínicos en cirugía mostraron reducción de eventos hemorrágicos en el perioperatorio con lfirep de seguridad favorable. 16,17 Estas terapias rebalanceadoras ofrecen una alternativa prometedora para el manejo de PwH en cirugía. Se recomiendan en PwH con inhibidores sometidos a un procedimiento quirúrgico. Una cuestión por resolver es implementar una estrategia óptima con estas nuevas terapias en cirugía mayor. **18**

BIBLIOGRAFÍA:

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308. PMID: 32744769.
2. Chowdary P, Holmström M, Mahlangu JN, Ozelo MC, Pabinger I, Pasi KJ, et al. Managing surgery in hemophilia with recombinant factor VIII Fc and factor IX Fc: Data on safety and effectiveness from phase 3 pivotal studies. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Jul 26;6(5): e12760. doi: 10.1002/rth2.12760. PMID: 35910942; PMCID: PMC9326287.
3. Adynovate. [package insert]. Lexington, MA: Takeda Pharmaceuticals USA Inc. 2023. Available from <https://www.fda.gov/media/94470/download?Attachment>.
4. Esperoct. [package insert]. Plainsboro, JH: Novo Nordick Inc. 2019. Available from <https://www.fda.gov/media/120351/download?attachment>.
5. Jivi. [package insert]. Whippany, NJ: Bayer Healthcare LLC. 2018. Available from <https://www.fda.gov/media/115934/download?attachment>.
6. Idelvion. [package insert]. Kankakee, IL: CSL Behring LLC.2023. Available from <https://www.fda.gov/media/96526/download?attachment>.
7. Rebinyn. [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordick Inc. 2017. Available from <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20and%20biologics/published/Package-Insert---REBINYN.pdf>.
8. Hermans C, Apte S, Santagostino E. Invasive procedures in patients with haemophilia: Review of low-dose protocols and experience with extended half-life FVIII and FIX concentrates and non replacement therapies. Haemophilia. 2021;27(Suppl 3):46–52.
9. Chan AKC, Peyvandi F, von Drygalski A, Meunier S, Santagostino E, Bystrická L, et al. Efanesoctocog Alfa for the Perioperative Management of Patients with Severe Haemophilia A: 4 years of Experience in the XTEND Clinical Programme. 18th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2025 Privacy Statement, Milan Italy.
10. Mancuso ME, Apte S, Hermans C. Managing invasive procedures in haemophilia patients with limited resources, extended half-life concentrates or non-replacement therapies in 2022. Haemophilia. 2022;28(Suppl 4):93–102.
11. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, Chebon S, Doral MY, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. Blood Adv. 2022 Dec 27;6(24):6140-6150. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007458

12. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):819-828. doi: 10.1056/NEJMoa1616569. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691885.
13. Negrier C, Ragni MV, Georgiev P, Lissitchkov TJ, Van Nguyen H, Madigan K. Perioperative Management in Patients with Hemophilia Receiving Fitusiran, an Investigational RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin for the Treatment of Hemophilia. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2366–2366.
14. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
15. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, Hampton K, Knoebl P, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Jun 17;8(4)
16. Lamb YN. Marstacimab: First Approval. *Drugs*. 2025 Feb;85(2):263-269.
17. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol*. 2023 Jan;200(2):240-248.
18. Jiménez-Yuste V. Non-factor Therapies for Hemophilia: Achievements and Perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2025 Feb;51(1):23-27.

Cirugía en hemofilia con terapias no sustitutivas: estado actual y recomendaciones.

Dr. Francisco López Jaime

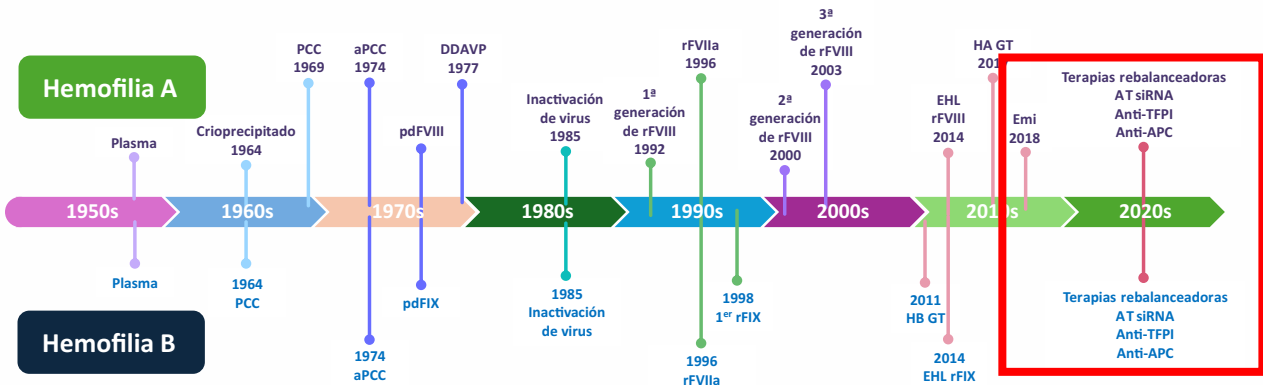
Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Regional de Málaga.

ÍNDICE

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. FÁRMACOS MIMÉTICOS (EMICIZUMAB)**
- 3. ANTI-TFPI (CONCIZUMAB, MARSTACIMAB)**
- 4. ANTITROMBINA (FITUSIRAN)**
- 5. CONCLUSIONES**

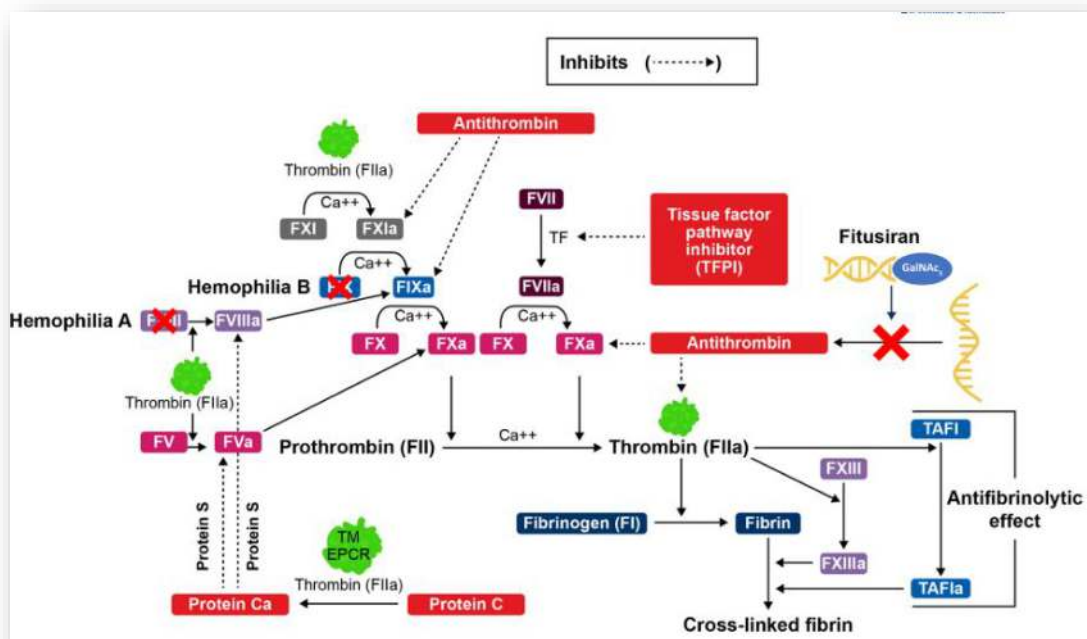
01 Introducción

INTRODUCCIÓN



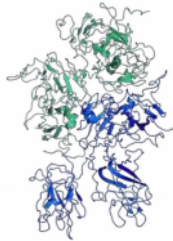
Ozelo MC, Yamaguti-Hayakawa GG. Impact of novel hemophilia therapies around the world. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Apr 12;6(3):e12695.

INTRODUCCIÓN



Young G, et al. Res Pract ThrombHaemost. 2023 May 16;7(4):100179.

Tipos de fármacos de no-reemplazo



MIMÉTICOS

EMICIZUMAB

- Comercializado

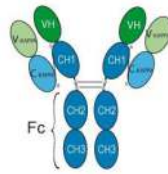
MIM8

- Fase 3

NXT007

- Fase 1/2

Indicación: HA s/c Inhibidor



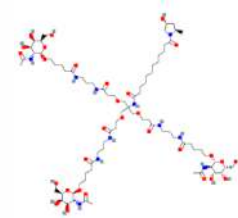
ANTI-TFPI

CONCIZUMAB

- Diario
- Aprobación CE: HA y HB con inhibidor

MARSTACIMAB

- Semanal
- Aprobación CE: HA y HB sin inhibidor


















ANTITROMBINA

FITUSIRAN

- siRNA
- Fase 3
- Mensual

Cambios en el paradigma

 FVIII	Effective in hemophilia A 	Patients without inhibitors 	Peaks and troughs 	Intravenous dosing 
 emicizumab	Effective in hemophilia A 	Patients with and without inhibitors 	No peaks and troughs 	Subcutaneous dosing 
 fitusiran anti-TFPI antibodies	Effective in hemophilia A&B 	Patients with and without inhibitors 	No peaks and troughs 	Subcutaneous dosing 

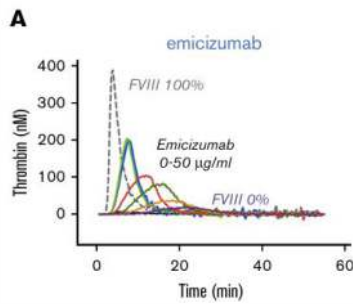
Terapia clásica de reemplazo de factor

- ✓ Infusiones regulares **IV**.
- ✓ **Frecuencia**
- ✓ **Niveles pico** después de infusión, que disminuye gradualmente.

Terapia de no-reemplazo:

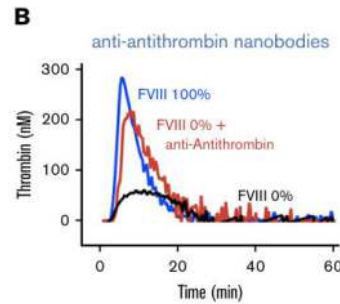
- ✓ **Niveles estables**
- ✓ **No existen niveles pico** y valle: no se alcanza la **normalización**
- ✓ Administración **subcutánea**

Equivalencia FVIII



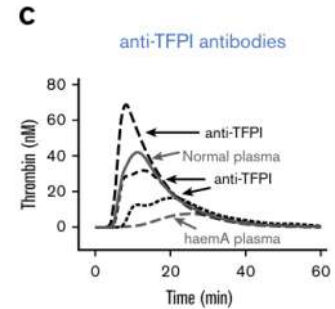
EMICIZUMAB:

- Equivalencia FVIII: 10-20%



FITUSIRAN:

- Equivalencia FVIII: 10-20%

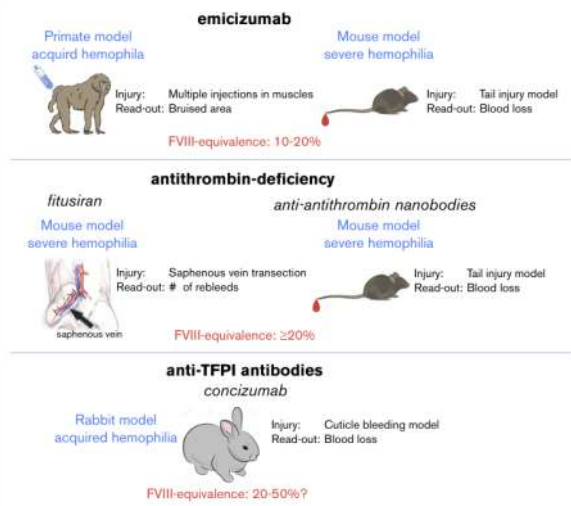


ANTI-TFPI (Concizumab, Marstacimab):

- Equivalencia FVIII: 20%

Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):22118.

Equivalencia FVIII



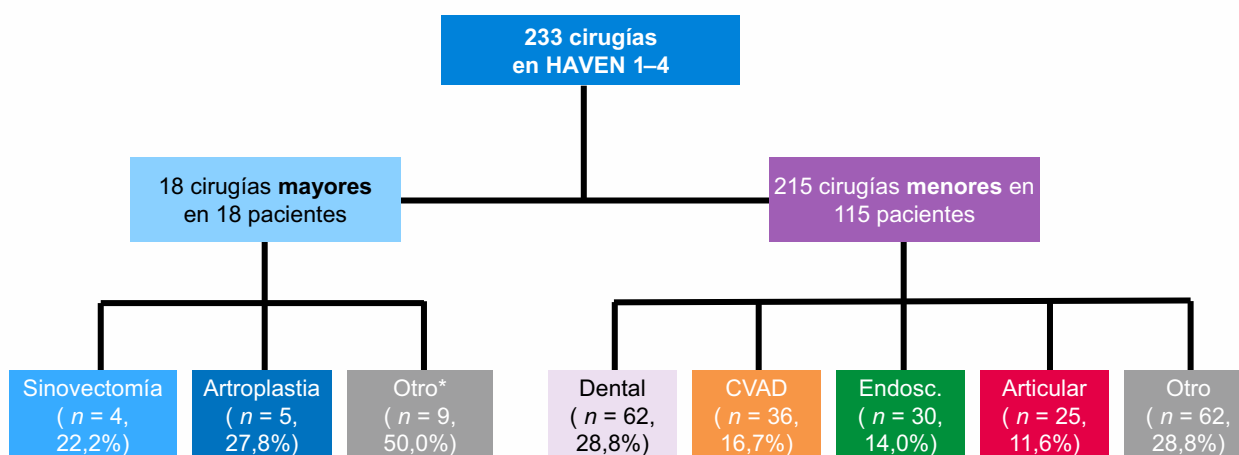
La equivalencia de FVIII **NO es suficiente** para cirugía:

- ✓ Potencial para sangrados postquirúrgicos si no se administra **terapia adicional**.
- ✓ **Ajuste** cuidadoso de **dosisy** selección de fármaco hemostático adicional.
- ✓ **Riesgo trombótico** cuando se asocia con ciertos agentes bypass/CFC (casos de MAT y TEV reportados).

Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):22118.

02 Fármacos miméticos: Emicizumab

EMICIZUMAB: Cirugías HAVEN 1-4



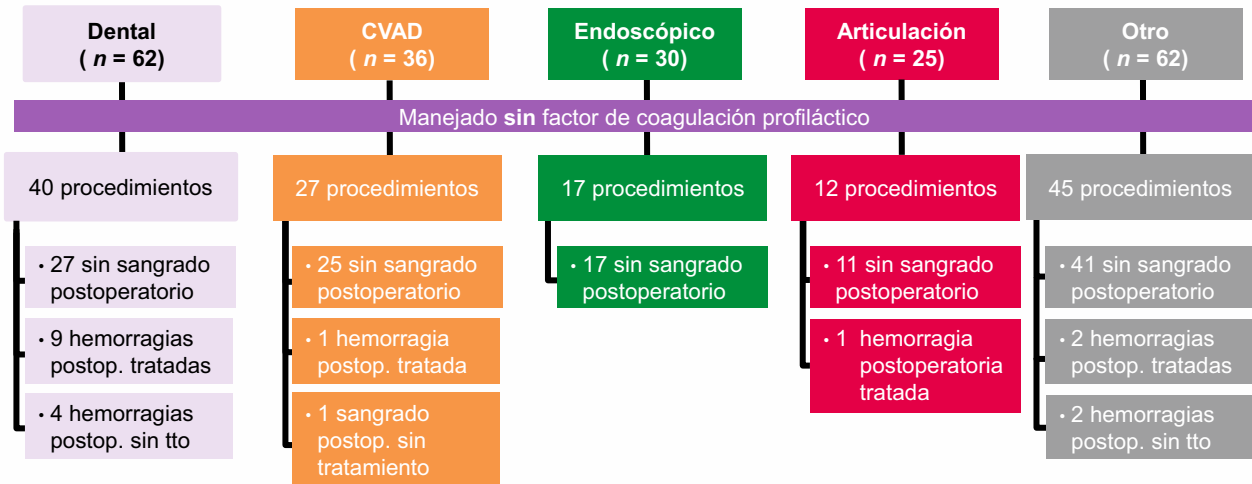
*Incluye sutura muscular (n = 2), extracción de material ortopédico retenido en el fémur derecho (n = 1), reducción abierta de fractura (n = 1), apendicectomía (n = 1), inyección epidural (n = 1), colecistectomía (n = 1), reparación de hernia incisional (n = 1), amigdalectomía (n = 1).²
CVAD, dispositivo de acceso venoso central

1. Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140-50;
2. Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140-50 (Suplemento).

ESTE GRÁFICO TENÍA TEXTO EN BLANCO FUERA DE LOS CUADROS. SE LOS HE PUESTO. POR FAVOR REVISAR BIEN

HAVEN 1-4: Cirugías menores sin factor

- La **mayoría** (141/215; 65,6%) de las cirugías menores se manejaron **sin factor de coagulación**
- 121/141 (85,8%) **no** resultaron en **hemorragias** postoperatorias.
- De las 20 hemorragias postoperatorias, 13 (65,0%) fueron tratadas.

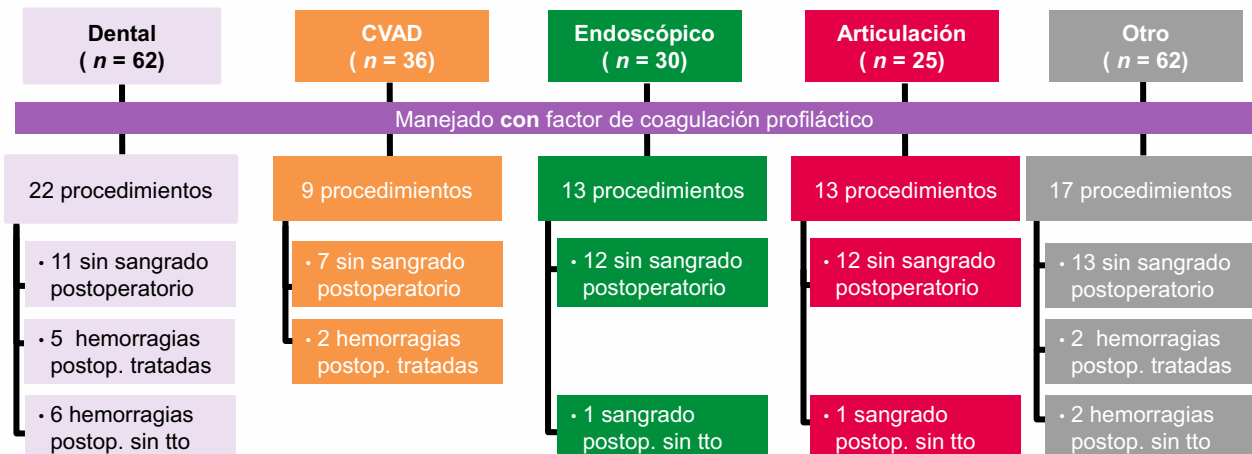


n se refiere al número de cirugías. CVAD, dispositivo de acceso venoso central; op, operatorio.

1. Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140-50.

HAVEN 1-4: Cirugías menores con factor

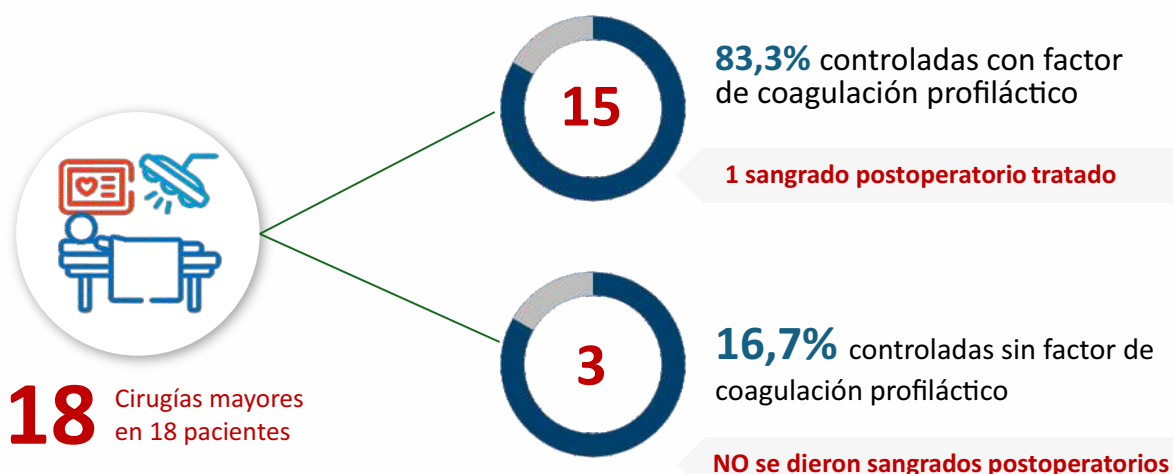
- De las 74 (34,4%) cirugías menores manejadas **con factor de coagulación profiláctico**, la mayoría (55/74; 74,3%) **no** resultaron en hemorragias posoperatorias.
- De las 19 hemorragias posoperatorias que ocurrieron, 9 (47,4%) fueron tratadas con **factor** adicional.



n se refiere al número de cirugías. CVAD, dispositivo de acceso venoso central; op, operatorio.

1. Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140-50.

HAVEN 1-4: Cirugías mayores



Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140–50.

HAVEN 1-4: Cirugías mayores

	Artroplastia de tobillo	Artroplastia de cadera		Artroplastia de cadera	Artroplastia de cadera	Artroplastia de rodilla
Tipo de profilaxis	rFVIII	rFVIIa	pdFVIII	rFVIIa	EHL FVIII	rFVIIa
Dosis acumulada						
Solo preoperatorio	65,9 U/kg	98,4 µg/kg	–	89,7 µg/kg	78,6 U/kg	357,7 µg/kg
Dosis acumulada después del procedimiento	395,6 U/kg	3688,5 µg/kg	751,4 U/kg	4756,4 µg/kg	864,3 U/kg	7064,1 µg/kg
Número de dosis en los primeros 7 días después del procedimiento, n	11	11	5	33	22	52
Días totales postoperatorios de profilaxis o tratamiento	19	17	7	23	16	29
Sangrado debido a cirugía	No	Si		No	No	No
Tratamiento adicional	–	Estándar FVIII; Tratamiento antifibrinolítico ^{2*}		Tratamiento antifibrinolítico	–	Tratamiento antifibrinolítico
Eventos adversos de especial interés	No TE o MAT	No TE o MAT		No TE o MAT	No TE o MAT	No TE o MAT

Kruse-Jarres R, et al. Blood Adv 2022;6:6140–50.

Guías actuales para el manejo de cirugías

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougan³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carrizo⁷ | Johnny Mahiari⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerry Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonosasa¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors



GUIDELINE

Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee

P. W. Collins¹ | R. Liesner² | M. Makris³ | K. Talic⁴ | P. Chowdhary⁵ | E. Chalmers⁶ | G. Hall⁷ | A. Riddell⁸ | C. L. Percy⁹ | C. R. Hay¹⁰ | D. P. Hart¹¹



REVIEW ARTICLE

Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery

Victor Jiménez-Yuste¹ | E. Carlos Rodríguez-Merchán² | Tadashi Matsushita³ | Pål André Holme^{4,5}



Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GHP)

Sophie Susser¹ | Yves Gruel² | Anne Godier³ | Annie Harroche⁴ | Hervé Chamboul⁵ | Dominique Lasse⁶ | Antoine Rauch⁷ | Stéphanie Roulet⁸ | Pierre Fontana⁹ | Jenny Goudemand¹⁰ ... See all authors -

Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab

A consensus statement of the Working Party on Haemostasis of the Swiss Society of Haematology and the Swiss Haemophilia Network

Fantana Piana¹ | Alberto Lorenzo² | Albizzati Manuela³ | Angelillo-Scherrer Anna⁴ | Assisi Lars M⁵ | Casini Alessandro⁶ | Gerber Bernhard⁷ | Graf Lukas⁸ | Hogemann Ingo⁹ | Korte Wolfgang¹⁰ | Martinez Maril¹¹ | Stuetz Jan-Dirk¹² | Tsakiris Dimitrios A¹³ | Willemsin Walter A¹⁴ | Kramer Hovings Johanna A¹⁵



Management of patients with severe haemophilia A without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset

Antonio Coppola¹ | Giancarlo Castaman² | Rita C. Santoro³ | Maria Elisa Mancuso⁴ | Massimo Franchini⁵ | Renato Maltoni⁶ | Gianna Franca Rivolta⁷ | Cristina Santoro⁸ | Elio Zanon⁹ | Laura Sciacovelli¹⁰ | Salvatore Manca¹¹ | Riccardo Lubrano¹² | Maria Galato¹³ | Armando Tripodi¹⁴ | Angiola Rocino¹⁵ | the ad hoc Working Group



Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Katharina Holstein¹ | Manuela Albisetti² | Christoph Bidingmaier³ | Susan Hallmeier⁴ | Sabine Heine⁵ | Robert Klamroth⁶ | Christoph Königs⁷ | Karin Kumik⁸ | Christoph Male⁹ | Johannes Oldenburg¹⁰ | Werner Streif¹¹ | Cornelia Wermes¹² | Carmen Escarriola-Ettingshausen¹³ | and on behalf of the 'Ständige Kommission Hämophilie' (Haemophilia board) of the German, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

- ✓ La dosis de Emicizumab no debe ajustarse
- ✓ Verificar el cumplimiento del tratamiento



Cirugía menor o procedimientos invasivos:

Inserción de DAVC, endoscopia con biopsia, procedimientos dentales/orales

✓ Profilaxis con concentrado de FVIII antes del procedimiento no es estrictamente necesaria.

- Considerar: **dosis única de FVIII 30 UI/kg**, 30 a 60 minutos antes.
- Sin embargo, el **concentrado de FVIII** debe estar rápidamente disponible en dosis adecuadas por si se producen complicaciones hemorrágicas.
- **Ácido tranexámico** (enjuague bucal) es particularmente útil para los procedimientos dentales/orales.

Recomendaciones en HA SIN inhibidor

Cirugía mayor o procedimientos invasivos con alto riesgo de sangrado:

- ✓ **Una dosis de concentrado de FVIII (SHL o EHL) antes del procedimiento.**
 - **FVIII 40–50 UI/kg**, 30–60 minutos antes de la cirugía.
- ✓ **Repetir en postoperatorio:** según necesidades clínicas y recomendaciones del especialista en el centro.
 - **Dosis:** calcularse según la dosis más alta recomendada.
 - Las **dosis** y el **calendario** deben decidirse según la evolución clínica y monitorización del nivel de FVIII.
 - **Mantener niveles de FVIII 60-80%** durante 48-72 horas.
 - **Monitorización** diaria del FVIII.
- ✓ Considerar **ácido tranexámico**.

TABLE 3 Recommended first FVIII dosing for the treatment of bleeding episodes and for prophylaxis before invasive procedures/surgery in PWSHA

Clinical situation	FVIII Dose ^a (IU/Kg)
Joint bleeding or mild/moderate muscle haematoma	20 - 30
Severe muscle haematoma (iliopsoas or deep muscles, compartment syndrome)	40 - 50
Cerebral or spinal bleeding	50 - 100
Gastrointestinal bleeding	50 - 100
Neck-pharyngeal bleeding ^b	50 - 100
Haematuria	20 - 30
Moderate trauma	30 - 50
Head trauma	50 - 100
Major surgery ^c	50 - 100
Minor surgery ^c	30 - 40
High-risk gastrointestinal endoscopic procedures ^{c,d}	40 - 50

^aEither for standard or extended half-life FVIII concentrates.
^bBleeding causing possible airway compression.
^cDose to administer prior to surgery.
^dIncluding polypectomy, treatment of varices, biliary or pancreatic sphincterotomy, PEG placement and other operative endoscopies.²⁶

Coppola A, et al. *Haemophilia*. 2020;26:937–945.

Recomendaciones en HA CON inhibidor

Cirugía menor:

- **Procedimientos poco sangrantes:**
 - **No** añadir factor adicional (monitorizar si sangrado anormal).
- **Procedimientos mayor riesgo de hemorragia:** Añadir **factor de reemplazo**.
 - 1º nivel: **rFVIIa**
 - 2º nivel:
 - **FVIII humano** o **FVIIIr porcino**: si sangrado no se resuelve con rFVIIa y los títulos de inhibidores son bajos.
 - **CCPa**: si no hay otra opción disponible.
- Si **sangrado postoperatorio** anormal: **rFVIIa** a dosis inicial de **90 µg/kg** (puede repetirse según situación clínica).
- **Ácido tranexámico**: en procedimientos odontológicos (vía oral y enjuague bucal).
- Debido a la **larga vida media del emicizumab**, estas recomendaciones deben seguirse durante **6 meses después** de haber suspendido el medicamento.

TABLE 8-3 Treatment of acute bleeds in hemophilia A patients with inhibitors

Hemophilia A	Low-responding inhibitors	High-responding inhibitors
Agent	• FVIII ^{31,a}	• rFVIIa or aPCC ^{33,40,47b} or FVIII ^{32c}
Monitoring	• FVIII activity (FVIII:C) assay	• Thromboelastography or thrombin generation assay ^{46,d}

Collins PW, et al. *Haemophilia*. 2018;24(3):344-347.

Escuriola-Ettinghausen C, et al. *Haemophilia*. 2020;00:1–9.

López-Jaime FJ, Benítez O, et al. *Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab*. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2166334.

Recomendaciones en HA CON inhibidor

Cirugía mayor:

1º nivel:

- **rFVIIa 90 µg/kg**, 15 minutos antes de la operación, seguido cada 2-3 horas.
 - Si sangrado postoperatorio excesivo: **aumentar dosis** de rFVIIa (dosis única máxima: 270 µg/kg) o **acortar la duración** entre dosis.
 - En ausencia de sangrado: considerar reducir la frecuencia de dosificación de rFVIIa.
 - Asociar **ácido tranexámico** 10 mg/kg IV (x4 dosis/día).

Días	Dosis de rFVIIa
Días 1-2 (0-48 h):	90 µg/kg de rFVIIa cada 2-3 h
Días 3-4 (48-96 h):	90 µg/kg de rFVIIa cada 4 h
Días 5-7 (96-168 h)	90 µg/kg de rFVIIa cada 6 h

2º nivel:

- **FVIII humano**: Título de inhibidor bajo (<5 UB/mL):
 - Importante tener una titulación reciente del inhibidor.
 - **FVIII > 80 UI/dL** al menos durante las primeras 48 horas.

3º nivel:

- **CCPa**: si rFVIIa no es eficaz y el FVIII humano no puede utilizarse o no es eficaz.
 - Dosis reducida: 1ª dosis no >50 UI/kg, pudiendo ser suficiente con **20-25 UI/kg**.
 - Dosis máxima diaria: **100 UI/kg/24 h**.
 - Controlar signos de **MAT** (plaquetas, LDH, función renal, haptoglobina y esquistocitos).

Collins PW, et al. *Haemophilia*. 2018;24(3):344-347.

Escoriala-Ettinghausen C, et al. *Haemophilia*. 2020;00:1-9.

López-Jaime FJ, Benítez O, et al. *Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab*. *Hematology*. 2023 Dec;28(1):2166334.

03 Anti-TFPI Concizumab Marstacimab

CONCIZUMAB

Experiencia en:

- Ensayos Explorer 4/5 (fase II).
- Ensayos Explorer 7/8 (fase III).

Recomendaciones:

Cirugías menores:

- ✓ **Continuar concizumab** sin necesidad adicional de factor en la mayoría.

Cirugías mayores programadas:

- ✓ **Discontinuar concizumab 4 días** previa cirugía y se recomienda **reiniciar 10-14 días post-cirugía** a la misma dosis de mantenimiento.
- ✓ Añadir **FVIII/FIX, rFVIIa, o aPCC** a bajas dosis.
- ✓ Vigilancia estrecha por riesgo teórico trombótico.

Patients with surgery	Concizumab initial dose (µg)	Procedure	Surgey protocol bleed severity	Days after discontinuation of treatment (hospital)
Explorers (N=25)				
1	0.15	Pulp-cyanoacrylate removal	N/A	N/A
2	0.15	Replacement of right knee	N/A	N/A
3	0.15	Dental cleaning	N/A	N/A
4	0.15	Mandibular removal	Minor/Severe bleed	0 days/ 2 days/ 1
5	0.15	Dental block for lower jaw filling	N/A	N/A
6	0.15	Lower eye surgery for short sightness	N/A	N/A
	0.15	Dental filling		
	0.15	Tooth extraction for multiple caries	Minor/Severe bleed	4 days/ 2 days/ 3
	0.15	Swelling and bleeding at tooth extraction site	Minor/Severe bleed	0 days/ 17 days/ 3
	0.15	Bleeding at tooth extraction site		
	0.15	Post tooth extraction site bleeding		
	0.15	Mild skin removal	Severe bleed	0 days/ 9 days/ 26
	0.15	Shoulder brace removal of removed rubber tooth casing of fixed form casted		
	0.15	Bleeding after rubber tooth extraction	Minor/Severe bleed 2x	0 days/ 1 day/ 1
	0.15	Bleeding from rubber tooth extraction		0 days/ 1 day/ 1
	0.15	Visible ooz at tooth extraction area		
	0.15	Dental crown treatment	N/A	N/A
Explorers (N=10)				
1	0.15	Knee canal		
	0.15	10 dental fillings replaced	N/A	N/A
	0.15	Extraction of 2 teeth		
2	0.15	Upper GI endoscopy		
	0.15	Vaccination	Minor/Severe bleed	1 day/ 2 days/ 1
3	0.15	Molar extraction	Minor/Severe bleed	0 days/ 1 day/ 1
	0.15	Molar extraction		
	0.15	Oral hygiene		
	0.15	Culicoid surgery		
4	0.15	Molar extraction	Minor/Severe bleed	0 days/ 2 days/ 1
	0.15	Hair graft	Minor/Severe bleed	0 days/ 2 days/ 2
5	0.15	Repair of meniscus lymphadenopathy	N/A	N/A
6	0.15	Pre-dental dental procedure	Minor/Severe bleed	0 days/ 1 day/ 1
7	0.15	Pre-dental dental procedure	Minor/Severe bleed	0 days/ 1 day/ 1
	0.15	Removal of a tooth extraction and oral mucosal irritation		
8	0.15	Post surgery treatment including surgical intervention and occlusion of oral maximal CPD	N/A	N/A
	0.15	Anal venous thrombosis	Minor/Severe bleed	0 days/ 1 day/ 1
9	0.15	Gastroscopy	Minor/Severe bleed	0 days/ 1 day/ 1
	0.15	Repair of arthrosis	N/A	N/A
10	0.15	Upper gastrointestinal endoscopy	N/A	N/A
11	0.15	Partial tooth extraction	N/A	N/A
12	0.15	Tooth extraction (2 teeth)		
	0.15	Tooth extraction (2 teeth)		
	0.15	Rect canal treatment	N/A	N/A
	0.15	Rect canal treatment		
	0.15	Molar tooth extraction		
13	0.15	Dental prosthesis applied	N/A	N/A

*All surgeries took place prior to the concizumab first pass. GI: gastrointestinal.

CONCIZUMAB

Fase 3 (Explorers 7 y 8):

	HA	HAwI	HB	HBwI	Total
Pts who underwent surgical procedure, n	9	7	10	4	30
Total number of surgical procedures, n	13	10	11	4	38
Dental procedure	8	7	7	2	24
Arthrodesis	0	0	1	0	1
Colonoscopy	3	0	0	0	3
Other	2	3	3	2	10

- ✓ **38 cirugías menores** en **30 pacientes** (HA y HB sin/con inhibidor)
- ✓ **63%** fueron procedimientos odontológicos.
- ✓ **61%** sin sangrado.
- ✓ **39%** se reportaron **sangrados** relacionados (14 leve/moderado, 1 grave).
- ✓ **21%** requirió tratamiento con **factor**.

CONCIZUMAB

Fase 3 (Explorers 7 y 8):

	HA	HAwI	HB	HBwI	Total
Total number of surgical procedures, n	2	1	2	2	7
Arthropathy	0	1	1	0	2
Total knee arthroplasty/ replacement	2	0	0	0	2
Fracture (prosthesis)	0	0	0	1	1
Hematoma drainage	0	0	0	1	1
Diagnostic laparoscopy	0	0	1	0	1

- 7 cirugías mayores** en 7 pacientes.
 ✓ 5 cirugías ortopédicas

Uso de ácido tranexámico:

- ✓ Se permitió una **dosis única** de ácido tranexámico sistémico.
- ✓ Permitido el **uso tópico** de antifibrinolíticos.
- ✓ **7 pacientes** con cirugía menor recibieron **ácido tranexámico** sistémico el día de la intervención:
 - **1 paciente** presentó un **sangrado**.

López-Jaime FJ, et al. Surgical Procedures and Haemostatic Outcome in Patients with Haemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis in Phase 3 explorer 7 and explorer 8 Trials. PO064. EAHAD 2024

CONCIZUMAB

Fase 3 (Explorers 7 y 8):

	FVIII	FIX	rFVIIa
Mean dose per infusion IU/kg (SD)	29.3 (15.5)	58.4 (4.1)	As per label*
Number of treated bleeds	3	2	3
Number of infusions	1	2	2
	2	0	1
	≥3	0	0

Dosis de factor en sangrados:

- ✓ Mediana duración de sangrados
 - **2 días** (día de la cirugía y día posterior).
- ✓ N° infusiones:
 - Media: **1,5**.
 - El **88%** requirió **≤2 infusiones**.

Seguridad: No eventos trombóticos.

López-Jaime FJ, et al. Surgical Procedures and Haemostatic Outcome in Patients with Haemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis in Phase 3 explorer 7 and explorer 8 Trials. PO064. EAHAD 2024

CONCIZUMAB

Paciente	Cirugía	Recomendaciones	Dosis orientativa	Observaciones
Sin inhibidor	Menor	Continuar concizumab ; sin factor extra en la mayoría	No añadir FVIII/FIX salvo sangrado inesperado	Monitorizar sangrado.
	Mayor	Añadir FVIII/FIX a dosis reducida. Si programada: Discontinuar concizumab 4 días antes.	FVIII/FIX : 25–40 UI/kg c/12h según sangrado	Monitorizar sangrado/TEV.
Con inhibidor	Menor	Continuar concizumab ; valorar rFVIIasi riesgo	rFVIIa 90 µg/kg en procedimiento de mayor riesgo	Experiencia limitada; prudencia con aPCC.
	Mayor	Añadir rFVIIa perioperatorio. Si programada: Discontinuar concizumab 4 días antes.	rFVIIa 90 µg/kg c/2-3h durante 24–72h	Riesgo trombótico teórico; vigilancia clínica y D-dímero.

MARSTACIMAB

Experiencia en:

- Ensayo ATP: 17 intervenciones
- Ensayo OLE: 8 intervenciones

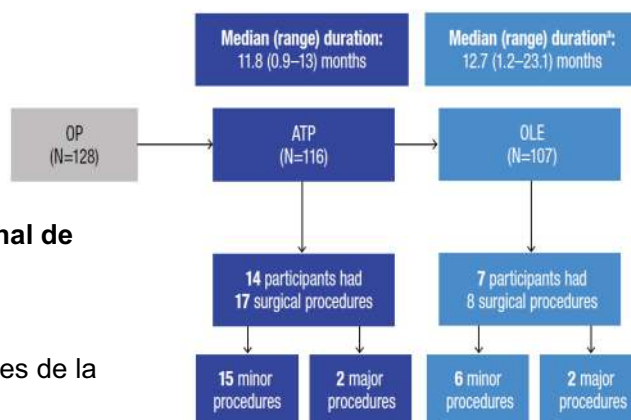
Recomendaciones:

Cirugías menores:

- ✓ **Continuar marstacimab**, sin necesidad adicional de factor en la mayoría.

Cirugías mayores programadas:

- ✓ **Discontinuar marstacimab** entre 6-12 días antes de la intervención.
- ✓ Iniciar **tratamiento de reemplazo** según práctica habitual.



MARSTACIMAB

Utilización de terapia de reemplazo:

- ✓ 17/21 procedimientos menores.
- ✓ 4/4 procedimientos mayores.

Cirugías menores:

Administración de marstacimab:

- Se **continuó** con la administración de **marstacimab**.
 - 3 participantes recibieron la dosis el **mismo día** del procedimiento.

Ensayo ATP:

- ✓ 3 procedimientos: **terapia de reemplazo preventiva** el mismo día del procedimiento:
 - Duración del tratamiento: 1-3 días.
- ✓ 9 procedimientos: **terapia de reemplazo a demanda**
 - La mayoría comenzó el **mismo día** del procedimiento.
 - Duración del tratamiento: **1-10 días**.

Ensayo OLE:

- ✓ 5 procedimientos con **terapia de reemplazo**.
- ✓ 3 procedimientos con administración el **mismo día** del procedimiento.
- ✓ Duración del tratamiento: **1 a 23 días**

Procedure in the ATP	Marstacimab administration continued as scheduled	Category of FRT used	Start and end day of FRT administration following procedure (Procedure Day - Day 0 / FRT Daily Dose / SHL or EHL)
Dental procedures, n=8			
Dental care	✓	None	NA
Endodontic procedure	✓	None	NA
Tooth extraction	✓	Preventative	Day 0 / 1000 IU/day / SHL
Dental care	✓	On-demand	Days 8-19 / 1500-3000 IU/day / SHL
Dental cleaning	✓	On-demand	Day 0 / 500 IU/day / SHL
Tooth extraction	✓	On-demand	Days 0-2 / 1200 IU/day / SHL
Tooth extraction	✓	On-demand	Day 1 / 2000 IU/day / SHL
Tooth restoration	✓	On-demand	Days 0-1 / 1500-3500 IU/day / SHL
Hemorrhoid-related, n=2*			
Incisional drainage	✓	On-demand	Days 0-9 / 2200 IU/day / SHL
Drainage	✓	On-demand	Day 6 / 2200 IU/day / SHL
Other, n=5			
Cooling therapy	✓	None	NA
Tendon sheath incision	✓	Preventative	Days 0-1 / 1000-2000 IU / SHL
Inguinal hernia repair	✓	Preventative	Days 0 and 3 / 4000 IU / EHL
Wound treatment	✓	On-demand	Day 0 / 5000 IU / EHL
Cooling therapy	✓	On-demand	Days 2-3 / 1000 IU / SHL
In the OLE			
Dental procedures, n=3*			
Endodontic procedure	✓	None	NA
Endodontic procedure	✓	Preventative	Day 0 / 1000 IU / SHL
Tooth extraction	✓	Preventative	Day 0 / 1000 IU / SHL
Other, n=3			
Surgery†	✓	Preventative	Days 4-26 / 2000-4000 IU / EHL
Joint injection	✓	Preventative	Day 0 / 2000 IU / EHL
Split application	✓	On-demand	Days 0-3 / 1500 IU / SHL

*Participant received dental treatment from November 2021 (Study Day 165) through to April 2022 (Study Day 255), on-demand FRT was initiated on Study Day 165 and continued through to Study Day 251 (56 days after the procedure finished).
 †Procedures in the same participant: incisional drainage procedure for thrombosed hemorrhoids on Study Day 69 followed by drainage for thrombosed hemorrhoids on Study Day 92.
 ‡Procedures in the same participant: tooth extraction on Study Day 70 and endodontic procedure on Study Day 95.
 †Surgical procedure was amputated.
 ATP-active treatment phase; Day 0=day of procedure; SHL-standard half life product; FRT-factor replacement therapy; EHL-not applicable; SHL-standard half life product; SHL=twice per day; FRT-factor replacement therapy; FVIII-factor VIII; OP-observational phase; QD=once per day; QW=once weekly; SHL=standard half life product.

Benitez O, et al. Surgical and Medical Procedures in Participants With Hemophilia A or B Without Inhibitors Receiving Marstacimab in the BASIS and Open -Label Extension Trials. PO048. EAHAD 2025.

MARSTACIMAB

Cirugías mayores:

Administración de marstacimab:

- **Suspensión temporal** de marstacimab.

Ensayo ATP:

- ✓ **2 procedimientos mayores** (timpanoplastia e inserción de tubo de drenaje ótico): mismo participante.
- ✓ Discontinuación de marstacimab: **10 días** previo.
- ✓ Reinicio marstacimab: día 6 post-cirugía.
- ✓ Terapia de **reemplazo preventiva**

Ensayo OLE:

- ✓ **2 procedimientos mayores** con terapia de **reemplazo preventiva**
 - Artroplastia rodilla:
 - **Marstacimab** discontinuado 11 días previo.
 - Artroplastia cadera:
 - **Marstacimab** discontinuado 8 días previo; reinicio día 16 post-cirugía.

Table 4: Participant with hip arthroplasty: peri- and post-operative marstacimab dose and schedule and FRT use

Baseline characteristics:
White, aged 47 y, with severe hemophilia A
On routine prophylaxis in the OP, with administration of SHL FVIII replacement therapy (2000 IU, 23 IU/kg) 3x/wk
Procedures:
Right hip replacement carried out on Study Day 178
Marstacimab dose and schedule:
150 mg QW, temporarily discontinued 8 days pre-procedure (Study Day 170) and resumed with a 150-mg dose 16 days post-procedure (Study Day 194)
FVIII replacement therapy use peri- and post-operatively:
Duration: 15 days total
Day of procedure (Study Day 178): preventative (4000 IU) and on-demand (2000 IU) SHL FVIII replacement therapy
Post-procedure: SHL, preventative FVIII replacement therapy 1 x 1000 IU / 1 x 1500 IU on Study Day 179, 2 x 1500 IU on Study Day 180, 1 x 1500 IU on Study Day 181, 1 x 1500 IU / 1 x 1000 IU on Study Days 182-184, 2 x 1000 IU on Study Days 185-189, followed by 1 x 1000 IU / 1 x 500 IU on Study Days 190 and 191 with a final 1000 IU QD on Day 192

SHL=twice per day; FRT-factor replacement therapy; FVIII-factor VIII; OP-observational phase; QD=once per day; QW=once weekly; SHL=standard half life product.

Seguridad: No datos de trombosis ni anafilaxia.

Benitez O, et al. Surgical and Medical Procedures in Participants With Hemophilia A or B Without Inhibitors Receiving Marstacimab in the BASIS and Open -Label Extension Trials. PO048. EAHAD 2025.

MARSTACIMAB

Paciente	Cirugía	Recomendaciones	Dosis orientativa	Observaciones
Sin inhibidor	Menor	Continuar marstacimab; FVIII/FIX si necesario	FVIII/FIX: 20-30 UI/kg si sangrado	Vigilar sangrados.
	Mayor	Si programada: Discontinuar marstacimab 6-12 días antes. Añadir FVIII/FIX a dosis reducida	FVIII/FIX: 25-50 UI/kg c/12h por 3-5 días	Vigilancia trombosis clínica; TTPa no refleja efecto.

04 Anti-Antitrombina Fitusiran

FITUSIRAN

Experiencia en:

- Ensayo ATLAS (fase 2/3).

Recomendaciones:

- ✓ **NO** es necesario la **reversión** de los niveles bajos de antitrombina
 - En 7 cirugías se empleó **concentrado de AT III** para revertir el efecto del fitusiran: resultado hemostático excelente/bueno.
 - **Monitorizar antitrombina** para guiar tratamientos coadyuvantes.

Table 4. Summary of surgical procedures performed during trial

Surgery no.	Hemophilia subtype and inhibitor status	Fitusiran dosing regimen	AT activity level on day of or before surgery and timing	Type of procedure	Perioperative hemostatic agent(s) used	Hemostasis efficacy rating ^a	AEs in perioperative period
1	HA	Discontinued before surgery, due to dosing hold	84.2% (at time of procedure)	Laparoscopic cholecystectomy	FVIIa	Excellent	CRP increased, LDH increased
2	HB with inhibitors	Original dose regimen ongoing	12.3% (on day of surgery)	Right ankle fusion and Achilles tendon lengthening	rFVIIa	Excellent	None
3	HA with inhibitors	Paused due to surgery	17.7% (92 days before surgery)	Left knee total replacement	rPCC	Not reported	Anemia postoperative, blood loss, anemia, and post procedural edema
4	HA with inhibitors	Original dose regimen ongoing	13.0% (1 day before surgery)	Metal plate removal and right hip total replacement	rPCC	Not reported	Mild postoperative thrombosis reported 1 day after surgery, which required no treatment, postoperative anemia
5	HA with inhibitors	Original dose regimen ongoing	12.8% (1 day before surgery)	Left knee total replacement	rPCC	Not reported	None
6	HA	Original dose regimen ongoing	15.0% (1 day before surgery)	Nasal septoplasty	FVIIa	Excellent	None
7	HA	Original dose regimen ongoing	13.3% (21 days before surgery)	Endoscopic Cholecystectomy	FVIIa	Excellent	None
8	HA	Original dose and regimen ongoing	15.7% (18 day before surgery)	Extraction of two wisdom teeth	None	Not reported	None
9	HA	Original dose regimen ongoing	13.3% (3 days before surgery)	Bilateral knee replacement	FVIIa	Excellent	None
10	HB	AT-based dose regimen ongoing	12.2% (2 day before surgery)	Tooth extraction	AT III (Humal) Before surgery Tranexamic acid (day of procedure)	Excellent	None

Pipe, S. W., et al. (2025). Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. *Blood Advances*, 9(5), 1147-1158.

FITUSIRAN

60 cirugías mayores:

- ✓ 24 intervenciones en pacientes con inhibidor.
- ✓ Guías de Manejo hemorrágico: se siguió en el 80%.

Terapia de reemplazo:

- ✓ **78,3%** cirugías mayores: **Dosis reducidas** como profilaxis perioperatoria
 - **FVIII o FIX** en dosis reducidas: 14-84 UI/kg por 7-13 días según cirugía.
 - **rFVIIa** dosis reducidas.
- ✓ 4 cirugías mayores: **sin CFC/BPA** adicional.

- **Respuesta hemostática:**
 - **97% excelente/bueno.**
 - No seguimiento de las Guías: excelente/bueno en el 90%.

Bleed management guidelines (BMG) with reduced dose and frequency of CFC/BPA were implemented for perioperative management

Bleed management guidelines ^a	Factor VIII Standard full dose	Factor IX Extended full dose	rPCC	rFVIIa
Recommended single dose	30 IU/kg (maximum 20 IU/kg) ^b	20 IU/kg (maximum 30 IU/kg) ^b	20 IU/kg (maximum 30 IU/kg) ^b	30 IU/kg (maximum 50 IU/kg) ^b
Repeat dosing	Should not repeat in <24 hours	Should not repeat in <5-7 days	Should not repeat in <24 hours	Should not repeat in <2 hours

^a Revised BMG were implemented to support management of breakthrough bleeds during fitusiran prophylaxis (given the 20–40% factor replacement of fitusiran); the BMG recommend reduced dose and frequency of CFC/BPA. No dose adjustments to fitusiran are required for perioperative management. ^b The optimal AT activity level assessment is not necessary as AT levels remain stable.

Seguridad

- **No eventos adversos mayores** de seguridad relacionados con tto.
- **Trombosis post-operatoria** en 2 participantes que recibieron una **dosis de factor superiora** las recomendadas por las Guías.

Srivastava A. (2024, 06). Oral OC 14.2. Isth 2024, Bangkok

FITUSIRAN

Paciente	Cirugía	Recomendaciones	Dosis orientativa	Observaciones
Sin inhibidor	Menor	Generalmente sin factor adicional ; vigilar clínica	No sistemática; considerar FVIII/FIX si riesgo	Antitrombina <10%: considerar suplemento de AT si desciende demasiado.
	Mayor	Añadir FVIII/FIX a dosis reducida	FVIII/FIX : 14-28 UI/kg c/12 - 24h por 7-13 días	Monitorizar niveles de AT.
Con inhibidor	Menor	Usar rFVIIa según riesgo/procedimiento	rFVIIa <45 µg/kg (1-2 dosis)	aPCC no recomendado rutinario; riesgo trombótico si dosis alta o prolongada.
	Mayor	rFVIIa de preferencia	rFVIIa 45-90 µg/kg c/3h, individualizado	Caso por caso: AT <10-20% valorar indicar reemplazo AT

05 Conclusiones

CONCLUSIONES

- **Terapia no sustitutiva en hemofilia:** Experiencia en **manejo perioperatorio**, con buena eficacia y seguridad
- Necesario **terapia coadyuvante:** CFC o agentes bypass.
 - Evitar uso prolongado o dosis altas de **CCPa**.
- **Individualización** obligatoria según inhibidor, tipo de cirugía y riesgo trombótico.
- **Recomendaciones generales:**
 - ✓ Cirugía menor:
 - **Sin factor** profiláctico adicional (individualizar).
 - Valorar **ácido tranexámico** local.
 - Mantener tratamiento profiláctico.
 - ✓ Cirugía mayor:
 - Valorar discontinuar concizumab y marstacimab.
 - Sin inhibidor → **CFC correspondiente**
 - Con inhibidor → **rFVIIa** preferido.
- **Seguridad:** Vigilar signos de trombosis/MAT, inhibidor.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost.* 2019 Jul;119(7):1084-1093.
2. Benitez O, Kim HK, Taylor CT, McDonald R, et al. Surgical and Medical Procedures in Participants With Hemophilia A or B Without Inhibitors Receiving Marstacimab in the BASIS and Open-Label Extension Trials. PO048. EAHAD 2025 (Milan, 4-7 Febrero 2025).
3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, et al. J. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood.* 2021 Apr 22;137(16):2231-2242.
4. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddell A, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia.* 2018 May;24(3):344-347.
5. Coppola A, Castaman G, Santoro RC, Mancuso ME, et al; ad hoc Working Group. Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Haemophilia.* 2020 Nov;26(6):937-945.
6. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia.* 2021 May;27(3):e305-e313.
7. Fontana P, Alberio L, Albisetti M, Angelillo-Scherrer A, et al. Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab. *Swiss Med Wkly.* 2020 Dec 18;150:w20422.
8. Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al; 'Ständige Kommission Hämophilie' (Haemophilia board) of the German, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH). Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A. *Hamostaseologie.* 2020 Dec;40(5):561-571.
9. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia.* 2021 Jul;27(4):519-530.

10. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv.* 2022 Dec 27;6(24):6140-6150
11. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
12. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv.* 2020 May 12;4(9):2111-2118.
13. López-Jaime FJ, Benítez O, Díaz Jordán BL, Montaña A, Coll J, Quintana París L, Gómez-Del Castillo Solano MDC. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia a with emicizumab. *Hematology.* 2023 Dec;28(1):2166334.
14. López-Jaime FJ, Barnes C, Chan AKC, Linari S, et al. Surgical Procedures and Haemostatic Outcome in Patients with Haemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis in Phase 3 explorer7 and explorer8 Trials. PO064. EAHAD 2024 (Frankfurt, 6-9 Febrero 2024)
15. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia.* 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103-110.
16. Ozelo MC, Yamaguti-Hayakawa GG. Impact of novel hemophilia therapies around the world. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Apr 12;6(3):e12695.
17. Pipe, SW, Lissitchkov T, Georgiev P, Mangles S, et al. (2025). Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. *Blood Advances*, 9(5), 1147-1158.
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
19. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia.* 2019 Sep;25(5):731-737
20. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, Nolan B, Srivastava A. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 May 16;7(4):100179.

Manejo de las cirugías en pacientes en tratamiento con factores EHL.

Dra. Olga Benítez Hidalgo

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

- La cirugía en pacientes con hemofilia representa un **riesgo elevado de sangrado**.
- Históricamente, ha requerido **preparación específica y cobertura hemostática intensiva**, con control estricto y dosis frecuentes.

La aparición de productos de vida media extendida (EHL) ha transformado el abordaje quirúrgico:

- mayor duración, menor frecuencia de administración
- facilita planificación y cobertura hemostática estable



INTRODUCCIÓN

¿Por qué es importante revisar las cirugías con productos EHL?

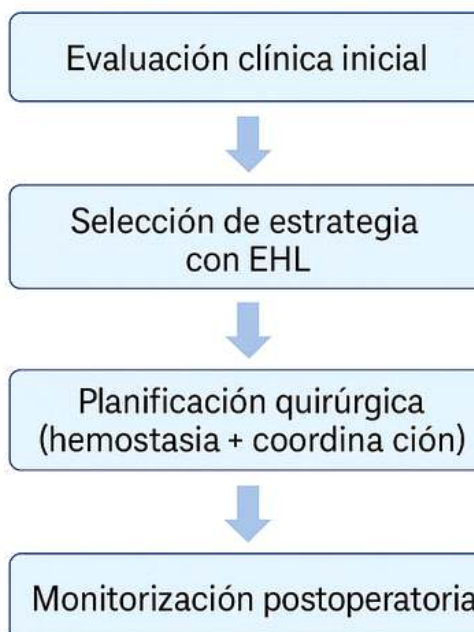
- Aumento de cirugías programadas y de urgencia en pacientes con hemofilia.
- Mayor disponibilidad de EHL en la práctica clínica habitual.
- Necesidad de **protocolos ajustados** a nuevos tratamientos.
- EHL suponen un **cambio de paradigma** en cobertura y planificación quirúrgica.

OBJETIVOS

- ❑ Comprender el rol de los productos EHL de FVIII y FIX en el contexto quirúrgico.
- ❑ Conocer sus ventajas clínicas frente a productos convencionales.
- ❑ Analizar estrategias de manejo perioperatorio en hemofilia A y B.
- ❑ Revisar recomendaciones prácticas y evidencia clínica actual.

MANEJO PREOPERATORIO

- **EVALUACIÓN INICIAL**
 - Tipo y gravedad de la hemofilia
 - Historia de sangrados y cirugías previas
 - Presencia o ausencia de inhibidores
 - Tipo de cirugía: mayor o menor
- **ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**
 - Dosis según producto y tipo de cirugía
 - Posibilidad de estudio farmacocinético
- **PLANIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN**
 - Diseño del esquema de cobertura hemostática



MANEJO PREOPERATORIO

 **Objetivo de nivel de FVIII según el tipo de cirugía**

Tipo de procedimiento	Nivel objetivo FVIII	Duración del tratamiento
Cirugía mayor	80–100% ? 30 –50%	7–14 días
Cirugía menor	50–80%	1–2 días

 **Ajustes basados en evolución clínica, tipo de cirugía y respuesta al tratamiento**

EVIDENCIA CLÍNICA: rFVIII-SC

- Eficacia hemostática calificada como excelente en 28/32 cirugías y buena en el resto (4/32).

Tipo de cirugía	n
Circuncisión	7
Extracción dental	4
Artroplastia de rodilla	2
Alargamiento del Tendón de Aquiles	2
Reemplazo o retirada del port-a-cath	2
Apendicectomía	1
Artrodosis del tobillo	1
Sinovectomía artroscópica	1
Ortodoncia (acercamiento y colocación de cadena)	1
Desbridamiento y aplicación de Hemovac	1
Escisión, curetaje y hueso	1
Reemplazo de cadera	1
ILIDAROV de fémur distal derecho	1
Manipulación de rodilla	1
Espacio de rodilla e inmovilización	1
Osteotomía	1
Reducción abierta	1
Drenaje de herida e injerto de piel	1
Sustitución de rodilla	1
Saucerización y desbridamiento	1
TOTAL	32

TABLE 4 Consumption of rFVIII-SingleChain for surgical prophylaxis and Intraoperative blood loss

	Day of surgery		Postsurgical period			Total
	Presurgery	Intraoperative	>0 to ≤72 h	>0 to ≤168 h	>0 to ≤336 h	
Dose, IU/kg	(n = 21)	(n = 0)	(n = 19)	(n = 19)	(n = 19)	(n = 24)
Median (min-max)	71.5 (49-161)	...	233.5 (36-448)	338.0 (36-774)	407.4 (36-1344)	495.8 (50-3381)
Mean (SD)	76.9 (33.16)	...	226.1 (112.63)	344.1 (193.05)	434.2 (313.30)	683.8 (762.22)
Observed blood loss (ml)	...	(n = 30)
Median (min-max)	...	5.0 (0-400)
Mean (SD)	...	56.7 (94.22)

Abbreviation: SD, standard deviation

 **No se necesitó dosis intraoperatoria a pesar de la pérdida sanguínea.**

EVIDENCIA CLÍNICA: rFVIII-SC

1. Dr. Juárez, et al. Poster 90. SEFH2022.- 8 cirugías con AFSTYLA® en 7 pacientes adultos con HA.

- Se describe la **cohorte de pacientes. Eficacia hemostática. Seguridad. Consumos perioperatorios.**
- Se describe el **caso de una cirugía mayor**

AFSTYLA® demuestra una excelente eficacia hemostática en la gran mayoría de las cirugías evaluadas. El coste en unidades fue inferior frente a las alternativas potenciales.

2. Dr. Nuñez et al. Poster.SETH2022.- 15 cirugías con AFSTYLA® en 9 pacientes adultos con HA.

- Se describe por paciente el **tipo de cirugía, las dosis pre/intraquirúrgica** (UI y UI/Kg), el **consumo total** (UI/Kg y UI), el **número de días en tratamiento post-quirúrgicos, la eficacia hemostática** .
- Y el **coste de todas las cirugías con AFSTYLA® vs FVIII plasmático y vs FVIII-EHL**

AFSTYLA® fue seguro y eficaz para alcanzar la hemostasia quirúrgica y perioperatoria, la tasa global de éxito del tratamiento fue del 93%. En el paciente ilustrado, los consumos de AFSTYLA® durante la prótesis de tobillo son los esperados, con excelente eficacia hemostática y buen perfil de seguridad.

EVIDENCIA CLÍNICA: ruriocogalfa pegol

Estudio fase III multicéntrico

Cirugías evaluadas:

21 cirugías mayores

3 cirugías menores

Resultados

100-% de las cirugías calificadas como “excelente”

Incluye procedimientos ortopédicos (reemplazos articulares), dentales y gastrointestinales

Tolerancia y perfil de seguridad consistentes con estudios previos; sin reacciones graves registradas

EVIDENCIA CLÍNICA: damoctocogalfa pegol

Estudios: PROTECT VIII, PROTECT VIII Kids

Cirugías evaluadas

- 69 cirugías menores (pacientes: 36 adultos, 5 < 12 años)
- 26 cirugías mayores (20 pacientes)

Resultados hemostáticos:

- 79.7-% sin sangrado, 17.4-% sangrado <10-mL
- 100-% procedimientos evaluados “buenos” o “excelentes” por los cirujanos
- No sangrados intraoperatorio
- Mediana dosis el día 0: **77.6-IU/kg** (rango 42.9–136.4)
- 42% de las cirugías requirieron **0 o 1 infusión en las primeras 24-h**

EVIDENCIA CLÍNICA: rFVIIIFc

Estudios: A-LONG, Kids A-LONG, ASPIRE

Cirugías evaluadas:

- 45 cirugías mayores (29 pacientes: 2 < 12 años)
- 90 cirugías menores (70 pacientes: 23 < 12 años)

Resultados:

- Control hemostático evaluado como **excelente en 93% cirugías mayores**
- Buen perfil de seguridad, **sin desarrollo de inhibidores** nuevos ni eventos tromboticos.
- Mediana hospitalización 8 días (2-32)

	Cirugía mayor (N=44)	Cirugía menor (N=84)
A-LONG	42	58
Mediana dosis carga	59 (35–111)	51 (25–100)
Mediana infusiones	2 (1-3)	1 (1–2)
Mediana consumo	81 (39–158)	52 (25–112)
Kids A-LONG	2	26
Mediana dosis carga	38, 66	63 (30–108)
Mediana infusiones	1, 1	2 (1–3)
Mediana consumo	38, 66	88 (53–216)

EVIDENCIA CLÍNICA: Turoctocog alfa pegol

Estudios: Pathfinder3 y Pathfinder5

Cirugías evaluadas:

49 cirugías mayores (35 pacientes)

45 cirugías menores en < 12 años (23 pacientes)

Resultados:

Control hemostático evaluado como excelente o buena en 95.9%

Buen perfil de seguridad, sin desarrollo de inhibidores nuevos ni eventos trombóticos.

Mediana hospitalización: 10 días

Se registró 1 sangrado postoperatorio grave (pero manejado con éxito).

	Cirugía mayor (N=49)
Mediana dosis carga	51.2 (27.2-86.2)
Mediana infusiones	6 (3-9)
Mediana consumo	30.6 (15.5-59.6)

EVIDENCIA CLÍNICA: Efa

Estudios: XTEND-1, XTEND-Kids, XTEND-ed

Cirugías evaluadas:

49 cirugías mayores (41 pacientes: 9 < 18 años)

32 cirugías menores (28 pacientes: 13 < 18 años)

Resultados:

Control hemostático evaluado como excelente en 88% cirugías mayores

Buen perfil de seguridad, sin desarrollo de inhibidores nuevos ni eventos trombóticos.

	Cirugía mayor (N=49)	Cirugía menor (N=32)
Mediana dosis carga	50	50
Mediana infusiones	4 (1-7)	2 (1-6)
Mediana consumo	162.5 (45.4-360.6)	102 (48.1-199.2)

DATOS COMPARATIVOS: rFVIII-EHL

Producto (FVIII EHL)	Eficacia hemostática	Tipo de cirugías	Consumo medio total	Ventajas clínicas
AFSTYLA® (lonocotocog alfa)	93% excelente/buena	23 cirugías en 9 pacientes	Variable (ver estudio SETH)	Buena eficacia, coste en UI inferior a otras opciones
rFVIII Fc (efmorocotocog alfa)	93% excelente	45 mayores, 90 menores (A-LONG, ASPIRE)	No informada detalladamente	Sin inhibidores ni eventos trombóticos
Turoctocog alfa pegol (Adynovi®)	95.9% excelente/buena	49 mayores (pathfinder 3), 45 menores (p. 5)	Día 0: ~75 UI/kg	Dosis espaciadas, sin inhibidores
Efanescocotocog alfa (Altuvect)	88% excelente	49 mayores, 32 menores (XTEND- 1/Kids)	No publicado detalladamente	Administración semanal, muy buena tolerancia
Jivi® (BAY 94-9027)	100% excelente/buena	26 cirugías mayores + 69 menores	Día 0: ~77.6 UI/kg (mayores)	Menor frecuencia de infusión, uso real positivo

EVIDENCIA CLÍNICA: rFIXFc

Estudios: B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND

Cirugías evaluadas:

35 cirugías mayores (22 pacientes: 1 < 12 años)

55 cirugías menores (37 pacientes: 4 < 12 años)

Resultados:

Control hemostático evaluado como excelente en 88% cirugías mayores

Buen perfil de seguridad, sin desarrollo de inhibidores nuevos ni eventos trombóticos.

Mediana hospitalización 9 días (6–21)

	Cirugía mayor (N=35)	Cirugía menor (N=55)
B-LONG^a	34	50 ^{b,c}
Mediana dosis carga	100 (49–183)	80 (29–142)
Mediana infusiones	2 (1–4)	1 (1–3)
Mediana consumo	144 (51–421 ^e)	84 (29–293)
Kids B-LONG^a	1 ^f	5
Mediana dosis carga	99	128 (67–153)
Mediana infusiones	1	2 (1–2)
Mediana consumo	99	202 (67–261)

EVIDENCIA CLÍNICA: N9-GP

Estudios: Paradigm3

Cirugías evaluadas:

13 cirugías mayores (22 pacientes: 1 < 12 años)

Resultados:

Control hemostático evaluado como excelente en 76.9% cirugías mayores

Buen perfil de seguridad, sin desarrollo de inhibidores nuevos ni eventos tromboticos.

3 pacientes requirieron dosis post cirugía (42.3UI/kg)

	Cirugía mayor (N=13)
Mediana dosis carga	80
Media infusiones	2

EVIDENCIA CLÍNICA: FIX-FP

◆ **Datos clínicos (n = 38 cirugías mayores)**

Tipo de cirugía: ortopédicas (34%), digestivas (16%)

Mediana de niveles preoperatorios: 38 UI/dl (21–65)

Pico postinfusión: 100 UI/dl (81–110)

Consumo total: 128 UI/kg (80–279)

✓ **Eficacia:**

95% de los investigadores la evaluaron como “excelente” o “buena”

100% evaluó la seguridad como “buena”

Sin eventos adversos reportados

EVIDENCIA CLÍNICA: FIX-FP

◆ Datos clínicos (n = 27 cirugías menores)

Tipo de cirugía: dentales (37%), ortopédicas (22%)

Mediana de niveles preoperatorios: 7 UI/dl (IQR 0–12)

Pico postinfusión: 91 UI/dl (IQR 85–93)

Consumo total: 70 UI/kg (IQR 60–93)

✓ Eficacia y seguridad:

Muy alta en procedimientos menores

Uso racional de factor, con control eficaz del sangrado

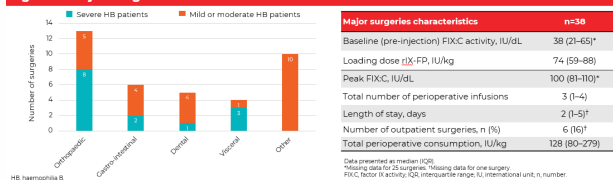
Sin complicaciones clínicas reportadas

Curtin J et al. Thrombosis Research 2020; 188:85-89

EVIDENCIA CLÍNICA: FIX-FP en vida real

Este análisis se enfoca en 42 pacientes que se sometieron a un total de 65 cirugías con rIX-FP, incluyendo un paciente pediátrico

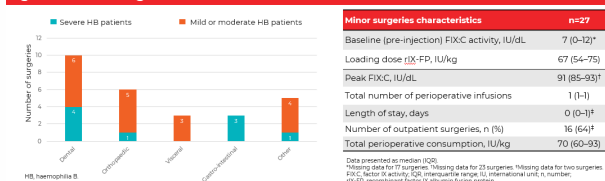
Figure 1: Major surgeries



• Cirugías mayores (n=38):

- La mayoría fueron ortopédicas (34%) y digestivas (16%)
- Mediana (IQR) niveles FIX preoperatorio fue 38 (21-65) UI/dl
- Mediana (IQR) pico niveles FIX fue 100 (81-110) UI/dl
- Mediana (IQR) consumo rIX-FP fue 128 (80-279) UI/kg por cirugía

Figure 3: Minor surgeries



• Cirugías menores (n=27):

- La mayoría fueron dentales (37%) y ortopédicas (22%)
- Mediana (IQR) niveles FIX preoperatorio fue 7 (0-12) UI/dl
- Mediana (IQR) pico niveles FIX fue 91 (85-93) UI/dl
- Mediana (IQR) consumo rIX-FP fue 70 (60-93) UI/kg por cirugía

En general, 53/56 (95%) investigadores describieron la eficacia de la prevención de sangrados en el ámbito quirúrgico como “excelente” o “buena”, y el 100% evaluó la seguridad como “buena”. No se reportaron EAs.

1. PO100. Fouassier M et al. Surgical use of rIX-FP in patients with haemophilia B: French real-world data. EAHAD 2025. Milan. Febrero 2025.

DATOS COMPARATIVOS: rFIX-Fc, N9-GP, FIX-FP

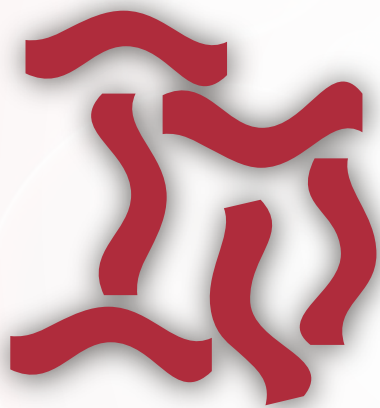
Producto	Eficacia hemostática	Consumo total medio (UI/kg)	¿Dosis intraoperatoria necesaria?
rFIXFc	88% "excelente" (B-LONG)	No reportado con detalle	Sí, en la mayoría de casos
N9-GP	76.9% "excelente" (PARADIGM3)	Mediana post: ~42.3 UI/kg	En algunos casos
FIX-FP	93.3% "excelente/buena" (real world + Curtin 2020)	250.1 (- 152.3) en cirugías mayores	No en el 93.3% de las cirugías ortopédicas

CONCLUSIONES

- Eficacia comprobada:** Los productos EHL de FVIII y FIX han demostrado **alta eficacia hemostática (>90%)** en cirugías mayores y menores, con buenos perfiles de seguridad.
- Simplificación del manejo:** Gracias a su vida media prolongada, permiten **menos infusiones**, menor variabilidad y una cobertura más estable en el perioperatorio.
- Individualización del tratamiento:** El manejo quirúrgico debe adaptarse al tipo de producto, tipo de cirugía, historia del paciente, disponibilidad y respuesta individual
- Evidencia creciente:** Los datos clínicos y de vida real **apoyan el uso rutinario de EHL como alternativa eficaz y segura a los factores estándar.**
- Requiere abordaje multidisciplinario:** El éxito quirúrgico en hemofilia depende de una coordinación estrecha entre hematología, cirugía, anestesia y laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tosetto A, et al. Haemophilia. 2020;26:450–8.
2. Escobar MA, et al. Haemophilia. 2017;23:67–76.
3. Chan AKC, et al. ISTH 2024; OC 14.1.
4. Chan A, et al. EAHAD 2025; February 4–7; Milan, Italy. ABS-1243.
5. Chowdary P, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022.
6. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013.
7. Fischer K, et al. Lancet Haematol. 2017.
8. Pasi KJ, et al. Haemophilia. 2020.
9. Powell JS, et al. Br J Haematol. 2015.
10. Pasi KJ, et al. Thromb Haemost. 2017.
11. Ozelo MC, et al. ASH 2015; Abstract P1083.
12. Mahlangu J, et al. Blood. 2014.
13. Young G, et al. J Thromb. 2015.
14. Nolan B, et al. Haemophilia. 2020.
15. Curtin J, et al. Thromb Res. 2020;188:85–9.
16. Fouassier M, et al. EAHAD 2025; February; Milan, Italy. PO100.
17. Mahlangu J, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12665.
18. Chowdary P, et al. Haemophilia. 2022;28:158–65.
19. Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(7):102208.



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA

Seminario Online

“Manejo de las cirugías en pacientes en tratamiento con factores de vida media extendida o terapia no sustitutiva”

18

junio 2025

18:00

horas



MODERADOR:

DR. JOSE MANUEL CALVO VILLAS

FILIACIÓN: Jefe del Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.



PONENTE:

DR. FRANCISCO LÓPEZ JAIME

PONENCIA: “Cirugía en hemofilia con terapias no sustitutivas: estado actual y recomendaciones”.

FILIACIÓN: Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Regional de Málaga.



PONENTE:

DRA. OLGA BENÍTEZ HIDALGO

PONENCIA: “Manejo de las cirugías en pacientes en tratamiento con factores EHL”
FILIACIÓN: Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

CON LA COLABORACIÓN DE:



www.rfve.es



rfve@rfve.org



**REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA**