Thrombosis and Haemostasis

International Journal for Vascular Biology and Medicine

XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Ponencias y Comunicaciones

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

26-30 de octubre de 2020, virtual

Local handout produced and distributed in Spain with the permission of: Thrombosis and Haemostasis

Thieme

Cómo acceder a la revista de ponencias y comunicaciones de la SEHH y la SETH

La Revista de Ponencias y Comunicaciones del LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y del XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia está disponible únicamente *on line*. Esta modalidad ofrece muchas posibilidades, como hacer búsquedas por autor, temas, etc., y la posibilidad de imprimir.

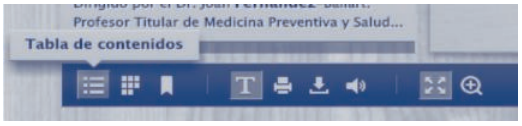
Buscador

La opción del buscador se encuentra en la parte superior derecha. Simplemente se escribe la palabra que se desee buscar y automáticamente se desplegará un menú en la parte lateral izquierda con las distintas páginas en las que se encuentra el término buscado. Si queremos acceder a dicha página basta con situar el cursor encima y hacer clic. Si no fuese la página que estamos buscando podemos continuar la búsqueda en el menú que nos ha aparecido anteriormente en el lateral izquierdo o iniciar una nueva.

MENÚ DE LA PARTE INFERIOR IZQUIERDA

Tabla de contenidos

Aquí encontraremos el sumario. Podremos acceder directamente a las comunicaciones, ponencias o pósteres.



Miniaturas

Desde esta opción del menú podremos visualizar toda la revista en miniatura y ver todas sus páginas.

Marcadores

Permite marcar las páginas en las que veamos algo interesante y guardarlas en esta opción. También se pueden guardar e imprimir todas las páginas que hemos marcado.

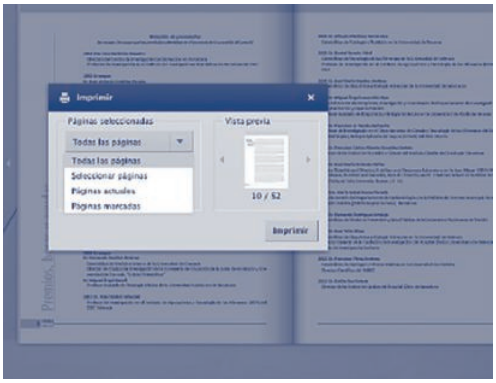
Seleccionar texto

Nos permite seleccionar el texto que deseamos para copiar en otro archivo o imprimir.

Impresión

Hay varias opciones de impresión. Desde el mismo menú de acceso se muestran todas las posibilidades:

1. Imprimir toda la revista.
2. Imprimir las páginas marcadas.
3. Imprimir un intervalo. En esta opción tendríamos que señalizar las páginas que deseamos. Por ejemplo, queremos imprimir nuestra comunicación, que se encuentra entre las páginas 8-12. Marcaríamos: imprimir desde 8 hasta 12.
4. Imprimir página/s actual/es.



Zoom

Si queremos ampliar la página basta con hacer doble clic en la página en la que estemos situados y automáticamente se ampliará. Si queremos minimizar, repetiremos el mismo proceso.

MENÚ DE LA PARTE INFERIOR DERECHA

Pasapáginas

Permite ir a la página siguiente o anterior, así como situarse en la primera o última página.

Pase con diapositivas

Las páginas pasan solas automáticamente en un intervalo de 3 o 4 segundos.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º
Telf.: 91 782 00 35 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: edita@grupoaran.com - http://www.grupoaran.com

Imprint
© 2020. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
Spanish handout produced for and distributed in Spain with the kind permission of Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstrasse 14, 70469 Stuttgart, Germany. Neither Thieme, the Publisher, nor the Editors-in-Chief of Thrombosis and Haemostasis are responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions, inaccuracies or for any consequences arising from the information published herein. Approved product information should be reviewed before prescribing

Comités

Comité Organizador

Presidentes
Felipe Prósper Cardoso
José A. Páramo Fernández

Vocales
Ana Alfonso Piérola
Enrique Andreu Oltra
M.ª Luisa Antelo Caamaño
M.ª José Calasanz Abinzano
Itziar Ezpeletea Irazoz
Rocío Figueroa Mora
José A. García Erce
Ramón Lecumberri Villamediana
Andrea Manubens Guarch
M.ª Carmen Mateos Rodríguez
Josune Orbe Lopategui
Bruno Paiva
M.ª José Paloma Mora
Carlos Panizo Santos
Esther Pena Carbó
Ana Margarita Redondo Izal
José Rifón Roca
Paula Rodríguez Otero
Jesús San Miguel Izquierdo
Sara Villar Fernández

Comité Científico de la SEHH

Presidente
José María Moraleda Jiménez

Vocales
Rafael Duarte Palomino
(coordinador del programa educacional)
Ana Alfonso Piérola
Jordi Esteve Reyner
Jesús María Hernández Rivas
Rosario Morales Camacho
Gemma Moreno Jiménez
José Tomás Navarro Ferrando
José Manuel Puerta Puerta
José María Raya Sánchez
Paula Rodríguez Otero
Eduardo Salido Fiérrez
Pedro Sánchez Godoy
Juan Carlos Vallejo Llamas
Lucrecia Yáñez Sansegundo

Comité Científico de la SETH

Presidente
José Ramón González Porras

Vocales
M.ª Teresa Álvarez Román (coordinadora del programa educacional)
Saturnino Haya Guaita
Mónica Martín Salces
Vanessa Roldán Schilling
Dolors Tàssies Penella
Josune Orbe Lopategui

Índice SETH

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

PONENCIAS **1**
- La trombosis en la mujer. 2000 años después de Metrodora 3
- Cardiopatía isquémica y mujer 4
- Trombosis y cáncer de mama 7
- Impacto del diagnóstico molecular en hematología: hemostasia 10
- Hematopoyesis clonal e inflamación vascular: nuevas implicaciones en la enfermedad cardiovascular aterotrombótica 15
- ¿Cómo repercuten los actuales avances médicos en las portadoras de hemofilia? 18
- ¿Evolución del tratamiento de la hemofilia en las últimas décadas: ¿dónde está el final? 19
- Mujeres portadoras de hemofilia: vivencias y apoyo psicológico 24
- Importancia de la detección precoz de la hipofibrinogenemia en el paciente con trauma grave 28
- Tratamiento antitrombótico en el paciente frágil: primum non nocere 31
- Tratamiento de las emergencias trombóticas sistémicas 36
- Anticoagulación en la COVID-19 39

SESIÓN PLENARIA **41**

COMUNICACIONES ORALES **51**
- Trombosis 53
- Tratamientos antitrombóticos 67
- Coagulopatías congénitas 68
- Hematología/COVID-19 76
- Diátesis hemorrágica 115
- Plaquetas/biología vascular 123
- Conceptos básicos en hemostasia 134
- Miscelánea 137
- Métodos de diagnóstico y marcadores 141

PÓSTERES **143**
- Conceptos básicos en hemostasia 145
- Diátesis hemorrágica 145
- Métodos de diagnóstico y marcadores 153
- Plaquetas/biología vascular 159
- Tratamientos antitrombóticos 167
- Trombosis 186
- Coagulopatías congénitas 202
- Miscelánea 217
- Hematología/COVID-19 223

PUBLICACIÓN 273
- Diátesis hemorrágica 275
- Métodos de diagnóstico y marcadoresa 275
- Tratamientos antitrombóticos 276
- Trombosis 278
- Coagulopatías congénitas 286
- Miscelánea 287
- Hematología/COVID-19 294

Ponencias

La trombosis en la mujer. 2000 años después de Metrodora

Coordinadores: Dra. Vanessa Roldán Schilling. Hospital General Universitaro Morales Meseguer. Murcia
Dr. Ramón Lecumberri Villamediana. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Metrodora fue médico y cirujana en la antigua Grecia y a ella se le atribuye el primer tratado específicamente dedicado a la salud y a la enfermedad de la mujer. Sirva este simposio como homenaje a ella, ya que aunque perseguimos la igualdad, hay muchos aspectos en nuestra biología que hacen que no enfermemos de la misma forma.

El simposio arranca con la Dra. Middeldorp, del Hospital Universitario de Ámsterdam, que tiene como misión qué hacer y qué no en trombofilia y gestación. Hará un repaso sobre qué pacientes testar y qué pacientes tratar. Por último, hablará del papel del tratamiento antitrombótico en las complicaciones asociadas a la gestación, especialmente en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico. Es una charla muy útil para la práctica clínica diaria, sobre todo porque está basada en casos clínicos.

"La cardiopatía isquémica no es cosa solo de hombres". La Dra. Mazón, cardióloga en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, ha preparado una magnífica revisión sobre la cardiopatía isquémica en mujeres como representación de la patología arterial en el sexo femenino. La cardiopatía isquémica en la mujer es la segunda causa de muerte en España. Los factores de riesgo tradicionales afectan de igual manera a las mujeres, sobre todo a partir de la menopausia, pero existen otros factores de riesgo añadidos que pueden considerarse específicos de la población femenina. También se han descrito diferencias en la presentación clínica de la cardiopatía isquémica en las mujeres, sobre todo en las que sufren un infarto agudo de miocardio. Pero, independientemente del síntoma principal, el problema más importante es el retraso en solicitar atención médica. Afortunadamente, esto está cambiando gracias a ambiciosas campañas de divulgación, lideradas por la iniciativa Go Red for Women, dirigidas no solo a pacientes y profesionales sanitarios, sino también a la población general e instituciones públicas.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. El aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos venosos en el cáncer de mama es bien conocido, con un riesgo relativo en torno a 3-4 en registros poblacionales. Debido a la elevada incidencia de la neoplasia, el tromboembolismo asociado al cáncer de mama es frecuente. A lo largo de su ponencia, el Dr. Ayala, del Hospital Universitario Morales Meseguer, de Murcia, tratará de responder a cuatro preguntas relacionadas con esta situación clínica. Así, hablará del riesgo asociado al cáncer de mama y de la necesidad o no de hacer profilaxis. Abordará las estrategias terapéuticas y, lo más importante, si la evaluación del riesgo tromboembólico puede ser un factor relevante en la toma de decisiones sobre el tratamiento antineoplásico en las pacientes con cáncer de mama, en particular en lo que respecta a la hormonoterapia. Por último, de la influencia del tromboembolismo venoso en el pronóstico del cáncer de mama.

Cardiopatía isquémica y mujer

Mazón Ramos P.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

A pesar de que siempre se han relacionado con el sexo masculino, en nuestro país las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la mujer y, entre ellas, la cardiopatía isquémica ocupa el segundo lugar tras el ictus.

Se han constatado múltiples diferencias en la cardiopatía isquémica en la mujer al compararla con el hombre. En ocasiones son aspectos que podemos considerar ligados al sexo, como algunos factores de riesgo específicos y algunos mecanismos fisiopatológicos que ocurren con más frecuencia en la población femenina, pero otras veces son más una cuestión de género, consecuencia de actitudes distintas frente a la enfermedad, tanto de los profesionales sanitarios, de los responsables del abordaje diagnóstico y terapéutico como de la sociedad en general, que mantiene una menor percepción de la enfermedad.

Cuando se calcula el riesgo de las mujeres de fallecer por una patología cardiovascular, basado en los factores de riesgo tradicionales (tabaco, hipertensión arterial, diabetes e hiperlipemia), como nos recomienda la Sociedad Europea de Cardiología, es muy importante el peso que tiene la edad en esta estratificación. En las mujeres, es a partir de la menopausia, al perder la protección hormonal, cuando el riesgo empieza a ser significativo (1) (Fig. 1).

Pero en las mujeres hay otros factores de riesgo que no se contemplan en las escalas clásicas y que pueden influir de forma definitiva en el peligro de padecer, entre otras patologías, cardiopatía isquémica. Así, se ha descrito esta relación con factores hormonales (como ovario poliquístico, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva), con factores psicosociales (como la depresión o la ansiedad, el nivel socioeconómico) y con otros factores (como problemas en embarazo y parto, antecedentes de quimioterapia y radioterapia o enfermedades autoinmunes) (2).

El mecanismo fisiopatológico más frecuente implicado en la cardiopatía isquémica es el desarrollo de aterosclerosis en la pared de las arterias coronarias. Este proceso se inicia en los primeros años de vida y va progresando en las siguientes décadas. Si las placas ateroscleróticas condicionan una estenosis significativa de las arterias pueden aparecer síntomas en relación al desequilibrio demanda/aporte de oxígeno al miocardio, habitualmente como angina de pecho. Pero el principal problema surge si una placa se complica; es decir, si se rompe o fisura y expone su contenido lipídico al torrente sanguíneo, lo que provoca una trombosis intracoronaria, que ocluirá por completo la luz del vaso, y la ausencia de perfusión en el territorio afectado se traducirá en la necrosis o el infarto de miocardio.

Pero la aterosclerosis no es el único mecanismo responsable de la isquemia. Existen otras situaciones, en ausencia de obstrucción de las arterias, que pueden comprometer la perfusión coronaria y originar manifestaciones clínicas, agudas o crónicas. Así, se conoce como INOCA la isquemia sin obstrucción coronaria *(Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries)* y MINOCA cuando existe necrosis o infarto por este motivo *(Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries).* Es precisamente en las mujeres en quienes aparecen con más frecuencia estos problemas, que pueden deberse a espasmo coronario, disfunción microvascular o disección coronaria, como principales causas (3) (Fig. 2).

También se han descrito diferencias en la presentación clínica de la cardiopatía isquémica en las mujeres, sobre todo en las que sufren un infarto agudo de miocardio. Aunque en más de la mitad de los casos reconocen haber presentado dolor torácico, no es raro que se haya atribuido a otros motivos (digestivos, osteomusculares, psicológicos…). En ocasiones, hay otras manifestaciones más inespecíficas, como fatiga, dificultad respiratoria,

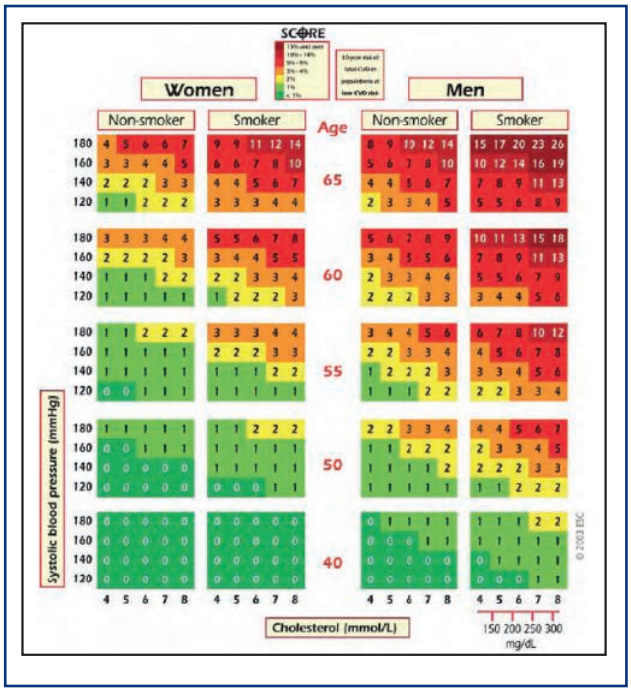


Figura 1. Escala o *score* de la Sociedad Europea de Cardiología en la que se calcula el riesgo de fallecer en los diez años siguientes a una enfermedad cardiovascular basada en la edad, el hábito de fumar y los niveles de presión arterial y colesterol (1).

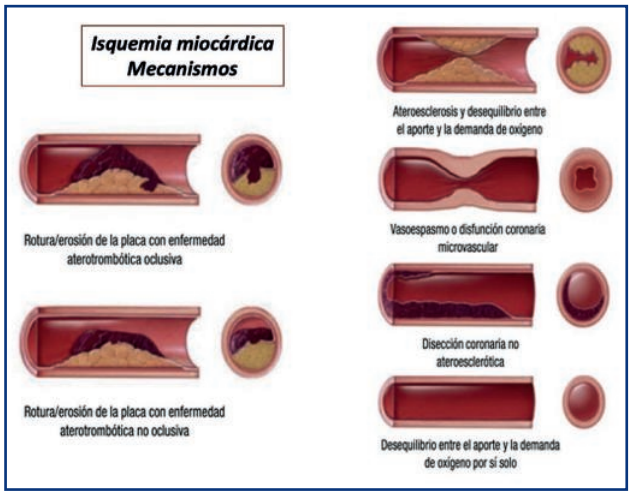


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos responsables de isquemia miocárdica.

debilidad… (4), pero, independientemente del síntoma principal, el problema más importante es el retraso en solicitar atención médica en una situación en la que el tiempo de intervención es crítico, pues cuanto antes se diagnostique y se trate un infarto, mayor es la probabilidad de sobrevivir y de tener menos secuelas.

Así, en más de mil pacientes consecutivos atendidos en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela diagnosticados de infarto agudo de miocardio, se demostró que las mujeres (23 % del total) habían tardado en consultar más de 3 horas desde el inicio de los síntomas, aproximadamente 30 minutos más que los hombres, y también habían sido diagnosticadas más tarde (casi otros 30 minutos más) (Fig. 3).

Por otro lado, aunque resulte paradójico, en las mujeres es más frecuente la presencia de angina, a pesar de tener una enfermedad coronaria menos extensa y con menos isquemia documentada, comparada con los hombres, como se ha puesto de manifiesto en el reciente estudio ISCHEMIA (5).

En cuanto al tratamiento, las principales indicaciones de las guías de práctica clínica se basan en ensayos clínicos y registros que han incluido una mayoría de hombres. Para evitar este sesgo, hay algunas guías como las de prevención cardiovascular de la American Heart Association que incorporan en sus recomendaciones el índice de generalización, que representa si estas se pueden aplicar también a las mujeres (6). Pero no es habitual encontrar este criterio en otros documentos. Así, en relación al tratamiento antitrombótico en los síndromes coronarios, tanto agudos como crónicos, las indicaciones se basan en los resultados de estudios que apenas incluyen una cuarta parte de mujeres. Por ejemplo, había un 24 % de mujeres en el ISAR-REACT (7) que comparaba dos antiagregantes (Prasugrel frente a Ticagrelor) asociados a AAS en síndrome coronario agudo o en el REDUAL-PCI, que comparaba dos anticoagulantes (dabigatrán frente a warfarina) asociados a antiagregantes en pacientes con enfermedad coronaria y fibrilación auricular (8). En estos escenarios hay que aplicar con cautela estas estrategias terapéuticas, ya que es mayor el riesgo de sangrado en la población femenina, como podemos calcular por medio de escalas como CRUSADE (9).

Pero hay otras circunstancias en las que es muy evidente que no se trata igual a las mujeres, como sucede en la incorporación a la rehabilitación cardíaca. Aquí influyen muchos aspectos socioeconómicos, muy relacionados con el papel que la mujer ocupa en la sociedad, sobre todo en relación a sus responsabilidades domésticas. Cuando una paciente, ama de casa, tiene un infarto de miocardio, después no "disfruta" de una baja laboral que le permita disponer de tiempo para recuperarse y participar en los programas estructurados de rehabilitación cardíaca. En cambio, se ha demostrado mayor beneficio pronóstico en las mujeres que completan esta actividad (10).

De todas formas, aunque se mantienen bastantes diferencias en la atención a las mujeres con enfermedad cardiovascular, la situación ha cambiado de forma significativa en los últimos 30 años. Fue en 1991 cuando la Dra. B Healy acuñó el término *síndrome de Yentl* para explicar que las mujeres tenían que parecer hombres para recibir un trato igualitario. Se basaba en una novela en la que una chica judía se vestía de hombre para poder estudiar (11).

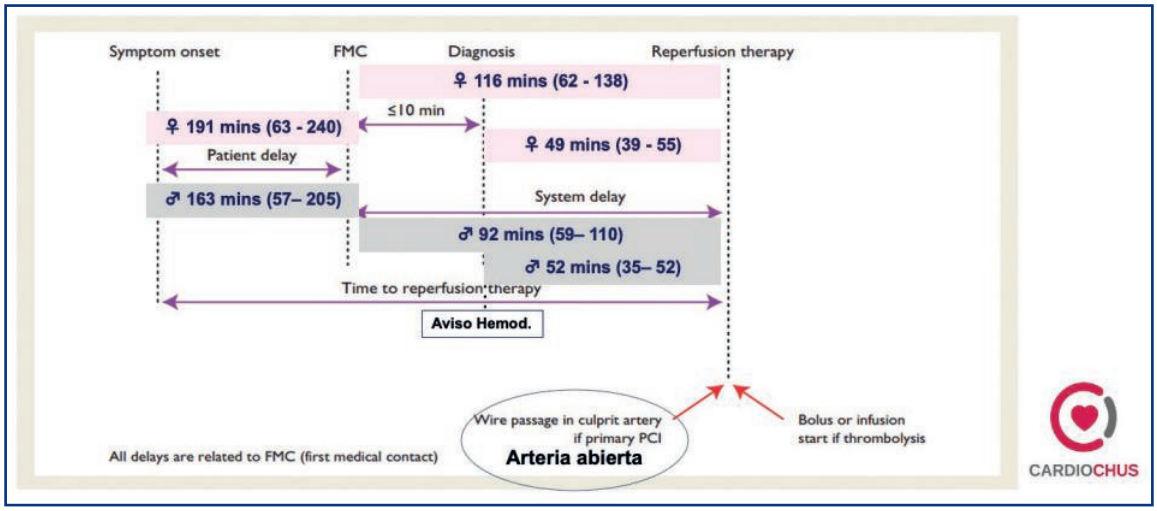


Figura 3. Tiempos de atención a 1274 pacientes (23 % mujeres) sometidos a angioplastia primaria por infarto agudo de miocardio en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela.

La percepción de la sociedad en general sobre la enfermedad cardiovascular en la mujer comenzó a cambiar gracias a programas de divulgación, entre los que destaca la iniciativa Go Red for Women, creada en 2004 por las mujeres de la American Heart Association como una plataforma integral diseñada para aumentar la concienciación de la salud cardiovascular de la mujer y servir como un catalizador de cambio para mejorar la vida de las mujeres en todo el mundo (12) (Fig. 4).

Detrás del emblemático vestido rojo, símbolo de la campaña, hay múltiples actividades de investigación, información y formación desarrolladas en más de cincuenta países de todo el mundo. Su mensaje y sus acciones se dirigen al público general, a los responsables políticos, a las pacientes y a los sanitarios. Otras sociedades científicas también han puesto en marcha programas similares, como ha hecho la Sociedad Europea de Cardiología con Women at Heart.

En nuestro país, en la Sociedad Española de Cardiología hay un grupo de trabajo, Grupo de Mujeres en Cardiología, creado con el doble propósito de mejorar la salud cardiovascular de las mujeres y la situación laboral de las profesionales. También la Fundación Española de Corazón, con la colaboración de diferentes empresas, promueve campañas de prevención enfocadas a esta población.

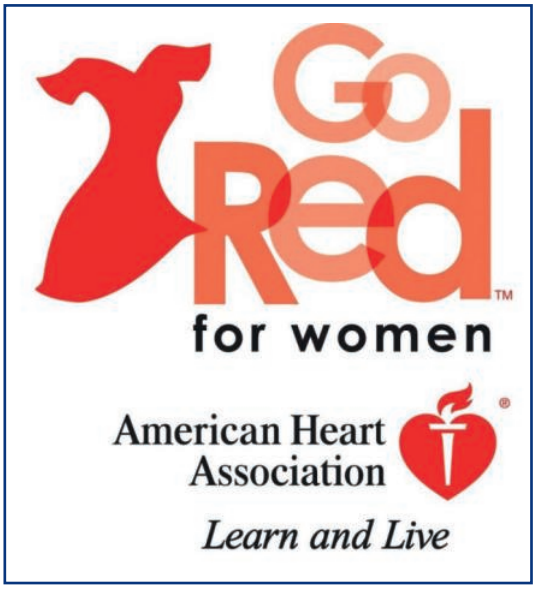


Figura 4. Vestido rojo, emblemática imagen de la iniciativa pionera para mejorar la salud cardiovascular en la mujer creada por la American Heart Association en 2004.

Conclusiones

1. La cardiopatía isquémica en la mujer no debe infravalorarse, ya que es su segunda causa de muerte en España.
2. Hay diferencias con los hombres no siempre justificadas por la biología en relación a cuestiones ligadas al sexo, sino también por razón de género.
3. Los factores de riesgo tradicionales afectan de igual manera a las mujeres, sobre todo a partir de la menopausia, pero existen otros factores de riesgo añadidos que pueden considerarse específicos de la población femenina.
4. Los mecanismos fisiopatológicos distintos de la aterosclerosis y de la aterotrombosis, característicos de la cardiopatía isquémica, como la isquemia sin obstrucción coronaria, aparecen con más frecuencia en mujeres que en hombres.
5. A pesar de que el síntoma fundamental –la angina de pecho– también está presente en las mujeres como primera manifestación de la enfermedad, no es raro que se interprete de distinta forma, lo que ocasiona retrasos importantes en la atención médica.
6. Las técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas indicadas no siempre han sido validadas en las mujeres. Aun así, no deben privarse de las que han mostrado beneficio pronóstico, adaptándose en caso necesario.
7. Afortunadamente, en los últimos años ha cambiado la percepción errónea de que "la cardiopatía isquémica es cosa de hombres, gracias a ambiciosas campañas de divulgación, lideradas por la iniciativa Go Red for Women, dirigidas no solo a pacientes y profesionales sanitarios, sino también a la población general e instituciones públicas.

Bibliografía

1. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37:2315-81.
2. Mehta P, Wei J, Wenger N. Ischemic Heart Disease in Women: A Focus on Risk Factors. Trends Cardiovasc Med 2015;25:140-51.
3. Berry C. Stable Coronary Syndromes: The Case for Consolidating the Nomenclature of Stable Ischemic Heart Disease. Circulation 2017;136:437-9.
4. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. Circulation 2003;108:2619-23.
5. Maron D, Hochman J, Reynolds H, et al.; for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2020;382:1395-407.
6. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007;115:1481-501.
7 Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome. N Engl J Med 2019;381:1524-34.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017;377:1513-24.
9. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE Bleeding Score. Circulation 2009;119:1873-82.
10. Colbert J, Martin B, Haykowsky M, et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance and mortality in women. Eur J Prev Cardiol 2015;22:979-86.
11. Healy B. The Yentl syndrome N Engl J Med 1991;325:274-6.
12. Suero-Abreu G, Barajas-Ochoa A, Pérez-Peralta A, et al. Assessment of the Effect of the Go Red for Women Campaign on Search Engine Queries for Cardiovascular Disease in Women. Cardiol Res 2020;11:348-52.

Trombosis y cáncer de mama

Ayala de la Peña F.
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. La mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios precoces en los que la cirugía es una parte fundamental del tratamiento y en los que el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y tratamiento biológico) se administra antes que la cirugía (tratamiento neoadyuvante) o después (tratamiento adyuvante) con el fin de disminuir el riesgo de recaída y de muerte (1). Hasta el 30 % de las mujeres con un cáncer de mama precoz presentarán inicialmente o posteriormente una recaída metastásica, una situación no curable, pero asociada a supervivencias prolongadas.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con tres subtipos fundamentales (luminal, HER2 y basal), que son la base para la toma de decisiones sobre el tratamiento sistémico. Hay un número creciente de mujeres largas supervivientes de cáncer de mama, muchas de ellas con tratamiento hormonal hasta 10 años después del diagnóstico.

El aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos venosos (TEV) en el cáncer de mama es bien conocido, con un riesgo relativo en torno a 3-4 en registros poblacionales (2). Debido a la elevada incidencia de la neoplasia, el TEV asociado al cáncer de mama es frecuente, con un 11 % de los casos de trombosis asociada al cáncer comunicados en el registro prospectivo español TESEO (3). En esta ponencia se abordan cuatro preguntas frecuentes en el contexto clínico.

¿Cuál es el riesgo tromboembólico en las pacientes con cáncer de mama y cómo varía a lo largo de la enfermedad?

La cifra global de aumento del riesgo de TEV debe ser puesta en contexto a lo largo de la trayectoria de la enfermedad y del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, en las que la situación de la neoplasia y del tratamiento generan una gran variabilidad en su nivel de riesgo. El riesgo medio, determinado sobre todo por los casos de cáncer de mama precoz, es muy bajo, con 5 eventos cada 1000 personas-año, mientras que en pacientes con enfermedad metastásica o en tratamiento con quimioterapia puede ascender a 55 por 1000 personas-año (4).

En el contexto de la enfermedad precoz el riesgo aumenta en pacientes con una edad superior a los 75 años, mayor número de comorbilidades y estadios avanzados de la enfermedad (2), así como con la obesidad (5). El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se asocia a aumentos de la incidencia de TEV en el mes siguiente a la intervención, aunque es una cirugía con bajo riesgo tromboembólico (0,23 % en la mayor cohorte publicada) (6). Las cifras son mucho más altas (entre el 2 y el 7 %) (7) durante la quimioterapia sistémica, adyuvante o neoadyuvante. En ese contexto, la trombocitosis y los antecedentes personales de trombosis son factores de riesgo demostrados. El tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno o con inhibidores de aromatasa (IA, letrozol, anastrozol y exemestano) es, sin embargo, la situación en la que con más frecuencia se plantean problemas clínicos relacionados con el riesgo tromboembólico. El tamoxifeno genera aumentos del riesgo –especialmente en los dos primeros años de tratamiento– en pacientes con CM y en mujeres sanas cuando se utiliza como profilaxis, sobre todo si son mayores de 50 años (8). Si concurren otros factores de riesgo, como la cirugía o una fractura, debe suspenderse el tamoxifeno hasta que desaparezca el factor de riesgo adicional. Por el contrario, en pacientes en tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa no parece haber un aumento de TEV (9), por lo que el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y su duración debe ser similar al de una mujer de su edad sin antecedentes de neoplasia.

En el contexto de la enfermedad avanzada el riesgo de eventos TEV es mayor y relativamente constante a lo largo de los años de evolución de la enfermedad (10). El riesgo puede aumentar por inmovilidad relacionada con dolor óseo, catéteres centrales o uso de factores de crecimiento hematopoyético. Con respecto al tratamiento hormonal, el tamoxifeno no es ya la primera elección, sino los IA; no hay un aumento del riesgo para el tratamiento con fulvestrant. Los inhibidores de CDK4/6 muestran una incidencia aumentada, pero moderada, de TEV, con riesgos relativos en torno a 2,5 frente a la hormonoterapia sola (11).

¿Cómo deben realizarse la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en las pacientes con cáncer de mama?

Las guías de práctica clínica recomiendan la profilaxis de los eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer hospitalizados (12), pero existe una controversia considerable sobre su utilización en pacientes ambulatorios. En el cáncer de mama precoz generalmente no se contempla la profilaxis en pacientes ambulatorias por las cifras absolutas bajas de trombosis (6 % de TEV durante la QT) (5), que condicionan un bajo beneficio absoluto de la reducción proporcionada por la profilaxis con heparina de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y, fundamentalmente, por la falta de herramientas clínicas validadas para definir niveles de riesgo que permitan orientar

la profilaxis. La escala de Khorana es poco útil en el CM y la escala COMPASS-CAT, desarrollada en una serie con mayoría de pacientes con CM, no se ha validado para su introducción clínica (13). Faltan estudios de profilaxis dirigidos específicamente a grupos de CM con situaciones de alto riesgo.

La situación en el cáncer de mama avanzado es similar, con limitaciones de las escalas de valoración del riesgo, que no pueden considerarse suficientemente fiables para su uso clínico. Frente al beneficio demostrado de la tromboprofilaxis con HBPM o con ACOD en pacientes ambulatorios con cáncer avanzado y características de alto riesgo, solo un estudio de 1994 con warfarina, que apoyaba la profilaxis (14), y el estudio TOPIC-I, que no mostró beneficio de la profilaxis con certoparina (15), se han centrado específicamente en el CM avanzado. De los estudios positivos de profilaxis con heparina, solo el estudio PROTECHT, con nadroparina, incluyó un número suficiente de pacientes con CM y mostró una incidencia muy baja de eventos también en el grupo control (16). En los estudios positivos de profilaxis con ACOD apenas se incluyeron pacientes con CM. Todo ello hace pensar que el beneficio de la profilaxis, evidente para otras neoplasias, es incierto en el CM avanzado y que hasta que no haya estudios con una representación suficiente de situaciones de alto riesgo no es aconsejable la profilaxis con heparina de bajo peso molecular o con ACOD de forma general. De acuerdo a las guías españolas (12) y a la de la ISTH (17), la profilaxis solo podría plantearse en aquellos raros casos de CM avanzado con una puntuación de Khorana superior a 2 que vayan a iniciar quimioterapia y que no tengan un riesgo hemorrágico añadido.

Con respecto al tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de mama, no hay recomendaciones específicas y deben seguirse las guías de práctica clínica, con dos consideraciones. En primer lugar, de acuerdo al registro RIETE, el riesgo de recurrencia, de muerte y de hemorragia es sustancialmente menor en el CM que en otras neoplasias (18), lo que puede facilitar la reducción de dosis de heparina en aquellas pacientes con quimioterapia en curso o con neoplasia activa que deban continuar el tratamiento más allá de seis meses. En segundo lugar, el CM avanzado, que no suele asociarse a riesgo hemorrágico elevado, puede ser una situación especialmente favorable para el uso de ACOD cuando no haya interacciones farmacológicas problemáticas con el tratamiento sistémico, una recomendación sustentada en la representación (aproximadamente un 10 %) del CM en los cuatro ensayos de fase III de ACOD frente a heparina de bajo peso molecular en pacientes con cáncer y eventos TEV. Debe tenerse muy en cuenta la posibilidad de interacciones de los ACOD con el tratamiento antineoplásico: dabigatrán y edoxabán pueden ser los fármacos preferibles en pacientes con taxanos o vinorelbina o con fármacos metabolizados vía CYP. Se recomienda precaución con el tamoxifeno en pacientes con dabigatrán y apixabán. No hay problemas con el letrozol y la combinación con antraciclinas está contraindicada.

¿Es el riesgo tromboembólico un factor relevante para la toma de decisiones sobre el tratamiento oncológico de las pacientes con cáncer de mama?

La comparación directa del tratamiento con tamoxifeno y con inhibidores de aromatasa muestra un riesgo significativamente menor de eventos TEV con estos últimos, mientras que el riesgo de angina e infarto de miocardio parece algo mayor con los IA (9). Aunque la toma de decisiones sobre la elección del tratamiento hormonal está guiada por criterios fundamentalmente de eficacia, en situaciones de comorbilidad elevada o de baja probabilidad de recaída de la neoplasia el riesgo de eventos trombóticos arteriales o venosos puede ser un factor relevante para la elección del tratamiento. La realización sistemática de estudios de trombofilia en pacientes que vayan a recibir tamoxifeno no está indicada, pero sí se recomienda la valoración cuidadosa de factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, o de otros factores ligados al riesgo trombótico, especialmente si coexisten con edad avanzada, dado que pueden decantar la indicación hacia los IA. En la enfermedad metastásica, el tamoxifeno ha dejado de ser la primera alternativa y los problemas puede plantearlos la indicación de bevacizumab, que en el cáncer de mama aumenta discretamente el riesgo trombótico y hemorrágico, pero que puede ser sustituido por esquemas de poliquimioterapia en aquellas situaciones en las que el riesgo trombótico se considere demasiado elevado para su utilización. La decisión sobre la reintroducción del tratamiento antiangiogénico tras un evento TEV debe realizarse tras un mínimo de dos semanas con anticoagulación y debe tomar en cuenta la gravedad del evento, dado que existen alternativas válidas de tratamiento.

¿Los eventos tromboembólicos están relacionados con el pronóstico y la evolución del cáncer de mama?

Los mecanismos que ligan la enfermedad neoplásica con la aparición de TEV también pueden ser relevantes para la progresión tumoral. En el CM se ha demostrado la participación de las plaquetas en la progresión tumoral y, especialmente, en la angiogénesis tumoral y la cascada metastásica en el hueso y otras localizaciones (19). Con respecto al aumento potencial de supervivencia que podría conferir el tratamiento anticoagulante, no parece que los eventos TEV se asocien a una disminución de la supervivencia relacionada con la neoplasia cuando se ajustan por otras covariables relacionadas con el pronóstico (20). De acuerdo a los estudios disponibles, en pacientes con CM debe seguirse la recomendación general de no administrar tratamiento antitrombótico con el único fin de mejorar la supervivencia de la neoplasia (12).

Conclusiones

1. El riesgo tromboembólico asociado al cáncer de mama es muy variable dependiendo de la situación de la enfermedad y, especialmente, del tratamiento de la paciente en cada momento. El riesgo es moderado tras la cirugía, alto durante la quimioterapia adyuvante, moderado durante el tratamiento adyuvante con tamoxifeno, bajo durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa y alto en pacientes con enfermedad metastásica en tratamiento activo.
2. La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa no está en general indicada ni en el cáncer de mama precoz ni en el cáncer de mama metastásico, aunque no hay estudios dirigidos a las situaciones de máximo riesgo trombótico en el cáncer de mama.

3. La evaluación del riesgo tromboembólico puede ser un factor relevante en la toma de decisiones sobre el tratamiento antineoplásico en las pacientes con cáncer de mama, en particular en lo que respecta a la hormonoterapia, aunque está limitada por la ausencia de escalas validadas de riesgo trombótico en estas pacientes.
4. No se ha demostrado que la aparición de eventos tromboembólicos, más allá de su impacto en la supervivencia precoz, se asocie a una peor evolución de la neoplasia. El tratamiento anticoagulante con el fin de mejorar la supervivencia de la neoplasia no está justificado en el cáncer de mama.

Bibliografía

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389(10074):1134-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8
2. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of Venous Thromboembolism and the Impact on Survival in Breast Cancer Patients. J Clin Oncol 2007;26(1):70-6. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.4393
3. Carmona-Bayonas A, Gómez D, Martínez de Castro E, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018–2019: First data from the TESEO prospective registry. Eur J Intern Med 2020;(April). DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.031
4. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med 2012;9(7):e1001275. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
5. Walker AJ, West J, Card TR, et al. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. Blood 2016;127(7):849-57. Doi: 10.1182/blood-2015-01-625582
6. Tran BH, Joanna Nguyen T, Hwang BH, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients. Breast 2013;22(4):444-8. DOI: 10.1016/j.breast.2013.04.018
7. Redana S, Sharp A, Lote H, et al. Rates of major complications during neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for early breast cancer: An off study population. Breast 2016;30:13-8. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.019
8. Fisher B, Costantino JP, Lawrence Wickerham D, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study Wolmark, and Other National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88.
9. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: Systematic review. BMJ 2018;363. DOI: 10.1136/bmj.k3845
10. Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. J Thromb Haemost 2017;15(8):1567-75. DOI: 10.1111/jth.13752
11. Thein K, Zaw M, Tun A, et al. Abstract P3-14-02: Incidence of venous thromboembolism in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. In: Cancer Research. Vol 78. American Association for Cancer Research (AACR); 2018:P3-14-02-P3-14-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-p3-14-02
12. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol 2020;22(2):171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z
13. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, et al. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. Oncologist 2020;25:1-8. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0482
14. Levine M, Hirsh J, Arnold A, et al. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994;343(8902):886-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90008-6
15. Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Metastatic Breast Cancer or Stage III/IV Lung Cancer. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18(2):159-65. DOI: 10.1177/1076029611433769
16. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009;10(10):943-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3
17. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2019;17(10):1772-8. DOI: 10.1111/jth.14564
18. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. Am J Med 2017;130:337-47. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.017
19. Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, et al. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. Cancer Cell 2018;33(6):965-83. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.002
20. Khan UT, Walker AJ, Baig S, et al. Venous thromboembolism and mortality in breast cancer: Cohort study with systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2017;17(1):747. DOI: 10.1186/s12885-017-3719-1

Impacto del diagnóstico molecular en hematología: hemostasia

Corral J., de la Morena-Barrio B., de la Morena-Barrio ME., Bravo C., Riquelme R., Padilla J., Miñano A., Vicente V.
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia

Mientras los estudios moleculares en el campo de las hemopatías malignas, por su valor diagnóstico, pronóstico y de respuesta terapéutica son rutinarios y habituales en muchos hospitales españoles, existen muchos grupos trabajando en el campo y han incorporado la última tecnología molecular, las pruebas moleculares realizadas de forma rutinaria en el campo de la hemostasia se restringen casi exclusivamente a los estudios de trombofilia y, en algunos centros, a la hemofilia. De hecho, incluso los estudios de trombofilia están cuestionados, ya que solo se analizan las alteraciones trombóticas más comunes con bajo riesgo trombótico absoluto, por lo que los beneficios clínicos obtenidos son muy dudosos o restringidos a muy pocos pacientes. Solo grupos especializados, referentes nacionales para el diagnóstico de enfermedades específicas y con más enfoque de investigación, realizan otras pruebas moleculares que, afortunadamente, están haciendo evolucionar esta área con aportaciones destacadas que serán la base de la presente revisión, que se enfoca en dos situaciones diferentes: enfermedades complejas y enfermedades monogénicas.

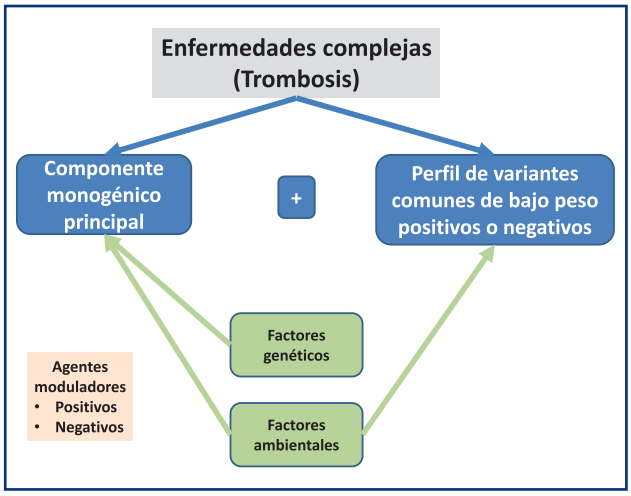


Figura 1. Elementos implicados en enfermedades complejas como la trombosis.

Enfermedades complejas: trombosis

El carácter multifactorial asociado con las enfermedades complejas como la trombosis lleva implícita la participación de diferentes genes y factores ambientales (Fig. 1). Por ello, la búsqueda de la base molecular de la trombosis ha sido y será complicada. Existen casos en los que se ha identificado un componente mayoritario monogénico, como las recientes identificaciones de alteraciones en los genes de la protrombina o del FIX (1,2). Los estudios de familias con trombofilia y el desarrollo de los sistemas de secuenciación masiva sin duda identificarán nuevas alteraciones monogénicas implicadas en trombosis. Sin embargo, en la mayoría de los casos con trombosis la base patogénica es multifactorial, con la participación de múltiples factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos implicados, sin duda existen polimorfismos protrombóticos que juegan su papel en esta enfermedad compleja, aunque los recientes metaanálisis de GWAS realizados en trombosis venosa o arterial coinciden en indicar que el número de polimorfismos implicados no es alto, pueden implicar proteínas que no se vinculan directamente con el sistema hemostásico y el peso que tienen es siempre moderado, con un riesgo relativo que solo para el FV Leiden supera el 2 (3,4).

En este contexto, han intentado desarrollarse modelos predictivos basados en la presencia de perfiles de polimorfismos y de otros factores de riesgo (5), y aunque sin duda es la aproximación más correcta a la realidad, todavía estamos muy lejos de conseguir unos modelos que sean de utilidad, en parte porque no tienen en cuenta todos los elementos implicados, ya que no incluyen alteraciones menos comunes y porque todavía no sabemos parametrizar (la mayoría de modelos solo usa escalas aditivas) las relaciones de diferentes alteraciones genéticas y/o ambientales, como discutiremos posteriormente.

El aspecto novedoso que en nuestra opinión debemos destacar en este contexto es el de elementos protectores, generalizable a todas las enfermedades, pero tiene especial peso en las que afectan al delicado balance hemostásico. Hemos asistido a la búsqueda sistemática de elementos patogénicos o que incrementen el riesgo de sufrir enfermedades, pero se han hecho pocos esfuerzos en investigar variaciones genéticas que pudieran ejercer el efecto contrario: proteger frente a alteraciones patogénicas o modular el efecto patogénico de otras alteraciones genéticas (6). Y como hemos indicado, en un sistema que se caracteriza por ser un equilibrio entre elementos procoagulantes y anticoagulantes, las alteraciones que juegan un papel en un lado de la balanza pueden tener consecuencias antagónicas en el otro lado. Lo realmente curioso es que este concepto ya debíamos tenerlo integrado, pues es la base del tratamiento anticoagulante con anti vitamina K. Sin embargo, solo desde hace pocos años están implementándose actuaciones con este mismo objetivo, como la generación de estados protrombóticos, para reducir el riesgo hemorrágico en hemofílicos empleando silenciamiento de antitrombina o proteína S o la inhibición del TFPI (7-9). Desde el punto

de vista molecular, y ya en el lado de la trombosis, el ejemplo más interesante (del que estamos seguros que no será el último) es el potente efecto protector que la deficiencia congénita de FXI, a la que se había denominado hemofilia C, tiene en frente a la patología trombótica, especialmente en territorio venoso. La protección antitrombótica observada en pacientes con deficiencia de FXI (10), junto a los datos de diferentes modelos animales, ha propiciado el desarrollo de nuevos tratamientos anticoagulantes basados en la reducción de niveles de FXI (y FXII) debido al bajo riesgo hemorrágico asociado (11,12).

Enfermedades monogénicas

Este ámbito se ha visto significativamente implementado con el desarrollo de la NGS. Varios grupos de nuestras sociedades están produciendo excelentes resultados identificando nuevos genes y variantes génicas con distintos mecanismos implicados en distintas enfermedades monogénicas de la hemostasia. Destacamos la contribución del Dr. Rivera y del Dr. Bastida en Murcia y Salamanca, respectivamente, en el campo de las trombopatías (13); la del Dr. Vidal, en Barcelona, en la enfermedad Von Willebrand y otras coagulopatías (14) y la del Dr. Soria, también en Barcelona, por su experiencia en GWAS (15). Este campo, al igual que ocurre con cualquier otra enfermedad en la que se emplean sistemas de secuenciación masiva para identificar la base molecular, las variantes identificadas deben validarse para confirmar su efecto funcional y patológico. Por ello, además de una segregación familiar, en muchos casos hay que recurrir a modelos celulares y animales para confirmar que sea la alteración responsable de la enfermedad.

Sin embargo, existen algunos aspectos relacionados con el diagnóstico molecular de enfermedades monogénicas que las técnicas de NGS no consiguen aclarar y que detallamos a continuación.

Variantes estructurales

Las variantes estructurales (SV) son alteraciones genéticas de más de 50 pb. Aunque sean mucho menos abundantes numéricamente en el genoma que las variantes puntuales (SNV), el hecho de que afecten a mucha más cantidad de bases hace que el potencial patogénico de las SV sea mucho mayor que el de los SNV (16). Desgraciadamente, las SV son de difícil diagnóstico empleando sistemas de secuenciación masiva basados en lecturas cortas, y aunque hay sistemas tanto dirigidos a genes específicos como a los que abarcan el genoma completo, capaces de detectar las SV, es cierto que algunos tipos de SV (por ejemplo, inversiones o inserciones de retrotrasposones), y especialmente algunas localizaciones, como intrónicas o reguladoras, son muy difíciles de detectar o no se caracterizan a nivel de secuencia con muchos de los métodos moleculares empleados rutinariamente (17) (Tabla I).

Nuestro grupo ha desarrollado un proyecto que ha investigado las SV implicadas en la deficiencia de antitrombina, la trombofilia más grave. Para ello, hemos comparado diferentes metodologías moleculares empleadas en identificar estas alteraciones, desde MLPA a array de hibridación genómica comparada (CGHa) o PCR largas y posterior secuenciación, y, sobre todo, hemos empleado sistemas de secuenciación de tercera generación con nanoporos, que permiten un estudio del genoma completo sin ninguna manipulación generando secuencias extralargas (de hasta 2,5 Mb) (18).

El estudio se ha realizado en dos cohortes. Por una parte, casos con deficiencia de este anticoagulante que tenían una SV que afectaba a *SERPINC1,* el gen que codifica antitrombina, identificada mediante MLPA, y, por otra parte, casos en los que ni la secuenciación (NGS o Sanger) ni el MLPA identificaron altera-

Tabla I. Métodos diagnósticos capaces de identificar variantes estructurales

Método	Transl	Inv	CNV (> 50 Kb)	Indel (1-50 Kb)	SV < 1 Kb	Sec punto ruptura
Análisis genoma						
Cariotipo	Sí (> 3 Mb)	Sí (> 3 Mb)	Sí (> 3 Mb)	No	No	No
aCGH	No	No	Sí (> 5 Kb)	No	No	No
aSNP	No	No	Sí	Sí	Sí (SNP)	No
Sec PE	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Sec Nanoporo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análisis dirigido						
MLPA	No	No	No	Sí	Sí	No
RT-qPCR	No	No	No	Sí	Sí	No
FISH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Trans: translocación; Inv: inversión; CNV: *Copy Number Variation;* SV: *Structural Variant;* Sec: secuenciación; aCGH: *Array Comparative Genome Hybridization;* aSNP: *array Single Nucleotide Polymorphism;* Sec PE: secuenciación *paired-end;* MLPA: *Multiple Ligation Probe Amplification;* RT-qPCR: *Real Time quantitative* PCR; FISH: *Fluorescence in situ Hybridization;* Mb: Megabase; Kb: Kilobase.

ciones relevantes en *SERPINC1*. En el grupo de SV la secuenciación por nanoporos identificó todas las SV, independientemente de la extensión (desde 193pb a 2 Mb) o tipo (deleción o duplicación), definió exactamente la extensión de la SV y estableció la secuencia exacta del punto de ruptura (De la Morena-Barrio B, *et al.,* sometido).

Este último aspecto es clave en varios aspectos. Primero, ayuda a diseñar con precisión los sistemas de verificación que validen los resultados obtenidos. En segundo lugar, ayuda a definir el mecanismo implicado. Así, en nuestros casos, la identificación en la mayoría de los casos de secuencias repetitivas en la cercanía del punto de ruptura y la presencia de microhomología (de 3 a 30 pb) en el punto de ruptura muestran la relevancia de las secuencias repetitivas (abundantes en *SERPINC1)* en el desarrollo de estas SV y la implicación de un mecanismo basado en replicación (BIR/MMBIR/FoSTeS) que expliquen la aparición de estas SV. Pero quizás la mayor ventaja desde el punto de vista diagnóstico es que la secuenciación por nanoporos permite conocer la arquitectura genética general, aclarando casos con un diagnóstico incorrecto o contradictorio o identificando nuevos mecanismos de esta enfermedad. De esta forma, pudimos demostrar que la supuesta deleción del exón 1 diagnosticada por MLPA en un caso, contradictoria con el diagnóstico de deleción del exón 1 y 2 que sugería el análisis por LR-PCR y secuenciación, en realidad era una variante estructural compleja (CxSV) que implicaba una duplicación de los exones 2 y 3, con posterior deleción de los exones 1 y 2, la primera CxSV identificada en la deficiencia de antitrombina (De la Morena-Barrio B, *et al.,* sometido).

Pero el resultado más interesante implica los casos sin base molecular conocida con los métodos moleculares convencionales. El empleo de secuenciación de tercera generación nos ha permitido identificar la base molecular en 4 de los 14 casos analizados. En un caso, la deficiencia se debía a la deleción de gran parte del intrón 1 y a los primeros nucleótidos del exón 2 (19). Los tres casos restantes compartían la inserción de un retrotransposón de 2,4 Kb del tipo SVA-E (aunque con algunas peculiaridades que pudieron identificarse al generar el ensamblaje *de novo* de la secuencia que obtuvo con nanoporos) en el intrón 6 de *SERPINC1*. Este estudio es la primera descripción de que la inserción de un retrotransposón constituye la base molecular de la deficiencia de antitrombina, y amplia el número de enfermedades en las que la inserción de elementos móviles está implicada (De la Morena-Barrio B, *et al.,* sometido).

Otras fortalezas de la secuenciación de tercera generación

La secuenciación de tercera generación tiene otras fortalezas que merecen destacarse. Especialmente interesante es la oportunidad de definir haplotipos en secuencias largas. Poder secuenciar grandes fragmentos de ADN (tanto genómico como amplicones) permite conocer el ligamiento de alteraciones genéticas y poder definir haplotipos sin necesidad de clonación o estudios familiares. Esta aplicación se ha empleado para definir el efecto fundador de la variante p.Thr147Ala de SERPINC1 asociado con deficiencia de antitrombina en población africana (20). La identificación de un haplotipo común formado por 14 SNV vinculados a esta mutación demuestra que la mutación tuvo una única aparición ancestral de la que derivaron todos los portadores. En este congreso, el Dr. Teruel, de nuestro grupo, presenta una comunicación sobre el uso de esta tecnología en el diagnóstico de mutaciones bialélicas en *CEBPA*.

Implicación de otros genes en enfermedades monogénicas. El papel de las modificaciones postraduccionales

Tendemos a pensar que solo las alteraciones en el gen codificante son las que pueden justificar un defecto en una proteína. Sin embargo, cada día aparecen más evidencias de otros mecanismos implicados en lo que se consideraban enfermedades monogénicas. Ya se conocía que deficiencias combinadas de FV y FVIII pueden ser causadas por alteraciones en proteínas implicadas en el transporte intracelular *(LMAN1 y MCFD2)* (21) o que la deficiencia combinada de proteínas vitamina K puede explicarse por alteraciones en cualquiera de los dos elementos del ciclo de la vitamina K, γ-GGCX o VKORC1, con diferentes mecanismos, desde mutaciones recesivas a la disomia uniparental (22). Nuestro grupo, estudiando la base molecular de la deficiencia de antitrombina en casos sin alteraciones en *SERPINC1,* descubrió que hasta el 25 % de estos casos se deben a defectos de glicosilación con base molecular en alguno de los 25 genes implicados en la ruta de N-glicosilación (23). Es cierto que en todas estas situaciones los defectos normalmente afectan más de una proteína y podrían asociarse con más manifestaciones clínicas, pero también es cierto que identificar la base molecular en estos pacientes abre nuevas perspectivas terapéuticas de las que estos pacientes podrían beneficiarse (24).

Nuevas patologías

Aunque nos parezca mentira en el siglo XXI, con el desarrollo de la medicina molecular, todavía quedan desórdenes cuya base molecular se desconoce. Es el caso de la agenesia de cava, una malformación congénita que se había relacionado con eventos trombóticos durante el desarrollo embrionario (25). La identificación casi casual de agenesia de vena cava en un caso con trombosis juvenil y deficiencia de antitrombina causada por una de las trombofilias congénitas más graves, la variante Budapest 3 (p.Leu131Phe) en homocigosis, que se asocia con trombosis neonatal o infantil (26), nos llevó a plantear si esta trombofilia tan grave podría asociarse con este defecto vascular. El estudio de más de mil sujetos con deficiencia congénita de antitrombina de dos cohortes (española y húngara) nos permitió reclutar la serie más grande de homocigotos Budapest 3 (n = 59). Las pruebas de imagen realizadas en 22 casos nos permitieron identificar atresia del sistema de la vena cava en 15 casos (14 en la cava y 1 en la ilíaca), todos con mecanismos vasculares compensatorios (dilatación de ácigos y hemiácigos, principalmente), lo que nos lleva a plantear que las trombofilias graves pueden ser la base molecular que cause la agenesia de cava al favorecer el desarrollo de un evento trombótico en esa localización durante el desarrollo embrionario (De la Morena-Barrio, *et al.,* sometido).

Interacción genético-ambiental

Aunque una alteración genética germinal es permanente y puede trasmitirse a la siguiente generación, sus consecuencias funcionales o patológicas no tienen que ser siempre las mismas. Los ejemplos más claros de cómo las consecuencias de una mutación pueden verse condicionadas por factores ambientales son las mutaciones sensibles a temperatura, las alteraciones genéticas que modifican ligeramente la estructura de la proteína afectada de forma que en temperaturas permisivas permiten un correcto plegamiento, localización celular y función, pero que sometidas a temperaturas más elevadas acentúan el efecto estructural de la mutación y dan su cara patogénica (27). En hemostasia, en particular para la deficiencia de antitrombina, hemos identificado dos situaciones en las que dos tipos de alteraciones genéticas se ven influenciadas por dos factores ambientales diferentes que condicionan la aparición de la deficiencia del anticoagulante y el consiguiente riesgo trombótico, con una dificultad diagnóstica que puede justificar por qué estas alteraciones hayan estado subestimadas.

En primer lugar, la particularidad estructural de esta serpina, que tiene que plegarse en una conformación metaestable para que funcione, hace que pequeñas alteraciones, incluso cambios *missense,* puedan facilitar el plegamiento en conformaciones no funcionales, como la forma latente o polimerice, con lo que queda retenida en el interior celular (28). Ya Robin Carrell descubrió que algunas mutaciones *missense* generan formas de antitrombina completamente funcionales en condiciones normales, pero que, en condiciones inflamatorias o infecciosas, asociadas a moderados incrementos de temperatura, la forma variante se transforma a forma latente y pierde su actividad anticoagulante (29). Nuestro grupo ha incrementado el número de mutaciones de este tipo (30) y ha demostrado que buena parte de los casos con deficiencia transitoria de antitrombina, en los que no se continúa su caracterización molecular porque en una segunda muestra los estudios funcionales no detectan deficiencia de antitrombina, en realidad tienen alteraciones moleculares que causan deficiencia de antitrombina y, sin duda, contribuyen al riesgo trombótico de los portadores (Bravo-Pérez, *et al.,* sometido).

En este estudio también comprobamos como los defectos de glicosilación pueden ser consecuencia de un defecto bialélico en genes de esta ruta (desorden recesivo), pero también pueden ser consecuencia de la combinación, transitoria, de una alteración molecular en uno de esos genes y un factor ambiental que también actúa en la misma ruta de N-glicosilación: el consumo de alcohol (Bravo-Pérez, *et al.,* sometido). Por tanto, los estudios funcionales en estos casos solo permitirían detectar el defecto si la muestra se toma cuando está presente el factor ambiental y, por tanto, se recomiendan los estudios moleculares en casos en los que se haya identificado un solo defecto funcional. Este resultado también es una llamada de atención a la penetrancia de un defecto molecular sobre un fenotipo intermediario o clínico: siempre hay que tener en cuenta otros factores moduladores, capaces de actuar, tanto positiva como negativamente, aditiva o sinérgicamente junto a defectos moleculares.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a los proyectos PI18/00598 (ISCIII&FEDER) y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca). María Eugenia de la Morena-Barrio disfruta de un contrato posdoctoral de la Universidad de Murcia; Belén de la Morena-Barrio, de un contrato predoctoral de la Fundación Séneca y Rosa Cifuentes, de un contrato predoctoral PFIS del ISCIII.

Bibliografía

1. Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). N Engl J Med 2009;361(17):1671-5.
2. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. N Engl J Med 2012;366(25):2390-6.
3. Germain M, Chasman DI, de Haan H, et al. Meta-analysis of 65,734 individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. Am J Hum Genet 2015;96(4):532-42.
4. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, et al; 23andMe Research Team; COGENT (Cognitive Genomics Consortium); Social Science Genetic Association Consortium, Alver M, Bao Y, Clark DW, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. Nat Genet 2018;50(8):1112-21.
5. Folsom AR, Tang W, Weng LC, et al. Replication of a genetic risk score for venous thromboembolism in whites but not in African Americans. J Thromb Haemost 2016;14(1):83-8.
6. Schwartz MLB, Williams MS, Murray MF. Adding Protective Genetic Variants to Clinical Reporting of Genomic Screening Results: Restoring Balance. JAMA 2017;317(15):1527-8.
7. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. N Engl J Med 2017;377(9):819-28.
8. Prince R, Bologna L, Manetti M, et al. Targeting anticoagulant protein S to improve hemostasis in hemophilia. Blood 2018;131(12):1360-71.
9. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018;379(9):811-22.
10. Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. Blood 2017;129(9):1210-5.
11. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al; FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. N Engl J Med 2015;372(3):232-40.
12. DeLoughery EP, Olson SR, Puy C, et al. The Safety and Efficacy of Novel Agents Targeting Factors XI and XII in Early Phase Human Trials. Semin Thromb Hemost 2019;45(5):502-8.
13. Bastida JM, Benito R, González-Porras JR, et al. ABCG5 and ABCG8 gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction. Platelets 2020:1-5.
14. Borràs N, García-Martínez I, Batlle J, et al. Unraveling the Influence of Common von Willebrand factor variants on von Willebrand Disease Phenotype: An Exploratory Study on the Molecular and Clinical Profile of von Willebrand Disease in Spain Cohort. Thromb Haemost 2020;120(3):437-48.
15. Pujol-Moix N, Martínez-Pérez A, Sabater-Lleal M, et al. Influence of ABO Locus on PFA-100 Collagen-ADP Closure Time Is Not Totally Dependent on the Von Willebrand Factor. Results of a GWAS on GAIT-2 Project Phenotypes. Int J Mol Sci 2019;20(13):3221.
16. Spielmann M, Lupiáñez DG, Mundlos S. Structural variation in the 3D genome. Nat Rev Genet 2018;19(7):453-67.

17. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. Nat Rev Genet 2020; Jun 5.
18. Kono N, Arakawa K. Nanopore sequencing: Review of potential applications in functional genomics. Dev Growth Differ 2019;61(5):316-26.
19. De la Morena-Barrio B, Borràs N, Rodríguez-Alén A, et al. Identification of the first large intronic deletion responsible of type I antithrombin deficiency not detected by routine molecular diagnostic methods. Br J Haematol 2019;186(4):e82-6.
20. Orlando C, de la Morena-Barrio B, Pareyn I, et al. Antithrombin p.Thr147Ala, the first founder mutation from African origin responsible for inherited antithrombin deficiency Thromb Haemost 2020; in press.
21. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. Haemophilia 2008;14(6):1201-8.
22. Dasi MA, González-Conejero R, Izquierdo S, et al. Uniparental disomy causes deficiencies of vitamin K-dependent proteins. J Thromb Haemost 2016;14(12):2410-8.
23. De la Morena-Barrio ME, Martínez-Martínez I, de Cos C, et al. Hypoglycosylation is a common finding in antithrombin deficiency in the absence of a SERPINC1 gene defect. J Thromb Haemost 2016;14(8):1549-60.
24. De la Morena-Barrio ME, Wypasek E, Owczarek D, et al. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. Haematologica 2019;104(2):e79-e82.
25. Ramanathan T, Hughes TM, Richardson AJ. Perinatal inferior vena cava thrombosis and absence of the infrarenal inferior vena cava. J Vasc Surg 2001;33(5):1097-9.
26. Kovac M, Mitic G, Djilas I, et al. Genotype phenotype correlation in a pediatric population with antithrombin deficiency. Eur J Pediatr 2019;178(10):1471-8.
27. Friedberg EC. Hot news: temperature-sensitive humans explain hereditary disease. Bioessays 2001;23(8):671-3.
28. Corral J, Vicente V, Carrell RW. Thrombosis as a conformational disease. Haematologica 2005;90(2):238-46.
29. Beauchamp NJ, Pike RN, Daly M, et al. Antithrombins Wibble and Wobble (T85M/K): archetypal conformational diseases with in vivo latent-transition, thrombosis, and heparin activation. Blood 1998;92(8):2696-706.
30. Navarro-Fernández J, De la Morena-Barrio ME, Padilla J, et al. Antithrombin Dublin (p.Val30Glu): a relatively common variant with moderate thrombosis risk of causing transient antithrombin deficiency. Thromb Haemost 2016;116(1):146-54.

Hematopoyesis clonal e inflamación vascular: nuevas implicaciones en la enfermedad cardiovascular aterotrombótica

Fuster JJ.
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. Madrid

Introducción

La acumulación de mutaciones somáticas no heredadas en el ADN es una característica inherente al proceso normal de envejecimiento, particularmente en tejidos con alta tasa proliferativa, que con la edad se convierten en un mosaico de células con diferentes genotipos debido a la acumulación de incontables mutaciones.

El sistema hematopoyético es probablemente el mejor ejemplo de esto. Se estima que las células madre y progenitores hematopoyéticos adquieren en torno a 17 mutaciones en el genoma por año de vida (1-3). Aunque la mayoría de estas mutaciones son neutras o deletéreas para la función de la célula mutante, algunas mutaciones que afectan a oncogenes o genes oncosupresores son capaces de proporcionar una ventaja competitiva a la célula mutante, lo que lleva a su expansión clonal en el sistema hematopoyético y en los linajes celulares derivados del mismo.

Esta hematopoyesis clonal ligada a mutaciones somáticas se ha asociado con un aumento notable del riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas (4,5). Sin embargo, la mayoría de los individuos portadores de una única mutación asociada a hematopoyesis clonal nunca desarrollarán una alteración hematológica, motivo por el que este fenómeno se ha definido como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado o CHIP (del inglés *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)* (6).

A pesar de este potencial indeterminado, la hematopoyesis clonal está lejos de ser neutral desde un punto de vista fisiopatológico. Más allá de su papel premaligno en el contexto hematológico, la expansión de un clon mutante en el sistema hematopoyético se traduce en la presencia en sangre de una colección de leucocitos, eritrocitos y plaquetas mutantes que pueden afectar a procesos fisiopatológicos de relevancia en enfermedades crónicas no neoplásicas. En este sentido, la hematopoyesis clonal se ha asociado con una mayor tasa de mortalidad por causas no neoplásicas, principalmente por causas cardiovasculares, y con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Esto ha llevado a considerar la hematopoyesis clonal como un nuevo factor de riesgo cardiovascular y una posible nueva diana terapéutica (7,8). Sin embargo, la naturaleza de la asociación entre hematopoyesis clonal y aterosclerosis y el posible papel causal en el contexto cardiovascular de las muchas mutaciones potencialmente ligadas a hematopoyesis clonal permanecen todavía poco explorados.

Hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular aterotrombótica: estudios en humanos

La primera conexión entre hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular se estableció al hallarse una alta tasa de mortalidad en individuos con hematopoyesis clonal identificada a partir de datos de secuenciación de exomas (4,5). Esta mayor mortalidad no se debía a neoplasias hematológicas, sino a causas cardiovasculares: la hematopoyesis clonal estaba asociada a un aumento de ~2 veces del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e ictus isquémico, un efecto comparable al de muchos factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo o la hipercolesterolemia (5).

Estudios posteriores por los mismos investigadores confirmaron en varias cohortes que la hematopoyesis clonal está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica de forma independiente de los factores de riesgo convencionales (9). Estudios más recientes se han centrado específicamente en la hematopoyesis clonal asociada a mutaciones en *DNMT3A* y *TET2,* los dos genes más frecuentemente mutados en individuos sin anomalías hematológicas. El análisis de estos genes en la cohorte UK Biobank ha confirmado la existencia de una asociación entre hematopoyesis clonal y un mayor riesgo de eventos isquémicos cardiovasculares (10). Globalmente, aunque es necesaria todavía la validación independiente por otros grupos, estos estudios humanos abrieron la puerta a la investigación del papel de la hematopoyesis clonal y a las mutaciones asociadas como un nuevo factor de riesgo cardiovascular y, potencialmente, a un nuevo mecanismo etiopatogénico de enfermedad aterotrombótica (7,8). Sin embargo, esta posibilidad debe considerarse todavía con cautela, puesto que no pueden inferirse relaciones de causalidad sobre la base de este tipo de asociaciones epidemiológicas. Se necesitan abordajes alternativos que permitan validar la hipótesis, indudablemente atractiva, de que las mutaciones somáticas ligadas a hematopoyesis clonal contribuyen directamente a la fisiopatología de la aterosclerosis o a la de la enfermedad cardiovascular asociada. Estudios experimentales recientes han empezado a investigar esta posibilidad.

Hematopoyesis clonal y aterosclerosis: estudios en modelos animales, el caso de *TET2*

La enfermedad cardiovascular aterotrombótica se caracteriza por una inflamación vascular crónica que cursa con la infiltración de macrófagos y con otros tipos celulares, cuya acumulación

en la pared arterial da lugar a la placa aterosclerótica. Cuando la superficie luminal de la placa aterosclerótica se erosiona o rompe puede formarse un trombo oclusivo que lleva a eventos isquémicos agudos. El papel central de las células inmunes derivadas de la médula ósea en los procesos de aterosclerosis y aterotrombosis llevó a nuestro grupo a investigar si mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal podrían acelerar el desarrollo de aterosclerosis al exacerbar la respuesta inflamatoria vascular. En nuestra primera aproximación a esta posibilidad, utilizamos modelos animales para estudiar el papel de las mutaciones en *TET2* en este proceso.

TET2 codifica un regulador transcripcional implicado en el control de la hematopoyesis y fue el primer gen en el que se identificaron mutaciones somáticas en individuos con hematopoyesis clonal sin neoplasia hematológica (11). Hasta la fecha se han identificado más de 130 variantes somáticas en este gen, que en general se considera que ocasionan la pérdida de la función de la proteína. Con el fin de simular un escenario de hematopoyesis clonal e investigar el papel de las mutaciones en *TET2* en la enfermedad aterosclerótica, utilizamos trasplantes de médula ósea competitivos para generar ratones deficientes en *Ldlr* (modelo animal de hipercolesterolemia y aterosclerosis) portadores inicialmente de un 10 % de células deficientes en *TET2 (Tet2-/-)* en la médula ósea. De forma consistente con resultados previos (12-14), las células deficientes en *TET2* se expandieron de forma progresiva en las poblaciones de médula ósea, bazo y sangre, sin inducir cambios cuantitativos significativos en los principales parámetros hematológicos. Esta expansión de las células deficientes en *TET2* llevó a un aumento del 60 % en el tamaño de las placas ateroscleróticas. Un experimento similar demostró que las células parcialmente deficientes en *TET2 (Tet2+/-)* son también capaces de inducir hematopoyesis clonal y acelerar el desarrollo de aterosclerosis, a pesar de unas cinéticas más lentas de expansión.

Globalmente, estos resultados proporcionaron la primera evidencia experimental que apoya la posibilidad de que la hematopoyesis clonal inducida por mutaciones en *TET2* contribuye de forma directa al desarrollo de aterosclerosis. En paralelo, otro grupo de investigadores alcanzó conclusiones muy similares utilizando una estrategia experimental ligeramente diferente en la que *TET2* se inactivó en la totalidad del sistema hematopoyético (9). Ninguno de los dos grupos observó diferencias significativas en contajes hematológicos, lo que sugiere que la aterosclerosis acelerada en condiciones de pérdida de función de *TET2* se debe a cambios cualitativos, no cuantitativos, en células hematopoyéticas y/o inmunes.

En este sentido, múltiples líneas de evidencia *in vivo* e *in vitro* sugieren que esta aterosclerosis acelerada se debe principalmente al carácter proinflamatorio de los macrófagos mutantes en TET2 y, en particular, a la sobreproducción de IL-1β por parte de los mismos. De acuerdo a esta posibilidad, un análisis preliminar de más de 100 000 participantes del programa TOPMed ha revelado una asociación entre la presencia de mutaciones somáticas en *TET2* en sangre y mayores niveles de IL-1β en suero (15). Estos datos en humanos y modelos animales sugieren la posibilidad de que terapias inhibitorias de la inflamación mediada por IL-1β podrían ser especialmente efectivas para la prevención/tratamiento de la enfermedad cardiovascular en portadores de mutaciones somáticas en *TET2*. En este sentido, el ensayo clínico CANTOS ha demostrado recientemente que canakinumab, un anticuerpo bloqueante de IL-1β, disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes de alto riesgo (16,17). Resultados preliminares de un análisis exploratorio de los participantes de CANTOS sugieren que canakinumab confiere una protección frente a la enfermedad cardiovascular hasta cuatro veces mayor en portadores de mutaciones en *TET2* (18). Se necesitarán nuevos ensayos clínicos para validar la posibilidad de que la inhibición de IL-1β represente una estrategia personalizada de prevención de la enfermedad cardiovascular en portadores de mutaciones en este gen.

Más allá de *TET2*, existen datos en la literatura científica que sugieren que mutaciones adquiridas en otros genes ligados a hematopoyesis clonal podrían también contribuir al desarrollo de aterosclerosis o aterotrombosis, como es el caso de mutaciones en *DNMT3A, JAK2* o *TP53* (7,8). Sin embargo, estas evidencias son todavía limitadas y se necesitan estudios adicionales para corroborar el papel de las mutaciones en estos genes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

Conclusiones

Estudios epidemiológicos en humanos muestran que un número sustancial y creciente de eventos isquémicos cardiovasculares ocurren en la ausencia de factores de riesgo cardiovascular convencionales (19,20), lo que subraya la necesidad de identificar nuevos marcadores de riesgo, así como nuevos mecanismos no convencionales de aterosclerosis y aterotrombosis. En este contexto, la identificación de una conexión entre la enfermedad cardiovascular aterosclérotica y la hematopoyesis clonal ligada a mutaciones somáticas ha abierto una nueva área de investigación en el campo, con grandes posibilidades de aplicación a la clínica. Se necesitará la combinación de estudios epidemiológicos, clínicos y preclínicos para comprender los efectos de los múltiples genes mutados ligados a hematopoyesis clonal en el contexto de la enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

Agradecimientos

Nuestro trabajo en el área de la hematopoyesis clonal y de la enfermedad cardiovascular está financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (RYC-2016-20026 y RTI2018-093554-A-I00) y una Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2019 de la Fundación BBVA (la Fundación BBVA no se responsabiliza de las opiniones, comentarios y contenidos incluidos en esta ponencia, los cuales son total y absoluta responsabilidad del autor).

Bibliografía

1. Lee-Six H, Obro NF, Shepherd MS, et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. Nature 2018;561(7724):473-8.
2. Osorio FG, Rosendahl Huber A, Oka R, et al. Somatic Mutations Reveal Lineage Relationships and Age-Related Mutagenesis in Human Hematopoiesis. Cell Rep 2018;25(9):2308-16 e4.
3. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell 2012;150(2):264-78.

4. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014;371(26):2477-87.
5. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014;371(26):2488-98.
6. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood 2015;126(1):9-16.
7. Amorós-Pérez M, Fuster JJ. Clonal hematopoiesis driven by somatic mutations: A new player in atherosclerotic cardiovascular disease. Atherosclerosis 2020;297:120-6.
8. Fuster JJ, Walsh K. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis: Unexpected Potential New Drivers of Age-Related Cardiovascular Disease. Circ Res 2018;122(3):523-32.
9. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;377(2):111-21.
10. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, et al. Genetic Interleukin 6 Signaling Deficiency Attenuates Cardiovascular Risk in Clonal Hematopoiesis. Circulation 2020;141(2):124-31.
11. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. Nat Genet 2012;44(11):1179-81.
12. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. Cancer Cell 2011;20(1):11-24.
13. Quivoron C, Couronne L, Della Valle V, et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. Cancer Cell 2011;20(1):25-38.
14. Ko M, Bandukwala HS, An J, et al. Ten-Eleven-Translocation 2 (TET2) negatively regulates homeostasis and differentiation of hematopoietic stem cells in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(35):14566-71.
15. Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, et al. Inherited Causes of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential in TOPMed Whole Genomes. BioRxiv 2019:782748.
16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017;377(12):1119-31.
17. Viana-Huete V, Fuster JJ. Potential Therapeutic Value of Interleukin 1b-targeted Strategies in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2019;72(9):760-6.
18. Svensson EC, Madar A, Campbell CD, et al. Abstract 15111: TET2-Driven Clonal Hematopoiesis Predicts Enhanced Response to Canakinumab in the CANTOS Trial: An Exploratory Analysis. Circulation 2018;138(Suppl_1):A15111-A.
19. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003;290(7):898-904.
20. Vernon ST, Coffey S, D'Souza M, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors-How Common Are They, and What Are Their Outcomes? J Am Heart Assoc 2019;8(21):e013296.

¿Cómo repercuten los actuales avances médicos en las portadoras de hemofilia?

Coordinadores: Dr. Nino Haya Guaita. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia
Dra. M.ª José Paloma Mora. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

La hemofilia es la enfermedad hemorrágica congénita con mayor expresión clínica. La incidencia de la hemofilia se sitúa en torno a 1/5000 varones. Si no hay intervención (es decir, de forma natural), dos tercios de los hemofílicos procederían de familias con antecedentes y un tercio aparecerían de *novo,* por nuevas mutaciones en familias sin antecedentes. En las últimas décadas el porcentaje de los casos de *novo* es claramente superior a los casos con antecedentes en hemofilia grave. Esta tendencia en gran parte estaría justificada por la mejora en los diagnósticos de portadoras, así como del asesoramiento genético.

A principios del siglo xx la esperanza de vida de los hemofílicos estaba en torno a una década; en la actualidad, es similar a la de la población general. Esta mejora está justificada por los continuos avances que se han producido en el tratamiento de esta enfermedad. A mediado de los sesenta del pasado siglo arranca el tratamiento sustitutivo eficaz de la hemofilia A con el descubrimiento de los crioprecipitados, que dieron paso a la producción de concentrados de factor en los años siguientes, la inactivación viral de los concentrados a partir de 1985, los concentrados recombinantes a principio de los noventa, los concentrados de vida media larga en el último lustro y, recientemente, el mimetizador del FVIII. Todos estos hitos han supuesto una mejora en las expectativas y en la calidad de vida de los hemofílicos y de sus familias. Además, el progreso continuará con otros tratamientos, como los "desequilibradores" de la hemostasia, la terapia génica y la reparación génica.

El asesoramiento genético de cualquier patología pasa porque el paciente/familia tenga un conocimiento de la historia natural de la enfermedad lo más preciso posible y adaptado a sus circunstancias. Una portadora de hemofilia, junto a su pareja, debe conocer los diferentes procedimientos disponibles para evitar una enfermedad grave. En este sentido, tenemos dos líneas de actuación: antes del embarazo, los diagnósticos genéticos preimplantacionales (DGP), y, después de haberse quedado embarazada, los diagnósticos prenatales (DP).

Los DGP empezaron a aplicarse en los años noventa. Representan una alternativa a la difícil decisión de interrupción del embarazo, que puede presentarse en el DP ante los casos de enfermedades hereditarias graves. Los DGP pasan por protocolos de reproducción asistida mediante una fertilización *in vitro* y se procede a la biopsia de células cuando los embriones están con ocho células y, últimamente, en fase de trofoblasto. Es una técnica compleja y difícil por trabajar con tan poca cantidad de ADN. En cualquier caso, el paso limitante fundamental son los fallos de implantación de los embriones una vez transferidos al útero, aunque con mejores resultados a medida que avanzan las técnicas con el paso de los años.

La otra opción en el momento actual es el DP antes del DP propiamente. Hacemos el diagnóstico del sexo fetal en sangre materna. De esta forma, a la mitad de los embarazos, aquellos con sexo femenino, les evitamos un procedimiento cruento, molesto y con riesgo de aborto. El material fetal puede obtenerse por biopsia corial o por amniocentesis. El primer método es el más extendido por ser el más precoz, con lo que se dispone de un diagnóstico más temprano, de tal forma que si hay necesidad de interrumpir la gestación sea lo menos traumática física y psicológicamente. En el momento actual, aunque no se pretenda la interrupción del embarazo, también estamos haciendo DP por amniocentesis en el segundo o el tercer trimestre de la gestación para saber si el niño es hemofílico y tutelar el parto.

El abordaje de las necesidades psicológicas de mujeres portadoras de hemofilia es, a menudo, un aspecto de la asistencia olvidado. Hay diferentes momentos especialmente delicados en la vida de una portadora en los que no deberíamos descuidar estar cerca de ella: podríamos resaltar el momento del diagnóstico, en el que conoce su estado de portadora; cuando desea tener descendencia, con la elección del tipo de reproducción; en el momento del parto, por los posibles riesgos hemorrágicos personales y, sobre todo, para su hijo.

El diagnóstico de un hijo hemofílico es un momento difícil, especialmente complicado en los casos de *novo.* Toda la educación del niño hemofílico es especialmente delicada. Se requieren adecuados cuidados, aunque evitando la sobreprotección. Un correcto apoyo psicológico por el personal asistencial ayudará a la mujer portadora a afrontar los retos y la toma de decisiones en la planificación familiar, el nacimiento y la crianza de un niño con hemofilia, especialmente en los casos graves.

Evolución del tratamiento de la hemofilia en las últimas décadas: ¿dónde está el final?

Soto Ortega I.
Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) en la hemofilia A (HA) o del factor IX (FIX) en la hemofilia B (HB). Su espectro clínico ha evolucionado a lo largo de la historia, desde una condición catastrófica con una elevada mortalidad a principios del siglo xx, en la que la esperanza de vida no superaba los 13 años, hasta un trastorno crónico y tratable en las últimas décadas (1).

El desarrollo científico y técnico que caracterizó al siglo xx ha propiciado importantes mejoras terapéuticas en la hemofilia, de forma que, en los países capaces de pagar el coste de la terapia sustitutiva y la profilaxis primaria, la calidad de vida de las personas con hemofilia (PCH) es alta y su esperanza de vida se acerca a la de la población general (2).

Antecedentes terapéuticos

En 1901, en el *General Surgeon,* se mencionan como opciones terapéuticas: administración de cal, inhalación de oxígeno y uso de la glándula tiroides o de la médula ósea, peróxido de hidrógeno o gelatina. En 1926 se añaden: inyección de citrato de sodio, citrato y lactato de calcio y esplenectomía. Se usaron sueros animales y humanos, suero antidiftérico y adrenalina. Aun en 1942 se usan tratamientos variopintos: aplicación de músculo de ave irradiado con rayos X y autohemoterapia. Se usó terapia hormonal femenina, ya que se suponía que impediría la expresión del gen hemofílico. El ácido oxalacético se inyecta por vía intravenosa. Hay escritos sobre terapia vitamínica y el conocido como tratamiento de Timperley usa extracto de bromuro de clara de huevo.

La mayoría de estos tratamientos se basaron en meras conjeturas y su ineficacia general se atestigua por la extensa morbilidad y mortalidad temprana, similar a la de la historia natural de la enfermedad en el siglo xix (3).

Tabla I. Tratamientos iniciales en hemofilia

Año	Tratamiento
1840	Se realiza la primera transfusión de sangre completa con éxito
1911	Se prepara una fracción de globulina de plasma normal que acorta el tiempo de coagulación de sangre de hemofílico
1916	La inyección intravenosa de suero humano fresco reduce el tiempo de coagulación de sangre de hemofílico
1934	El veneno de víbora de Russell ("Stypen") se usa por primera vez para el tratamiento local del sangrado en pacientes con hemofilia A, en pacientes con diátesis hemorrágica y en controles normales
1935	Una sustancia "promotora de la coagulación" preparada desde plasma normal es capaz de reducir el tiempo de coagulación de sangre de hemofílico hasta valores normales administrada tanto por vía intravenosa como intramuscular
1936	Un precipitado obtenido de plasma de sangre total demuestra por primera vez corregir el tiempo de sangrado de sangre de hemofílico
1946	Se introduce el término "globulina antihemofílica"
1953	Behringwerke AG fabrica el primer concentrado de complejo protrombínico (ACC 76®)
1958	Comienza en Suecia la profilaxis para hemofilia A
1965	El crioprecipitado revoluciona en tratamiento de la hemofilia

Modificado de Schramm W. The history of Haemophilia-a short review. Thrombosis Research 2104;134:S4-9.

Terapia transfusional

La clave del tratamiento moderno fue el desarrollo de la transfusión de sangre (Tabla I). En 1840 Lane reportó por primera vez la transfusión directa de 12 onzas de sangre de una "mujer joven y robusta" a un niño de 11 años que había sangrado durante 6 días tras una cirugía por estrabismo. El sangrado se detuvo y el niño se recuperó. El uso frecuente de sangre de cordero resultó fatal en muchos casos, por lo que a principios del siglo xx se habían eliminado las referencias a la utilización de transfusiones de sangre en PCH. Como alternativa se propuso utilizar una solución salina modificada cuya administración fue mejorada por Ringer con la adición de electrolitos, aunque su capacidad para mantener la presión osmótica era limitada. Se estudió la administración de soluciones de hemoglobina, pero se generaron problemas de seguridad.

El punto de inflexión clave en la medicina transfusional se produjo con el descubrimiento de los grupos sanguíneos humanos por Karl Landsteiner (3,4). Otros avances en la tecnología transfusional logrados durante la II Guerra Mundial facilitaron el acceso de PCH a transfusiones de sangre o plasma y, como resultado, su esperanza de vida alcanzó de media 39,7 años (1).

Tratamientos iniciales

La primera preparación de "factor antihemofílico" por acidificación del plasma data de 1911. En 1916, se describió un acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre de PCH tras la administración intravenosa de suero humano fresco. En 1934, MacFarlane describió los efectos hemostásicos de la aplicación local del veneno de víbora de Russell y en 1938 apreció que solo la transfusión de sangre ofrecía un tratamiento efectivo para un episodio hemorrágico. En 1946 se describió la fracción Cohn I, que además de fibrinógeno poseía actividad antihemofílica, y, tras ella, se produjeron preparaciones humanas de FVIII en Gran Bretaña y Suecia.

En 1965 Pool observó que, al descongelar lentamente el plasma, gran parte de la actividad del FVIII se mantenía en el "lodo" de fibrinógeno (4). El nuevo producto podía ser transportado y administrado por el propio paciente, lo que facilitaba el tratamiento precoz. Las tasas de mortalidad, así como la abstinencia académica y la laboral, disminuyeron significativamente y las PCH alcanzaron una esperanza de vida de 60 años (1). El "crioprecipitado" revolucionó el tratamiento de la hemofilia y aún hoy sigue siendo la única opción de tratamiento en algunos países (4).

Concentrados de factores de coagulación (CFC)

La introducción a mediados de la década de 1960 de los concentrados de FVIII derivados del plasma posibilitó la terapia de reemplazo del factor de coagulación deficiente, lo que dio lugar a un aumento drástico en la calidad y en la esperanza de vida de las PCH (1). Los CFC han evolucionado desde productos de plasma de pureza intermedia, de alta pureza, recombinantes procedentes de líneas celulares animales, posteriormente humanas y, durante los últimos años, concentrados recombinantes de vida media extendida (4).

Retroceso

Antes de 1986, gran parte de los CFC no inactivados para virus y procedentes de múltiples donaciones de sangre humana habían sido inadvertidamente contaminados por virus transmitidos por la sangre y desde 1982 miles de pacientes con hemofilia se infectaron con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En 1989 se identificó el virus de la hepatitis C (VHC) y pronto se evidenció su infección en una proporción aún mayor de PCH. Así, tras las mejoras referidas en tratamiento, esperanza y calidad de vida, las PCH sufrieron un grave empeoramiento. Técnicas de inactivación viral eficaces para inactivar tanto el VIH como los VHB y C se aplicaron a todos los productos derivados del plasma (4) de forma legalmente obligatoria desde 1985.

El 80 % de las muertes por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) ocurrió antes de 1995. La mortalidad relacionada con el VIH en los pacientes con hemofilia se redujo tras la introducción de la terapia antirretroviral (ARVT) (1).

Cuidado moderno de la hemofilia

La introducción de CFC cambió radicalmente la forma en que podía manejarse la hemofilia. El crioprecipitado y los productos de baja pureza solo podían usarse en entornos hospitalarios, pues se requerían infusiones intravenosas lentas y con frecuencia causaban anafilaxia. Los nuevos productos requerían menos diluyente y podían inyectarse fácilmente, lo que posibilitaba el autotratamiento domiciliario y, con ello, el tratamiento precoz del sangrado y la profilaxis en los pacientes más jóvenes (4).

Los concentrados de pureza intermedia se autorizaron para su comercialización en la década de 1970 y en Suecia se inició la administración regular de FVIII en régimen de profilaxis. Todo ello elevó la esperanza de vida hasta los 68 años (1).

En 1977 se descubre la desmopresina, un tratamiento nuevo, económico y seguro para pacientes con ciertos tipos de EVW y hemofilia A leve.

En la década de 1990 se mejoran los métodos de inactivación viral y, por tanto, la seguridad de los CFC plasmáticos. Los CFC recombinantes se introducen en 1992 y con ellos se genera mayor disponibilidad de CFC que, junto a la evidencia de la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento a demanda, alentó un mayor uso de la primera (Tabla II).

Se dan avances en el tratamiento de PCH con inhibidores. Surgen los agentes sorteadores que permiten control del sangrado y la terapia de tolerancia inmune capaz de eliminar los inhibidores en hasta el 70 % de los casos.

Hoy, la mayoría de PCH recibe tratamiento en centros de atención integral que ofrecen una amplia gama de servicios las 24 horas. El tratamiento domiciliario con CFC debe fomentarse activamente en todos los pacientes con hemofilia grave y la profilaxis se recomienda para todos los niños con hemofilia grave. La profilaxis continua en adultos es altamente deseable (4).

Tabla II. Disponibilidad de tratamientos actuales en hemofilia

Año	Tratamiento
1981	Primer concentrado de FVIII pasteurizado (Haemate®P) disponible en Alemania
1990	El concentrado de FVIII pasteurizado Beriate®P se registra en Alemania
1992	Se registra el primer concentrado de FVIII recombinante
Desde 2004	Nuevos desarrollos de concentrados recombinantes

Modificado de Schramm W. The history of Haemophilia-a short review. Thrombosis Research 2104;134:S4-9.

Tratamiento de la hemofilia hoy

El objetivo del tratamiento de la hemofilia se basa en prevenir la enfermedad articular, de forma que los niños con hemofilia nacidos hoy puedan esperar una vida sin patología articular ni las restricciones que los distinguen de una persona sana. Su alto costo obstaculiza la implementación de la profilaxis moderna en países con bajos recursos económicos en los que se han utilizado con éxito protocolos de dosis bajas (5).

El desarrollo de inhibidores eclipsa el tratamiento de la hemofilia. Los protocolos de inducción de la tolerancia inmune están parcialmente implementados en la práctica clínica y la profilaxis ha mejorado sustancialmente desde la introducción del emicizu-

mab, pero el tratamiento de los sangrados intercurrentes depende de la respuesta a los agentes sorteadores, que no suele ser tan eficaz como la terapia de reemplazo.

Nuevas terapias

Desde principios del siglo XXI están desarrollándose nuevas estrategias.

Terapia sustitutiva

Concentrados de vida media estándar

Los nuevos CFC recombinantes (CFCr) disponibles actualmente se describen en la tabla III (7).

lonoctocog alfa, Afstyla®, constituye un caso especial: es un FVIIIr de cadena única, constructo generado por unión covalente de las cadenas ligera y pesada del FVIII, con mayor estabilidad y unión al FVW y una $t_{1/2}$ de 14,2 h (8), pero no es un CFCr-EHL en sentido estricto.

Concentrados de vida media prolongada (Tabla IV) (9)

Se define un CFC como de vida media prolongada *(extended half-life:* EHL) cuando su $t_{1/2}$ es al menos 1,3 veces mayor que la de los CFCr tradicionales, ha sido modificado con intención de incrementar su $t_{1/2}$ y sus propiedades farmacocinéticas han sido mejoradas (10).

La extensión de la $t_{1/2}$ de los concentrados recombinantes de FVIII/FIX se ha obtenido por fusión a: polietilenglicol (FVIII y FIX), IgG1-Fc (FVIII y FIX) o albúmina (FIX). Estas modificaciones han supuesto una reducción significativa en la frecuencia de la dosificación en pacientes con hemofilia B, con beneficios más modestos en la hemofilia A por la limitación que comporta la unión del FVIIII al FVW.

A pesar de estos avances, debe tenerse en cuenta que todos los enfoques basados en CFC requieren actualmente infusión intravenosa, serán ineficaces en casos con inhibidores del FVIII / FIX y, a su vez, podrán originarlos (6).

Tratamientos no sustitutivos

Están basados en mimetizar la acción del FVIII o en inhibir los anticoagulantes naturales (7) (Tabla V).

Mimético de FVIII (ACE 910: emicizumab, Hemlibra®)

Se trata de un anticuerpo monoclonal biespecífico que, administrado por vía subcutánea, se une a FIXa y FX y actúa como

Tabla III. Tratamiento sustitutivo: lista de concentrados de vida media estándar de origen recombinante

	Línea celular	Suplemento con proteínas humanas/ animales en el medio de cultivo	Estabilización con albúmina	Producto
Primera generación	Animal (CHO/BHK)	Sí	Sí	Recombinate® (1), Kogenate® (2), Helixate® (3)
Segunda generación	Animal (CHO/BHK)	Sí	No	Refacto® (4), Kogenate FS® (5), Helixate NexGen® (6)
Tercera generación	Animal (CHO/BHK)	No	No	Advate® (7), Refacto AF® (8), NovoEight® (9), Kovaltry® (10), Benefix® (11), Rixubis® (12)
Cuarta generación	Humana (HEK)	No	No	Nuwiq® (13)

1-10,13: concentrados de FVIII de origen recombinante.
11,12: concentrados de FIX de origen recombinante.
Modificado de Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for Haemophilia. British Journal of Haematology 2018;181:161-72.

Tabla IV. Tratamiento sustitutivo: lista de concentrados de vida media extendida

Nombre genérico	Nombre comercial	Tipo de producto EHL	Vida media (h)	
Efmoroctocog alfa	Elocta/Eloctate	Dominio B delecionado Fusión con Fc de IgG1	19	Factor VIII
Rurioctacog alfa pegol	Adynovate	Molécula completa PEGilación aleatoria con PEG 20kDa	14,3	
Damoctocog alfa pegol	Jivi	Dominio B delecionado PEGilación específica con PEG 60kDa	19	
Turoctocog alfa pegol	Esperoct	Dominio B truncado PEGilación específica con PEG 40kDa	18,7	
Albutrepenonacog alfa	Idelvion	Fusión con albúmina humana	104,2	Factor IX
Eftrenonacog alfa	Alprolix	Fusión con Fc de IgG1	82,1	
Nonacog beta pegol	Refixia	PEGilación con PEG 40kD	115	

Modificado de Ljung RCR. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children with Hemophilia. Pediatric Drugs 2018;20:455-64, y Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for Haemophilia. British Journal of Haematology 2018;181:161-72.

Tabla V. Tratamiento no sustitutivo

Tipo	Producto	Mecanismo de acción	Ventajas	Inconvenientes
Inhibición de AT*	Fitusiran	siRNA frente AT	Dosis subcutánea semanal a mensual Útil en pacientes con inhibidores frente al FVIII Eficaz tanto en HA como en HB	Recuperación variable de los niveles de AT en el periodo de lavado pos-inyección Una trombosis mortal en uso asociado a CFVIII por un sangrado intercurrente
Anticuerpo monoclonal anti TFPI	Concizumab	Inactivación del TFPI por unión a su dominio K	Administración subcutánea Útil para pacientes con inhibidores anti FVIII y anti FIX	Farmacocinética no lineal en modelos animales
Mimético del FVIII	Emicizumab	Anticuerpo IgG4 con actividad de coenzima FVIII	Útil en HA y HB Inyección subcutánea semanal, quincenal-mensual Útil para pacientes con inhibidores frente al FVIII	No es útil en HB Se han descrito eventos adversos en asociación con CCPa para el tratamiento de sangrados intercurrentes

*AT: antitrombina.
Modificado de Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for Haemophilia. British Journal of Haematology 2018;181:161-72.

un imitador funcional parcial del FVIIIa. Los estudios clínicos de fase 3 (HAVEN 1-4), en adultos y niños con y sin inhibidores, han demostrado una marcada reducción en las tasas de sangrado (6). Se ha aprobado su uso en pacientes con y sin inhibidor (11).

Modulación de vías anticoagulantes naturales

Los nuevos agentes dirigidos a las proteínas anticoagulantes naturales están en desarrollo en estudios clínicos (antitrombina [AT] e inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]) y preclínicos (proteína S y proteína C activada).

- *Fitusirán (ALN-AT3SC):* siRNA (RNA de interferencia), que inhibe y degrada SERPINC1mRNA y silencia los genes asociados a la producción de AT por los hepatocitos, así reduce los niveles de AT y, en consecuencia, incrementa la producción de trombina (12) en pacientes con HA y HB con y sin inhibidores (13).
- *Concizumab (mAb 2021):* anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre el FXa y el TFPI, amplifica la generación de Xa y facilita la generación de trombina. De los 3 dominios tipo Kunitz (inhibidor de proteasas) que tiene TFPI, el dominio K2 se une con alta afinidad al FXa y propicia la unión del K1 a FVIIa/FT. Concizumab se une con alta afinidad a K2 e inhibe la función del TFPI. De administración subcutánea, ha demostrado eficacia y seguridad en estudios de fase I con adultos sanos y pacientes con hemofilia (14). Actualmente están en marcha ensayos de fase III en pacientes con HA y B con/sin inhibidores.

Terapia génica/edición

La terapia génica está convirtiéndose en una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de la HA y B. En la década de 1990, los estudios en modelos animales mostraron que los vectores adenoasociados (AAV) exhibían una expresión eficiente del factor IX (FIX). En HB, las mejoras en el diseño de vectores dieron como resultado un nivel de FIX circulante entre 2 % y 5 % durante un período prolongado. Una ganancia natural de la variante de función FIX (Padua) insertada en el ADNc de F9 mejoró la expresión de FIX, lo que logró un nivel superior al 30 %, que resultó en una gran reducción de los eventos hemorrágicos y en la suspensión de las infusiones de CFIX.

Se han obtenido progresos clínicos alentadores de los ensayos de terapia génica para la HA. La expresión del transgén persistió durante tres años con niveles circulantes de actividad del FVIII del 52,3 % en pacientes tratados con un vector AAV que contenía un ADNc F8 con codones optimizados. Una complicación informada tanto para la HA como HB fue la elevación de enzimas hepáticas, resuelta en gran parte de pacientes con corticoides.

Están evaluándose vectores potentes y flexibles, como los lentivirus, que muestran alta eficiencia en la transferencia de genes y capacidad de integración transgénica estable en el genoma de las células diana (15).

Otras aproximaciones en terapia génica incluyen: combinación de terapias génica e inmunomoduladora (células T reguladoras obtenidas genéticamente capaces de suprimir la respuesta efectora al FVIII tanto de linfocitos B como T y nuevas variantes de FVIII) y terapia génica dirigida a plaquetas (16).

Por último, las tecnologías de edición génica están evolucionando rápidamente y pueden ofrecer una herramienta precisa para superar muchos de los inconvenientes derivados del uso de vectores virales (15). La tecnología CRISPR/Cas9 *(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated system;* en español, "Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas/sistema asociado a CRISPR") está diseñada para disminuir el riesgo de mutagénesis e inserción aleatoria en el genoma del huésped. Es una herramienta molecular utilizada para "editar" o "corregir" el genoma de cualquier célula, comparable a unas tijeras moleculares capaces de cortar cualquier molécula de ADN de una manera muy precisa y controlada, lo que permite modificar la secuencia, eliminando o insertando nuevo ADN. Esta tecnología parece un buen sistema para integrar el transgén en el material genético de los hepatocitos.

Otros

El futuro del tratamiento de la hemofilia contempla, entre otros, los siguientes:

En tratamiento sustitutivo:

- Proteínas de fusión FVIII-nanocuerpo: FVIII-FVW-nanocuerpo (BIVV001), nanocuerpo bivalente FVW-albúmina.
- Coinfusión rFVW y variantes FVIII con mayor afinidad al FVW: coinfusión proteína de fusión D'-D3-albúmina y FVIII de cadena única.
- Factores de coagulación "de diseño": moléculas de coagulación modificadas hiperfuncionales: glicosilación, estabilización de proteínas, FVIII porcino/híbrido humano-porcino/FVIII ovino, FX modificado (constructo FXa^{I16L} - FXa^{V17A}), FIX CB2679d.

En tratamiento no sustitutivo: otros miméticos de FVIIIa, nanocuerpos anti-AT con alta afinidad de unión, nanocuerpos anti-AT para terapia génica y descenso permanente de AT, antitripsina modificada que inhibe la proteína C (7,17).

A pesar del número de agentes en investigación, todos estos enfoques darán como resultado una mejoría en el fenotipo hemorrágico, pero los pacientes continuarán requiriendo CFC convencional en caso de hemorragias, traumatismos mayores o cirugía (6).

Conclusiones

El conjunto de recursos terapéuticos disponibles y futuros permite concebir la esperanza de que cada PCH reciba la atención necesaria (5). No obstante, a pesar de los nuevos y prometedores desarrollos tecnológicos, aún no está claro si los riesgos o complicaciones aumentarán en el futuro o si los costos incrementales derivados de las mayores tasas de supervivencia y las costosas terapias conducirán a sistemas de salud insostenibles (1).

Se ha recorrido un largo camino desde la "mujer joven y fuerte" y el niño sangrante de Lane y en los últimos 20 años hemos sido testigos del mayor progreso hacia la normalización de la vida de las PCH, pero, además, los nuevos desarrollos tecnológicos probablemente añadirán nuevos y brillantes capítulos al tratamiento de la hemofilia (4).

Bibliografía

1. Castro HE, Briceño MF, Casas CP, et al. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30(1):1-11.
2. Makris M. A golden age for Haeemophilia treatment? Haemophilia 2008;24:175-6.
3. Ingram GIC. The history of Haemophilia. J Clin Path 1976;29:469-79.
4. Schramm W. The history of Haemophilia-a short review. Thrombosis Research 2104;134:S4-9.
5. Berntorp E. Haemophilia treatment in 2030. Haemophilia 2016;22(Suppl.5):15-9.
6. Batty P, Lillicrap D. Advances and challenges for hemophilia gene therapy. Human Molecular Genetics 2019;28(R1):R95-R101.
7. Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for Haemophilia. British Journal of Haematology 2018;181:161-72.
8. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_en.pdf
9. Ljung RCR. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children with Hemophilia. Pediatric Drugs 2018;20:455-64.
10. Mahlangu J, Young G, Hermans C, et al. Defining extended high life rFVIII. A critical review of the evidence. Haemophilia 2018;24(3):348-58.
11. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf
12. Pasi KJ. Abstract 551. Hematology Am Soc Hematol 57th, Orlando, Florida. December 5-8, 2015.
13. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. N Engl J Med 2017;377:819-28.
14. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. J Thromb Haemost 2015;13(5):743-54.
15. Peyvandi F, Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. Haemophilia 2019;25(5):738-46.
16. Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. Blood 2019;133(5):407-14.
17. Laftan M. New products for the treatment of Haemophilia. British Journal of Haematology 2016;172:23-31.

Mujeres portadoras de hemofilia: vivencias y apoyo psicológico

García Dasí M.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción

La psicología de la salud es la disciplina que aborda, entre otras cuestiones, el estudio de aquellos procesos psicológicos que participan en el afrontamiento emocional y manejo comportamental de la enfermedad y su tratamiento. Se basa en el modelo biopsicosocial, ya que atiende a aspectos físicos, psicológicos, emocionales y de la interacción del paciente con el entorno social. Por los desafíos que implica la vivencia de la hemofilia en las distintas etapas del ciclo vital y por la interferencia que puede causar en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, si no se afronta de un modo adaptativo esta coagulopatía es objeto de atención desde la psicología de la salud.

Sin embargo, el abordaje de las necesidades psicológicas de mujeres con coagulopatías congénitas es, a menudo, un aspecto de la atención olvidado. Padecer hemofilia o ser portadora de la enfermedad puede tener un impacto negativo no solo en la salud de la mujer, sino también en otras esferas y, en consecuencia, en su calidad de vida (1).

El foco dirigido más concretamente hacia las portadoras es relativamente reciente y ha estado centrado fundamentalmente en el hecho de que las portadoras pueden presentar sintomatología parecida a aquella que se presenta en hemofilias leves (2). No obstante, como veremos a continuación, la vivencia de tal condición presenta muchas más aristas que la de los síntomas hemorrágicos.

Conocimiento y construcción de significado personal de la condición de portadora: familia y biografía

La necesidad de que las portadoras conozcan su condición ha sido expuesta en diversos trabajos (3,4). Sin embargo, la decisión de realizarse pruebas de diagnóstico genético está condicionada por creencias familiares (5).

Cuando las pruebas genéticas son posibles antes de que la menor alcance la edad para dar su consentimiento, a las familias les cuesta mucho decidir cuándo hacer las pruebas: esperar hasta que sean adultas y tomen la decisión por sí mismas o permitir que la niña crezca con el conocimiento de esta condición y pueda aceptarla gradualmente (1).

Algunas familias retrasan las pruebas como mecanismo de negación o para protegerse de "malas noticias" (5). En cualquier caso, es muy importante valorar si la niña está preparada para hacer frente a la información en base a su madurez cognitiva. La ansiedad que experimenten va a depender de la experiencia de enfermedad en la familia, del sufrimiento causado y de los juicios de valor asociados (6).

En este proceso de toma de decisión, el equipo de salud debería proporcionar asesoría genética, pero también orientación emocional, ayudando a valorar si la paciente está preparada para recibir la información, dada la complejidad de asumirla. De hecho, aceptar e integrar el diagnóstico en el autoconcepto es un proceso emocionalmente complejo que requiere acompañamiento (7). El momento del diagnóstico es, por tanto, un tiempo especialmente crítico. En él deben hacer frente a una gran cantidad de información, posiblemente más de la que son capaces de retener. Es más fácil que la entiendan más tarde, cuando la información empieza a ser relevante para ellas (6).

Especial atención requieren las familias en las que la portadora es hija de un varón con hemofilia. Aunque el estatus de portadora en estos casos se conoce sin recurrir al diagnóstico genético, algunas portadoras no saben que lo son. Se ha descrito que los padres encuentran dificultades para decidir cuál es la mejor manera y momento de revelarlo, decisión para la que necesitan apoyo. Se ha observado que estas, frente a portadoras que crecen con un hermano con la enfermedad, tienen menor acceso a la información y menos posibilidades de preguntar sobre la enfermedad, lo que pone de manifiesto que la comunicación transgeneracional de información genética es complicada.

En consecuencia, la comunicación abierta sobre la hemofilia es menos común en estas familias. Se incluyen casos en los que el padre no revela a la hija su condición por culpabilidad, vergüenza o por la percepción de falta de recursos para abordar una conversación tan complicada (6).

Una vez conocida la condición de portadora, el modo en que es vivido y subjetivado es diferente en cada mujer. Esto es así porque la vivencia es modulada por las diferentes historias personales y familiares (8). Las mujeres que saben de su condición de portadoras porque había antecedentes familiares cuentan con una historia en relación a la hemofilia que les precede: un peso específico en la identidad familiar, un significado e interpretación cognitiva ya construidos que determinan el afrontamiento emocional y el manejo comportamental que no solo son dependientes del grado de gravedad y del curso clínico. De esta forma, el hecho de ser portadora tiene un significado personal construido en base al legado familiar si hay antecedentes conocidos o a la propia biografía para las que la descubrieron al tener un hijo hemofílico (8).

Vivencia de síntomas y construcción de feminidad

Por otro lado, si bien las portadoras no manifiestan la coagulopatía, algunas de ellas sí que sufren síntomas (9) relacionados

con la construcción de la feminidad al incidir en las menstruaciones, en la decisión de la descendencia y en las expectativas de la maternidad (8).

Los síntomas ginecológicos implican la vivencia de procesos emocionales particularmente complicados con impacto en la calidad de vida de las pacientes. La menorragia puede conducir, especialmente durante los años de adolescencia, al aislamiento (9) al evitar actividades con iguales debido al dolor o a la incomodidad y al miedo a verse en una situación embarazosa. Inadecuadamente afrontados, los sangrados abundantes durante la menstruación pueden tener impacto a nivel psicológico, lo que provoca vergüenza corporal, interfiriendo en la sexualidad, lo que a su vez puede conllevar conflictos en la pareja o dar lugar a ausencias académicas o laborales y, en consecuencia, dañar el funcionamiento diario y la autoestima (1).

La dismenorrea o dolor abdominal y pélvico a mitad de ciclo también pueden provocar interferencia sobre otras áreas de funcionamiento, lo que afecta a la calidad de vida de las pacientes (5).

Estas circunstancias conllevan un sufrimiento añadido dado que, al no tener conciencia de que se trata de síntomas anormales, especialmente en los casos en los que no hay antecedentes conocidos, y junto a determinados tabús familiares o sociales, no se busca atención médica (9).

Por otro lado, los síntomas experimentados durante la menopausia y la disforia asociada también pueden llegar a ser un problema. Dado que muchas mujeres esperan a que la menopausia ponga fin a los sangrados y al dolor, ajustar las expectativas que manejan acerca de lo que supondrá esta fase, informando sobre los cambios fisiológicos y psicológicos que lleva implícita, resultará fundamental.

En relación a la maternidad, en el caso de antecedentes conocidos, la toma de decisiones es un proceso complicado en el que de nuevo estarán implicados la construcción familiar de la enfermedad, el manejo que se haya hecho de ella, la vivencia de complicaciones (VIH/VHC) y la convivencia con el enfermo, así como la experiencia de sufrimiento asociada. Además, la decisión se ve afectada por el miedo a la posibilidad de hemorragias en el parto y el posparto que pueden anticiparte con angustia (10) o por las cuestiones éticas o religiosas que configurarán el mapa cognitivo y emocional personal de cada portadora.

Enfrentar el diagnóstico de un hijo con hemofilia

Como madres de niños con hemofilia, las portadoras se enfrentan también a una serie de desafíos. Aceptar el diagnóstico de un hijo con hemofilia es, incluso cuando hay antecedentes conocidos de la patología, un proceso de duelo (11).

Como transmisoras de la enfermedad atraviesan una serie de estadios psicológicos y emocionales que se instauran ante la pérdida de la idea de tener una descendencia sana. Debe tomarse en consideración que, además, las madres son en la mayor parte de los casos cuidadoras principales, lo que implica en los casos graves renuncias a la vida personal y profesional con relativa frecuencia. Este duelo, o proceso de elaboración de la pérdida, comienza con un estado inicial de shock o adormecimiento emocional que se percibe como si no se estuviese reaccionando ante la noticia. Se trata de un estadio que protege contra el golpe, impide la inmovilización y permite continuar el cuidado del bebé y atender otros roles.

Al *shock* le sigue la negación, verbalizada interiormente como el diagnóstico es un error, un mecanismo de defensa que ayuda a sobrellevar la situación y ofrece control temporal. Da tiempo para la pausa y para abordar otras demandas cotidianas, iniciarse en la maternidad y adaptarse a la noticia a un ritmo que puedan manejar. Aunque más presente en la clínica en los casos de novo, la observamos incluso en familias con antecedentes conocidos de la enfermedad.

La fase de rabia o ira responde a la frustración por no poder controlar el curso de los acontecimientos y se dirige más habitualmente de forma introyectada en el caso de las madres, hacía sí mismas como transmisoras de la enfermedad, y de forma extroyectada, hacía la vida, la suerte o los otros en caso de los padres. El proceso cognitivo y emocional de aceptación implica también periodos de tristeza, lo que responde a una sensación de pérdida (sueño de un hijo sano) o por el dolor que el niño pueda estar sufriendo por los primeros procedimientos médicos.

La culpabilidad experimentada por las madres debido a la transmisión de la enfermedad está presente en todo el proceso y se combina con la ansiedad que provoca toda la nueva información, los aprendizajes requeridos (venopunción) y la nueva maternidad, ya de por sí muy demandante. Este proceso emocional, que debe terminar con la aceptación y la adaptación a la nueva realidad y a sus demandas, será de vital importancia, pues determina el modelo de enfermedad que desarrollará la nueva pareja y que transmitirá como modelo al niño con hemofilia.

El rol de cuidadora

Tener un niño con hemofilia afectará a todo el sistema familiar (12), pero implica procesos psicológicos muy particulares en las madres por su condición de primeras cuidadoras (13).

En la literatura se ha descrito el impacto negativo en la calidad de vida en personas encargadas del cuidado de algún enfermo: agotamiento y fatiga, autoestima baja, aislamiento profesional, falta de realización personal, ansiedad, depresión, irritabilidad, sentimientos de desesperanza, pensamientos suicidas, dolores de cabeza y de espalda y aislamiento (14). Más concretamente, Osorio y cols. (15) encontraron que las cuidadoras portadoras de hemofilia reportan tener muy poco tiempo para su cuidado personal, para el descanso y recreación e incluso poco tiempo para la convivencia familiar, así como bajos niveles de autoestima y dificultad para afrontar los retos que conlleva ser madre de pacientes con hemofilia, además de una profunda culpabilidad. En esta línea, Myrin-Westesson (16) describe cómo las cuidadoras principales experimentan constantemente tristeza por la enfermedad del niño, culpabilidad por la transmisión, frustración por no poder protegerlo del sufrimiento, caos existencial por la reorganización constante de demandas y reducción/renuncia laboral y social. La aceptación de la hemofilia requiere un cambio de filosofía de vida y un proceso de crecimiento personal en el que resulta crucial el aprendizaje progresivo y el apoyo emocional del cónyuge y del equipo.

El aprendizaje progresivo está relacionado con el hecho de cada etapa del ciclo vital del niño con hemofilia va a suponer retos

no solo para el paciente, sino también para su cuidadora. Una vez atravesado el momento del diagnóstico, durante los primeros años de vida, especialmente en casos graves que deben seguir profilaxis en casa, el manejo del tratamiento (en concreto, el aprendizaje de la venopunción) se refiere como uno de los momentos de mayor estrés y reto para las madres. Sin embargo, cuando este proceso de aprendizaje finaliza, los padres lo refieren como un momento de empoderamiento (empowerment) por su incremento de la sensación de control, autoeficacia y ruptura de la dependencia hospitalaria (17).

A medida que el niño crece evitar pautas de crianza basadas en la sobreprotección (18) y la permisividad serán el siguiente gran reto para la cuidadora. En la sobreprotección, los padres se alejan de las necesidades del niño (de explorar, experimentar, crecer…) para satisfacer las propias (mitigar la ansiedad que provocan los posibles peligros). Esta dinámica genera en el niño, además, desensibilización y desconfianza hacía sí mismo (si los demás no me ven capaz, no soy capaz) y hacia el entorno (que se percibe peligroso, hostil y mantiene al niño en actitud de alarma). En relación a la enfermedad y a su tratamiento, la sobreprotección se traduce en que, llegado el momento, los padres no delegan la responsabilidad del cuidado de la enfermedad y dificultan la autonomía del niño. Por otro lado, la permisividad se traduce en bajas exigencias en cuanto a ir asumiendo responsabilidades, normas insuficientes, laxas, como una forma de sobrecompensar el sufrimiento del niño por la enfermedad y mitigar la propia culpa.

Por otra parte, a medida que el niño crece, el manejo emocional y conductual de los episodios de sangrado que haga la cuidadora serán el modelo de afrontamiento de la enfermedad y tratamiento del menor. La responsabilidad de este modelado y la gestión del miedo (al sangrado, a la aparición de inhibidores, a la hospitalización o a nuevos tratamientos) y del dolor asociados serán decisivos para la evolución y la vivencia de enfermedad.

La infancia será también la etapa en la que la portadora deberá gestionar su propia ansiedad por los posibles peligros, potenciando, en contraposición, la socialización temprana y acompañando al niño en su toma de conciencia de la diferenciación (19); esto es, darse cuenta de que se es diferente al otro.

Con el inicio de la escolarización, la madre experimentará uno de los momentos de mayor estrés, pues muy probablemente esta será la primera experiencia de separación y delegación del cuidado y protección del niño (11). Además, deberá acompañar y ayudar al niño a explicar lo que para él mismo supone un conflicto: la aceptación de los límites corporales, que se traduce en no poder jugar al fútbol (19), un deporte que supone una vía fundamental de socialización de los chicos y que ayuda en la búsqueda de habilidades alternativas y el inicio del autocontrol.

La niñez será también el momento para establecer hábitos de salud relacionados con la enfermedad (fisioterapia, natación o cuidado dental) y para consolidar la adherencia al tratamiento, fomentando la colaboración del niño en la administración de factor y vigilando que no se escondan lesiones con objeto de evitar infusiones u otras reacciones (18).

Los desafíos y los esfuerzos de adaptación por parte de la madre y del niño continúan a medida que este crece. La adolescencia, una etapa compleja más allá de la enfermedad, comporta nuevos retos. El adolescente, movido por la necesidad de pertenecer al grupo y, por tanto, de ser igual al otro, y centrado en el aquí y ahora, puede llevar a cabo grandes esfuerzos de sobreadaptación, llegando a ignorar episodios hemorrágicos o llevando a cabo comportamientos de riesgo para su estado articular; es decir, ignorando la patología que lo diferencia del resto (11). La imposición de la realidad y de sus límites corporales les lleva a la percepción de que la hemofilia implica renuncias sociales y, con ello, a sentimientos de rechazo hacia el trastorno. Estas actitudes pueden traducirse en un deterioro de la salud física y en un desajuste psicológico y social que de nuevo deberá amortiguar la cuidadora principal, fomentando como contrapartida el autocuidado y un autoconcepto que, sin eclipsar la identidad del niño, tome en consideración su condición de enfermo crónico. Se trata entonces de comenzar a pasar el testigo, es decir, de promocionar progresivamente la transferencia de responsabilidad del cuidado de la hemofilia de padres a hijos, alentando al aprendizaje de la venopunción y la autoadmisnistración del tratamiento (20). Potenciar su percepción de autoeficacia y de control sobre la enfermedad a través del autocuidado y de la adherencia a las prescripciones serán retos cruciales de la cuidadora en esta fase de la crianza. El esfuerzo y la constancia que implica este proceso va acompañado de la dificultad emocional que supone para la madre, después de tantos años volcada en el cuidado del niño y de su enfermedad y de la renuncia parcial o total a su vida profesional (12), un nuevo proceso de adaptación a la nueva autonomía y el inicio del reencuentro con los roles atenuados durante los primeros años de vida del niño, especialmente el sociolaboral.

Conclusiones

Portadoras de hemofilia, más allá del síntoma físico

Ser portadora o madre de un niño con hemofilia implica no solo la vivencia de síntomas hematológicos estrechamente ligados a la construcción de la feminidad, sino también la experiencia vital de pertenecer a una familia que convive o ha convivido con la patología, la construcción de un significado personal de la enfermedad con base en ese legado familiar y en la propia biografía y la adaptación constante a los retos y toma de decisiones que implica la planificación familiar, el nacimiento y la crianza de un niño con esta coagulopatología.

Dada la experiencia de síntomas complejos, no solo a nivel médico, sino también psicosocial –la interferencia que provocan en distintas esferas de la vida de las pacientes las vivencias emocionales asociadas y las decisiones a las que las portadoras deben hacer frente–, resulta indispensable la atención psicológica dirigida a movilizar recursos que garanticen un afrontamiento adaptativo, que amortigüen el impacto emocional y, en definitiva, que promocionen la calidad de vida.

Bibliografía

1. Dunn NF. The long-term psychological management of women and girls with inherited bleeding disorders. Haemophilia 2011;17(Suppl.1):38-41.
2. Jaloma Cruz AR. Genética de la hemofilia y diagnóstico de portadoras; 2010. Disponible en: http://es.scribd.com/doc/143157157/Porta-Do-Ras

3. Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. Haemophilia 2008;14:181-7.
4. Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, et al. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. Haemophilia 2004;10:560-4.
5. World Federation of Hemophilia. Carriers and Women with Hemophilia, Montreal: World Federation of Hemophilia; 2012.
6. Gregory M, Boddington P, Dimond R, et al. Communicating about haemophilia within the family: the importance of context and of experience. Haemophilia 2007;13(2):189-98.
7. Telford K, Kralik D, Koch T. Acceptance and denial: implications for people adapting to chronic illness: literature review. J Adv Nurs 2006;55:457-64.
8. Associació Catalana de l'Hemofília. Portadoras de hemofilia, ¿Qué es necesario saber? Fundació Privada Catalana de l'Hemofília; 2009.
9. Khair K, Holland M, Pollard D. The experience of girls and young women with inherited bleeding disorders. Haemophilia 2013;19Y5Z:e276X81.
10. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestation of bleeding disorders. Haemophilia 2005;11:295X307.
11. García-Dasí M, Torres-Ortuño A, Cid-Sabatel R, et al. Practical aspects of psychological support to the patient with haemophilia from diagnosis in infancy through childhood and adolescence. Haemophilia 2016;1-10. DOI: 10.1111/hae.13018
12. Westesson LM, Sparud-Lundin C, Baghaei F, et al. Burden on Parents of Children with Haemophilia: The Impact of Sociodemographic and Child's Medical Condition J Clin Nurs 2019;28(21-22):4077-86. DOI: 10.1111/jocn.15003.Epub 2019
13. Schwartz CE, Powell VE, Eldar-Lissai A. Measuring hemophilia caregiver burden: validation of the Hemophilia Caregiver Impact measure. Qual Life Res 2017;26(9):2551-62. DOI: 10.1007/s11136-017-1572-y
14. Osorio M, Bazán G, Hernández MC, et al. Taller para mujeres portadoras de hemofilia. Alternativas en Psicología 2015;101-12.
15. Osorio M, Bazán RG, Hernández MC. Niveles de autoestima en portadoras mexicanas de hemofilia. Revista Psicología y Salud 2015;25(1):83-90.
16. Myrin-Westesson L, Baghaei F, Friberg F. The experience of being a female carrier of haemophilia and the mother of a haemophilic child. Haemophilia 2013;19:219-24.
17. Furmedge J, Limaa S, Monagle P, et al. 'I don't want to hurt him. Parents' experiences of learning to administer clotting factor to their child. Haemophilia 2013;19(2):206-11.
18. Cassis F. Psychosocial Care for People with Hemophilia. Treatment of Haemophilia Monograph Series; 2007.
19. Balcells M, Cabré P, Grases S, et al. El niño con hemofilia y su familia. Una historia diferente. Madrid: Acción Médica; 2010.
20. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. Haemophilia 2015;1-7. DOI: 10.1111/hae.12618

Importancia de la detección precoz de la hipofibrinogenemia en el paciente con trauma grave

Berro Castiglioni M.
Cátedra de Hemoterapia y Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Montevideo, Uruguay

Introducción

Los pacientes politraumatizados graves constituyen un serio problema de salud pública. Representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El sangrado postraumático sigue siendo la principal causa de muerte prevenible en estos pacientes y un tercio de los que ingresan a la emergencia ya presenta elementos de coagulopatía (1). La coagulopatía asociada al trauma (CAT) es una condición multifactorial en la que están implicados, entre otros: el shock hemorrágico, la hemodilución, la injuria tisular, la acidosis, la hipotermia, la hipocalcemia, la activación de fenómenos anticoagulantes y la hiperfibrinólisis (2). En los últimos años ha habido una creciente atención al papel del fibrinógeno en la hemorragia traumática y la asociación de los niveles bajos de fibrinógeno con los malos resultados para el paciente (3). El fibrinógeno, también conocido como el factor I de la coagulación, es esencial para una coagulación efectiva en la hemostasia primaria y secundaria. Los valores normales de fibrinógeno oscilan entre 200-400 mg/dl y se ha demostrado que es uno de los primeros elementos del sistema de la coagulación en consumirse y alcanzar niveles críticos durante una hemorragia importante (4). Schlimp y cols. encontraron niveles de fibrinógeno inferiores a 150 mg/dl en hasta el 73 % de los pacientes politraumatizados con una hemoglobina inicial inferior a 10 g/dl y en el 63 % de aquellos con un exceso de base inferior a -6 (5). Asimismo, Rourke y cols. observaron niveles bajos de fibrinógeno en el 41 % de los pacientes que estaban hipotensos al ingreso (6). El agotamiento del fibrinógeno se asocia con una mayor pérdida de sangre, un mayor riesgo de requerir una transfusión masiva y un aumento de la mortalidad, mientras que la supervivencia mejoraría con la reposición del fibrinógeno (7).

El manejo del trauma ha experimentado importantes avances en los últimos años. El reconocimiento del fenómeno de la CAT impulsó el concepto de la reanimación de control del daño y el uso de protocolos de hemorragia masiva. Se han realizado importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de la CAT, así como en el mejor uso e integración de los estudios para identificarla y tratarla. En particular, la tendencia actual se dirige a un aumento en el uso de estudios viscoelásticos de la hemostasia como la tromboelastometría rotacional (ROTEM; Werfen, Barcelona, España), ya que nos permiten evaluar de forma rápida el estado de la coagulación y guiar el reemplazo de los factores en déficit, incluido el fibrinógeno, al ser reconocido el papel clave que él juega en este escenario.

El fibrinógeno en el trauma grave

El fibrinógeno es un contribuyente central para lograr la correcta hemostasia y esencial para la agregación plaquetaria. Tradicionalmente, el método de dosificación de fibrinógeno recomendado es el de Clauss, que se basa en la medición del tiempo de coagulación de un plasma diluido en presencia de exceso de trombina, de manera que el tiempo sea inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno. El umbral para definir un nivel críticamente bajo de fibrinógeno no ha sido universalmente establecido. Las guías y directrices recomiendan su reemplazo cuando alcanza niveles por debajo de 150-200 mg/dl (1). Lo que sí se conoce es que bajos niveles de fibrinógeno en trauma están asociados con una mayor mortalidad (8). A pesar de esto, la reposición del fibrinógeno a menudo ocurre tarde en el curso de la reanimación, con un tiempo promedio de administración del uso de crioprecipitados de 1,7 horas en Australia y Nueva Zelanda y de 2,7 horas en el estudio PROMMTT (9,10).

La medición del fibrinógeno mediante el ROTEM implica la utilización de un reactivo con un inhibidor de la agregación plaquetaria para diferenciar el aporte relativo de las plaquetas del de la fibrina a la fuerza general del coágulo. Este reactivo se denomina FIBTEM. Los valores que se utilizan habitualmente del FIBTEM son la amplitud del coágulo a los 5 minutos (A5), a los 10 minutos (A10) y la amplitud máxima alcanzada (MCF). Estos valores guardan equivalencia con los niveles de fibrinógeno en plasma y pueden guiar la toma de decisiones de forma temprana (11). El FIBTEM también es una herramienta diagnóstica confiable para detectar la CAT y para predecir el riesgo de requerir una transfusión masiva (12,13). Existen diferentes protocolos de reemplazo del fibrinógeno dependiendo de los valores del FIBTEM. Aunque no disponemos de valores de corte universalmente aceptados, es posible recomendar que, en un paciente con sangrado, ante la presencia de un valor menor a 10 mm en el A5 del FIBTEM, se realice la reposición con fibrinógeno (6,14). Sin embargo, lo más recomendable es que se desarrollen algoritmos locales para atender las necesidades de cada población.

Históricamente, se ha utilizado el plasma fresco congelado (PFC) en la transfusión masiva como primera línea de reposición del fibrinógeno. Con una concentración promedio de fibrinógeno de 2 g/l, los volúmenes requeridos para reponer adecuadamente al fibrinógeno pueden llegar a ser muy importantes e incluso, paradójicamente, pueden contribuir a su dilución (15). El crioprecipitado es el hemocomponente más frecuentemente utilizado para reponer el fibrinógeno, utilizando habitualmente de 8 a

10 unidades por dosis, con un contenido aproximado de 2 g de fibrinógeno. El concentrado de fibrinógeno (CF) es un hemoderivado del plasma humano que se comercializa como liofilizado y ha sido sometido a procesos de eliminación e inactivación viral. Se trata de una alternativa al crioprecipitado para tratar los niveles bajos de fibrinógeno. El CF contiene 1 g de fibrinógeno por vial en un volumen reconstituido de 50 ml. Tiene muchas ventajas, ya que permite una administración más rápida, puede almacenarse durante varios meses y, aunque deriva del plasma, ha sufrido procesos de inactivación viral, lo que conlleva un menor riesgo de transmisión de patógenos. El CF tiene un costo significativamente mayor al del crioprecipitado, lo que puede constituir una limitante para su uso rutinario.

La eficacia de la reposición del fibrinógeno probablemente no solo esté relacionada con el tipo de producto utilizado, sino fundamentalmente con su administración precoz en el curso del sangrado. Dado el papel central del fibrinógeno en la coagulación, su indicación de forma precoz podría atenuar el agravamiento de la CAT, aunque los mecanismos de este efecto siguen aún sin estar del todo claros y actualmente están en curso estudios para dilucidar este punto (16).

El papel del ROTEM en el diagnóstico precoz de la hipofibrinogenemia

Tradicionalmente el diagnóstico de la CAT se ha basado en el hallazgo de resultados anormales en el tiempo de protrombina (TP/INR), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), el recuento plaquetario y los niveles del fibrinógeno. Estos estudios presentan limitaciones para diagnosticar la CAT. Entre otros motivos, el TP/INR y el APTT se desarrollaron inicialmente para guiar la terapia con anticoagulantes y manejar ciertas alteraciones de la hemostasia, generalmente ante la deficiencia de un único factor de la coagulación. Ellos nos proporcionan solamente una información parcial sobre la etapa inicial de la formación del coágulo. Solo evalúan el componente del plasma del sistema de la coagulación, finalizando con la formación del coágulo de fibrina, lo que refleja solo una parte de todos los mecanismos fisiológicamente relevantes. No dan información sobre la fase de propagación, la firmeza del coágulo o su lisis. Además, los resultados tardan en estar disponibles alrededor de 90 minutos, un tiempo que, en el contexto de situaciones de emergencia, resulta muchas veces inadecuado (17).

El ROTEM evalúa la sangre total. Esto incorpora a los factores plasmáticos su interacción con otros componentes sanguíneos, como las plaquetas y los glóbulos rojos. Tiene en cuenta la coagulación de la sangre a través de las etapas de iniciación, amplificación, propagación y lisis. Nos proporciona resultados de forma rápida: 5 minutos después de haber comenzado el estudio ya puede obtenerse información relevante para guiar el tratamiento (18). Basados en la evidencia actualmente disponible, podemos afirmar que el ROTEM es capaz de diagnosticar la CAT y puede discriminar el mecanismo fisiopatológico del sangrado, predecir la necesidad de una transfusión masiva y la mortalidad y valorar la capacidad hemostásica del paciente de forma más rápida y completa que los estudios de la coagulación convencionales. Particularmente, los valores del FIBTEM (A5, A10 y MCF) guardan una muy buena relación con los valores de fibrinógeno medidos por el método tradicional de Clauss y son capaces de detectar correcta y rápidamente la hipofibrinogenemia (19). Además, otro componente de la CAT que puede aparecer es la hiperfibrinólisis, que es un problema grave y se asocia con hipofibrinogenemia y, aunque se presenta con una baja frecuencia, se relaciona con muy malos resultados. El ROTEM es sumamente útil para el diagnóstico de la hiperfibrinólisis.

Los algoritmos guiados por estudios viscoelásticos se utilizan cada vez con mayor frecuencia en la reanimación del trauma y han demostrado que permiten la corrección rápida de los déficits específicos de la coagulación, guiados por objetivos, lo que evita transfusiones innecesarias y mejora los resultados para el paciente (20), lo que ha impulsado su aplicación en el contexto del paciente con trauma grave.

Conclusiones

La coagulopatía asociada al trauma presenta una muy alta morbimortalidad. El fibrinógeno juega un rol primordial en alcanzar y mantener la estabilidad del coagulo y es uno de los primeros elementos del sistema de la coagulación en consumirse y alcanzar niveles críticos durante una hemorragia importante. Dada su importancia, una detección precoz y oportuna de la hipofibrinogenemia utilizando la tromboelastometría rotacional en pacientes politraumatizados debe de ser prioritaria, lo que permite un rápido tratamiento mediante la administración de fibrinógeno.

Bibliografía

1. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Critical Care 2019;23:98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3
2. Vernon T, Morgan M, Morrison C. Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. Acute Med Surg 2019;6(3):215-222. DOI: 10.1002/ams2.402
3. Curry N, Rourke C, Davenport R, et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. BJA 2015;115(1):76-83. DOI: 10.1093/bja/aev134
4. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, et al. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2015;4:,35-42. DOI: 10.1055/s-0034-1398379
5. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, et al. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. Crit Care 2013;17(4):R137. DOI: 10.1186/cc12816
6. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. J Thromb Haemost 2012;10(7):1342-51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x
7. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. J Am Coll Surg 2013;216(2):290-7. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.017
8. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. Crit Care 2014;18(2):R52. DOI: 10.1186/cc13798

9. McQuilten ZK, Bailey M, Cameron PA, et al. Fibrinogen concentration and use of fibrinogen supplementation with cryoprecipitate in patients with critical bleeding receiving massive transfusion: a bi-national cohort study. Br J Haematol 2017;179(1):131-41. DOI: 10.1111/bjh.14804
10. Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, et al. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. J Trauma Acute Care Surg 2013;75(Suppl.1):S31-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828fa3ed
11. Meyer MA, Ostrowski SR, Sørensen AM, et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. J Surg Res 2015;194(2):581-90. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.021
12. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. Crit Care 2011;15(6):R265. DOI: 10.1186/cc10539
13. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. Crit Care 2015;19(1):97. DOI: 10.1186/s13054-015-0823-y
14. Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, et al. Data-driven Development of ROTEM and TEG Algorithms for the Management of Trauma Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study. Ann Surg 2019;270(6):1178-85. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002825
15. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. Crit Care 2011;15(5):R239. DOI: 10.1186/cc10488
16. Marsden M, Benger J, Brohi K, et al. Coagulopathy, cryoprecipitate and CRYOSTAT-2: realising the potential of a nationwide trauma system for a national clinical trial. Br J Anaesth 2019;122(2):164-9. DOI: 10.1016/j.bja.2018.10.055
17. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. Thromb Haemost 2009;101(2):394-401.
18. Kelly JM, Rizoli S, Veigas P, et al. Using rotational thromboelastometry clot firmness at 5 minutes (ROTEM® EXTEM A5) to predict massive transfusion and in-hospital mortality in trauma: a retrospective analysis of 1146 patients. Anaesthesia 2018;73(9):1103-9. DOI: 10.1111/anae.14297
19. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016;24(1):114. DOI: 10.1186/s13049-016-0308-2
20. Maconachie S, Jansen M, Cottle E, et al. Viscoelastic haemostatic assays and fibrinogen in paediatric acute traumatic coagulopathy: A comprehensive review. Emergency Medicine Australasia 2020;32:313-9. DOI: 10.1111/1742-6723.13484

Tratamiento antitrombótico en el paciente frágil: *primum non nocere*

Gutiérrez Rodríguez J.
Área de Gestión Clínica de Geriatría. Hospital Monte Naranco. Oviedo

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica diaria y su incidencia se verá progresivamente incrementada como consecuencia del envejecimiento poblacional. Se ha descrito una prevalencia del 1-2 % en población general, del 10-17 % en mayores de 80 años y de hasta un 32 % en pacientes mayores de 70 años hospitalizados (1).

En las personas mayores, la FA se asocia con la presencia de otras enfermedades, entre las que destacan cardiopatía isquémica, valvulopatías, insuficiencia cardiaca, HTA, diabetes mellitus, EPOC, enfermedad renal crónica, anemia e ictus. Estas altas tasas de comorbilidad condicionan un elevado consumo de fármacos y un incremento del riesgo de prescripciones inadecuadas y de baja adherencia terapéutica.

Actualmente, disponemos de guías para el manejo del paciente con FA (2) en las que se incluyen referencias específicas a situaciones de comorbilidad, lo que contribuye a facilitar la toma de decisiones y a disminuir las situaciones de incertidumbre en el paciente con FA y patologías concretas de órgano.

Sin embrago, la mayoría de las recomendaciones no son aplicables en la atención al paciente anciano, ya que se sustentan en ensayos clínicos y metaanálisis que excluyen pacientes mayores con síndromes geriátricos y evalúan el beneficio con indicadores de salud con poca repercusión clínica en este grupo etario (3).

La decisión de prescribir anticoagulantes orales (ACO) en pacientes mayores con FA es compleja y está sujeta a gran variabilidad entre facultativos, sobre todo si el paciente presenta de forma concomitante algún síndrome geriátrico: fragilidad, caídas, dependencia funcional, deterioro cognitivo, depresión o demencia (4). De ahí el interés que se genera cuando se adapta la escasa evidencia científica a las situaciones especiales de los pacientes ancianos vulnerables con FA (5).

Fragilidad

Las guías clínicas sobre FA recomiendan utilizar escalas para valorar el riesgo cardioembólico (CHA_2DS_2-VASc) y el riesgo hemorrágico (HAS-BLED) antes de iniciar el tratamiento con ACO (2). Sin embargo, estos instrumentos de evaluación de riesgo van a tener poca utilidad en el paciente anciano en el que tanto el riesgo de ictus como de hemorragia van a ser muy elevados. En este tipo de pacientes, la toma de decisiones ha de basarse en una valoración funcional que incluya la evaluación de la fragilidad y las situaciones de dependencia (5).

La fragilidad es un problema muy frecuente en las personas mayores con FA. Se ha descrito una prevalencia de fragilidad del 43-64 % y de prefragilidad del 30 % en pacientes mayores hospitalizados por enfermedad aguda o crónica reagudizada (6).

Asimismo, se ha constatado que los pacientes frágiles con FA presentan menos prescripción de ACO, más eventos cardioembólicos y más tasas de mortalidad (7).

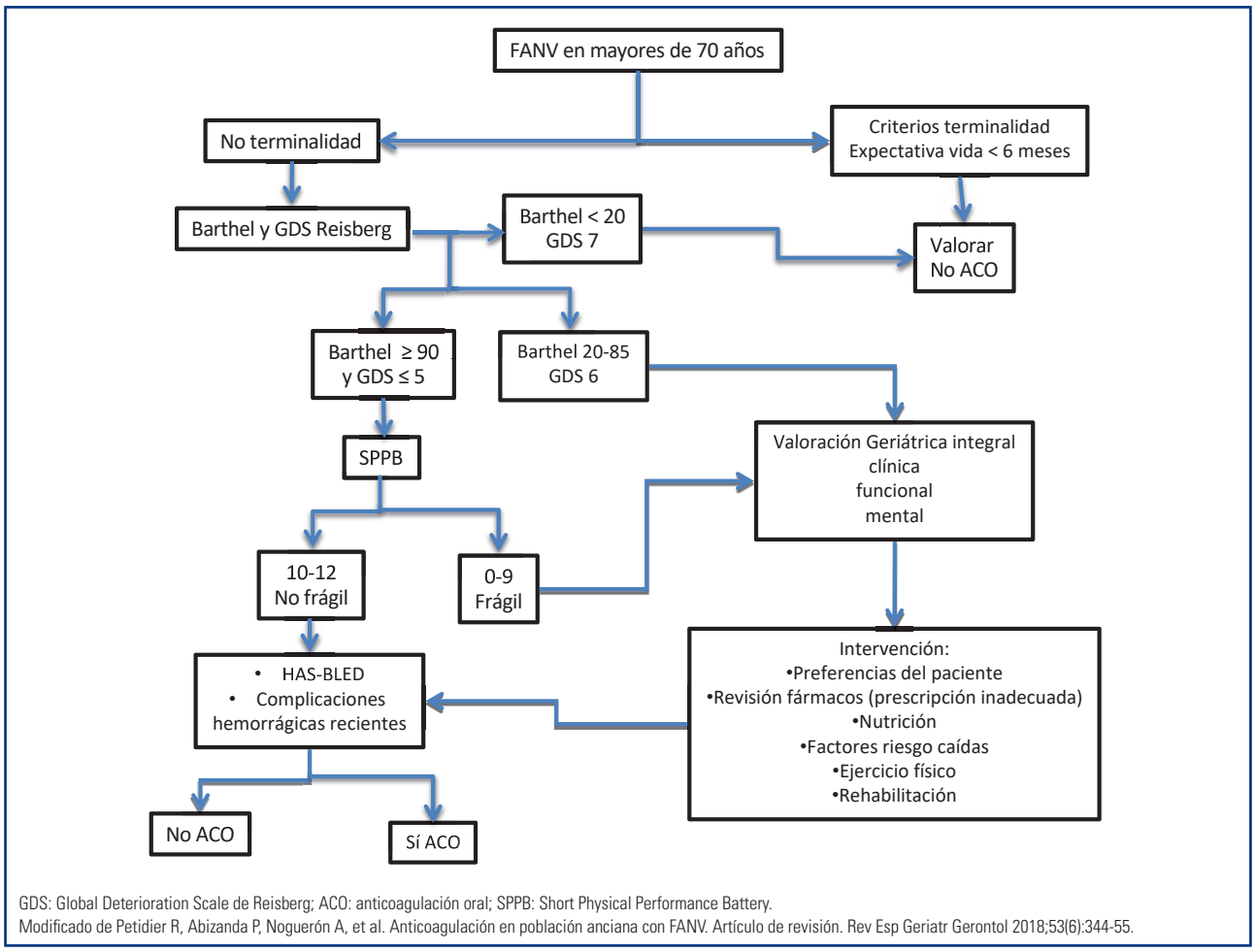
La fragilidad es un estado en el que la pérdida de homeostasis y la alteración de los mecanismos fisiológicos compensadores confieren al individuo un aumento de vulnerabilidad, una disminución del rendimiento de los órganos y sistemas y una situación de riesgo de desarrollar discapacidad y dependencia (8).

En base a este concepto, se han establecido diferentes tipologías de personas mayores en relación con la función:

- Personas mayores robustas con enfermedad crónica: aquellas que padecen una o más enfermedades crónicas sin que se vean afectadas sus capacidades funcionales o mentales. Estos pacientes tienen un elevado rendimiento en las pruebas de ejecución que miden equilibrio, potencia muscular, flexibilidad y velocidad de la marcha.
- Personas mayores frágiles: aquellas que padecen una o más enfermedades crónicas que afectan directamente a su rendimiento en las pruebas de ejecución mencionadas y, por tanto, están en una situación de riesgo de deterioro funcional. Estas personas conservan su independencia de forma inestable y ante una enfermedad aguda pueden sufrir una pérdida de funcionalidad.
- Personas mayores en situación de dependencia: aquellas que presentan discapacidad en alguna de las actividades de la vida diaria.

Esta clasificación nos permite comprender los diferentes estadios entre las personas robustas y las personas enfermas con discapacidad y puede ayudarnos en la toma de decisiones en cada uno de esos grupos de pacientes, de forma que, en aquellos pacientes robustos que son independientes en actividades de la vida diaria (AVD) y que tienen un elevado rendimiento en las pruebas de ejecución evaluadas, las decisiones de tratamiento deberían ser las mismas que tomaríamos en un adulto joven con FA (5) (Fig. 1).

Asimismo, los pacientes mayores con FA y situaciones de fragilidad deben ser sometidos a una valoración geriátrica integral que incluya aspectos clínicos (comorbilidad, polifarmacia y situación nutricional), funcionales (actividades básicas e instrumentales y riesgo de caídas), mentales (estados cognitivo y afectivo) y sociales (nivel socioeconómico, cuidador principal y preferencias del paciente) (5).



GDS: Global Deterioration Scale de Reisberg; ACO: anticoagulación oral; SPPB: Short Physical Performance Battery.
Modificado de Petidier R, Abizanda P, Noguerón A, et al. Anticoagulación en población anciana con FANV. Artículo de revisión. Rev Esp Geriatr Gerontol 2018;53(6):344-55.

Figura 1. Algoritmo. Toma de decisiones de ACO en ancianos.

Actualmente, no existe ninguna duda de la necesidad de incluir la evaluación de la fragilidad en la toma de decisiones sobre la prescripción de ACO en el paciente anciano con FA. Sin embrago, todavía desconocemos qué aspectos deben evaluarse, qué herramientas deben utilizarse y cómo debemos trasladar los resultados a la prescripción farmacológica.

Dependencia funcional

La capacidad funcional evaluada mediante el índice de Barthel es el predictor de mortalidad más potente en pacientes ancianos con FA hospitalizados por enfermedad aguda (9).

De hecho, la salud en el anciano como mejor se mide es en términos de función y la situación funcional es la piedra angular sobre la que debe sustentarse la toma de decisiones en el paciente mayor.

El nivel de dependencia en AVD nos ayudará a decidir sobre si es preciso anticoagular al paciente y a seleccionar el ACO más indicado para cada caso.

Aquellos pacientes con dependencia leve a moderada deberán ser sometidos a una valoración geriátrica integral que nos permita detectar los problemas y necesidades individuales de cada sujeto antes de proponer un tratamiento (Fig. 1).

Asimismo, en aquellos pacientes con dependencia grave/total en AVD, escasa expectativa de vida y mala calidad de vida, sería lícito decidir no iniciar ni mantener el tratamiento con ACO (5).

Deterioro cognitivo y demencia

En las últimas décadas hemos ido constatando que los factores de riesgo vascular y las enfermedades cardiovasculares contribuyen a incrementar la incidencia de deterioro cognitivo de etiología vascular. Asimismo, también ha ido demostrándose la existencia de una asociación directa entre estos factores y el riesgo de desarrollar demencia degenerativa, como la enfermedad de Alzheimer (10).

En relación con ello, podemos afirmar que la presencia de FA aumenta el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares y que los accidentes cerebrovasculares se asocian con un incremento de la incidencia de demencia vascular (11). Además, la FA también aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes sin historia

previa de ictus. Es decir, los pacientes que padecen FA tienen más riesgo de presentar demencia, tanto si tienen antecedentes de ictus como si no los tienen (12).

Si bien los mecanismos fisiopatológicos entre la FA y la demencia vascular pueden estar claros, existen dudas cuando intentamos establecer una relación causal entre la FA y el deterioro cognitivo de perfil degenerativo.

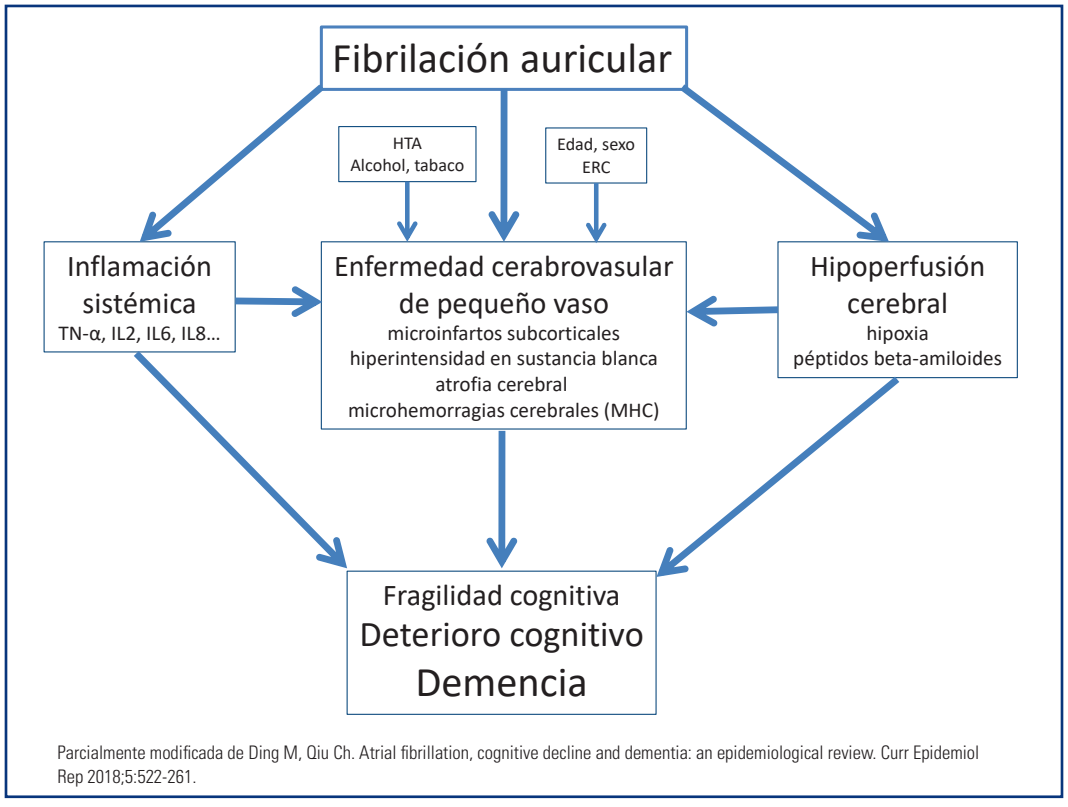
Esta asociación se ha intentado explicar por (13) (Fig. 2):

- La existencia de un estado inflamatorio, proagregante y procoagulante secundario a una disfunción endotelial y plaquetaria mediada por interleucinas, monocitos y factor de necrosis tumoral.
- Una reducción de la perfusión cerebral a nivel de los lóbulos temporales que se acompañe de hipoxia y acumulación de péptidos beta-amiloides, condicionando una angiopatía amiloide.
- La presencia de patología cerebrovascular de pequeño vaso que, afectando arteriolas, capilares y vénulas, curse de forma asintomática. Solo puede ser diagnosticada si sometemos al paciente a técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética (RM), en la que se objetivarían microinfartos subcorticales, hiperintensidad en sustancia blanca y atrofia cerebral.
- La presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular: edad, HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo, hábito enólico, obesidad e inactividad física.
- La prescripción de fármacos con potenciales efectos secundarios cognitivos.

Se ha establecido que una adecuada anticoagulación podría contribuir a prevenir el deterioro cognitivo y a disminuir las tasas de incidencia de demencia en pacientes mayores con FA (14). Los pacientes con FA tratados con warfarina presentan menos incidencia de demencia y este beneficio es mayor en aquellos sujetos con mejor tiempo en rango terapéutico (TRT) (15). De esta forma, la progresión del deterioro cognitivo en los pacientes con FA tratados con dicumarínicos está relacionada con un mal control del INR que aumenta el riesgo de microinfartos o microhemorragias y, por tanto, de demencia.

Las hemorragias intracraneales (HIC) suelen estar causadas por la ruptura de pequeñas arteriolas penetrantes secundarias a anormalidades de la pared vascular. Su incidencia aumenta con la edad y se ve favorecida por factores como la HTA, el sexo femenino, el consumo de tabaco y alcohol o la enfermedad renal crónica. Las microhemorragias cerebrales (MHC) son un subtipo de HIC. Están formadas por depósitos de hemosiderina fagocitados por macrófagos y se visualizan como hipodensidades en determinadas secuencias de RM. Están presentes en un 5-23 % de personas mayores, incrementan el riesgo de sufrir HIC espontáneas y su incidencia aumenta con la existencia de angiopatía amiloide cerebral (AAC) y con la prescripción de antiagregantes y anticoagulantes (16).

La AAC está presente en un 20-30 % de pacientes mayores sin demencia y en el 50-60 % de mayores con demencia. Es una enfermedad cerebrovascular causada por depósitos de b-amiloide en las paredes de arterias, arteriolas y capilares. Estos depósitos originan microaneurismas y necrosis fibrinoide, lo que aumenta el riesgo de presentar MHC. Aunque para su diagnóstico definiti-



Parcialmente modificada de Ding M, Qiu Ch. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia: an epidemiological review. Curr Epidemiol Rep 2018;5:522-261.

Figura 2. Vías fisiopatológicas de la FA, el deterioro cognitivo y la demencia.

vo se requiere del examen anatomopatológico del tejido cerebral, existen criterios neurorradiológicos de sospecha, como la existencia de MHC a nivel lobar, cortical y subcortical o la existencia de hemosiderosis cortical superficial (17).

En definitiva, la FA aumenta la incidencia de demencia y el tratamiento con ACO. Paradójicamente, puede disminuir el riesgo de deterioro cognitivo (al reducir los microinfartos y mejorar la perfusión cerebral) o aumentarlo (al incrementar el riesgo de MHC) (16). Por ello, algunos autores han propuesto la necesidad de realizar una RM a todos los pacientes con FA que van a ser anticoagulados. De esta forma, podría estudiarse la existencia de MHC o de hemosiderosis cortical superficial y evaluar de forma objetiva el riesgo de HIC (18).

Ahora bien, ante la dificultad de realizar una RM a todo paciente mayor con FA antes de iniciar un tratamiento anticoagulante, podríamos plantear la posibilidad de seleccionar como primera opción terapéutica un anticoagulante de acción directa (ACOD), ya que los fármacos de este grupo muestran menos riesgo de HIC que los anti vitamina K (19).

Por otro lado, si el TRT se relaciona con el riesgo de deterioro cognitivo y los pacientes mayores anticoagulados con fármacos anti vitamina K tienen más dificultad para mantener un TRT óptimo, la prescripción de ACOD en estos pacientes puede mejorar la calidad de la anticoagulación y disminuir el riesgo de demencia (13).

Ahora bien, todo este planteamiento no será aplicable a los pacientes con demencia avanzada. Actualmente no disponemos de evidencia sobre el riesgo de sangrado o el beneficio de iniciar tratamiento anticoagulante en pacientes con FA y deterioro cognitivo grave. Sin embargo, la elevada mortalidad a corto plazo y la mala calidad de vida podría apoyar la decisión de no iniciar tratamiento con ACO en este tipo de pacientes (5) (Fig. 1).

Depresión

La depresión es una patología muy prevalente en las personas mayores con FA. Disponemos de estudios en los que se describe que los pacientes con FA tienen más riesgo de presentar depresión y que, en los pacientes con FA, la depresión se asocia con mayor severidad de los síntomas, más consumo de recursos sanitarios, mayor mortalidad y con un incremento del riesgo de recurrencia tras la cardioversión (20).

Asimismo, se ha descrito un impacto negativo de la depresión sobre el manejo de la anticoagulación en pacientes con FA. La presencia de esta patología se asocia con menor adherencia terapéutica, menos consultas de revisión para control de INR y peor TRT, que puede verse seriamente disminuido en pacientes con sintomatología depresiva más intensa (21).

Por tanto, diagnosticar y tratar los trastornos del estado de ánimo en estos pacientes podría contribuir a mejorar la adherencia terapéutica, la gravedad de los síntomas, la incidencia de eventos cardioembólicos, el consumo de recursos y la mortalidad.

Conclusiones

Las características especiales que tiene la enfermedad en el anciano, entre las que destacan la tendencia a la cronicidad y al desarrollo de discapacidad y el deterioro mental, condicionan especial incertidumbre en la toma de decisiones terapéuticas en el paciente mayor con FA.

La toma de decisiones terapéuticas en el paciente mayor con FA debe basarse en la valoración geriátrica integral que nos ayudará a no caer en el nihilismo terapéutico en pacientes frágiles ni en la prescripción inadecuada en pacientes dependientes.

Los pacientes mayores frágiles con FA deben ser tratados con ACO, beneficiándose de una disminución del riesgo de eventos cardioembólicos sin un incremento significativo del riesgo de sangrado.

En pacientes con dependencia total para AVD, corta expectativa de vida y mala calidad de vida, podría estar indicado no iniciar ni mantener el tratamiento con ACO.

La FA incrementa la incidencia de demencia vascular y degenerativa en el paciente anciano.

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) podría contribuir a prevenir la evolución del deterioro cognitivo y a disminuir las tasas de demencia en pacientes mayores con FA.

Diagnosticar y tratar la depresión en el paciente anciano con FA mejora la adherencia terapéutica y los resultados de salud en este grupo etario.

En definitiva, la expectativa de vida libre de discapacidad y la valoración de la fragilidad, la capacidad funcional y la situación mental son la base sobre la que tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Gómez JJ, López MA, Esteve I, et al. Epidemiología de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl 2016;16(A):2-7.
2. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2019 [último Acceso: junio 2020]. Disponible en: http://www.onlinejacc.org/content/early/2019/01/21/j.jacc.2019.01.011
3. Tinetti ME, Bogardus ST, Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. N Engl J Med 2004;351:2870-4.
4. Granziera S, Cohen AT, Nante G, et al. Thromboembolic Prevention in Frail Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Practical Algorithm. J Am Med Dir Assoc 2015;16:358-64.
5. Petidier R, Abizanda P, Noguerón A, et al. Anticoagulación en población anciana con FANV. Artículo de revisión. Rev Esp Geriatr Gerontol 2018;53(6):344-55.
6. Mostaza JM, Romero MJ, Ruiz FJ, et al. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. J Geriatr Cardiol 2018;15(4):268-74.
7. Wilkinson Ch, Todd O, Clegg A, et al. Management of atrial brillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. Age and Ageing 2019;48:196-203.
8. Fried LP. Untangling the concepts of disability, frailty and comorbidity: Implications for improved targeting and care. J Gerontol Med Sci 2004;59:255-63.
9. Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. Eur J Intern Med 2018;47:69-74.

10. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. Alzheimers Dement 2017;7:69-87.
11. Lip G, Freedman B, De Caterina R, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. Thrombosis Haemostasis 2017;117:1230-9.
12. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 2013;158(5):338-46.
13. Ding M, Qiu Ch. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia: an epidemiological review. Curr Epidemiol Rep 2018;5:522-61.
14. Diener HC, Hart R, Koudstaal P, et al. Atrial fibrillation and cognitive function. J Am Coll Cardiol 2019;73(5)612-9.
15. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. Mayo Clin Proc 2018;93:145-54.
16. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. J Stroke 2017;19(1):3-10.
17. DeSimone Ch, Graff-Radford J, El-Harasis M, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy. Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. J Am Col Cardiol 2017;70(9):1173-82.
18. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. Currenat Cardiol Reports 2018;20:106.
19. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, et al. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. Cardiovascular Drugs and Therapy. DOI: 10.1007/s10557-020-06981-3
20. Polikandrioti M, Koutelekos I, Vasilopoulos G, et al. Anxiety and Depression in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: Prevalence and Associated Factors. Cardiol Res Pract 2018.19;740812.
21. Michal M, Prochaska JH, Ullmann A, et al. Relevance of depression for anticoagulation management in a routine medical care setting: results from the ThrombEVAL study program. J Thromb Haemost 2014;12(12):2024-33.

Tratamiento de las emergencias trombóticas sistémicas

Lozano Molero M., Cid Vidal J.
Unidad de Aféresis y Terapia Celular. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Instituto Clínic de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

Introducción

Las emergencias trombóticas sistémicas representan un grupo de entidades graves en las que un precoz reconocimiento del cuadro clínico e instauración del tratamiento adecuado son esenciales para una óptima recuperación del paciente. Son enfermedades que tienen en común la aparición de trombos en la microvasculatura de todo el territorio vascular, con lo que su gravedad y peligro para la vida de los pacientes son elevados.

Afortunadamente, debido a su gravedad, las entidades que podrían considerarse en este grupo son escasas: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome antifosfolipídico catastrófico. Y debido a la reciente evidencia acumulada, podría decirse que las formas graves de COVID-19 también podrían incluirse dentro de este grupo.

Estas enfermedades tienen en común que en su fisiopatología se produce una alteración endotelial generalizada que será lo que desencadene la aparición de los microtrombos intravasculares. La primera causa que provoca la alteración endotelial varía según las diferentes entidades, desde un autoanticuerpo que inhibe la función de la enzima que fragmenta los multímeros de muy alto peso molecular del factor Von Willebrand (ADAMTS-13) (1) hasta los autoanticuerpos dirigidos contra estructuras endoteliales en el caso del síndrome antifosfolipídico catastrófico (2), o incluso una respuesta inflamatoria excesiva en los casos graves de COVID-19 (3).

Por cuestiones de espacio en esta revisión nos centraremos únicamente en la PTT, paradigma de emergencia trombótica sistémica y en la que recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en el del tratamiento han cambiado radicalmente el manejo clínico.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Clínica y diagnóstico

Tradicionalmente se describe una pentada de síntomas como característicos de la PTT: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, disfunción renal y alteraciones neurológicas. Sin embargo, en series recientes solo un 24 % de los pacientes presentaba todos los síntomas de la pentada (4), probablemente porque hoy en día el diagnóstico de la PTT se realiza de forma más precoz.

A finales de los años noventa del siglo pasado aumentó nuestro conocimiento con la identificación fisiopatológica de la PTT. La enfermedad estaba provocada por un defecto del ADAMTS13, una enzima producida en el endotelio vascular que fragmenta los multímeros de muy alto peso molecular del factor Von Willebrand (FVWMAPM). Sin ADAMTS13 funcional el FVWMAPM se acumula y provoca la agregación plaquetaria en la microvasculatura, que provocará la isquemia en los diferentes órganos (cerebro, músculo, corazón, riñón…) y las manifestaciones clínicas de la enfermedad (5).

El defecto podía ser adquirido (lo más frecuente) o congénito (aunque podía diagnosticarse a los 40 años) (6). Otro cambio radical llegó con la identificación de que la PTT adquirida es en realidad una enfermedad autoinmune y con la posibilidad de determinar la actividad del ADAMTS13 e identificar fácilmente mediante una sencilla prueba de mezcla de plasma del paciente con plasma normal si tenía un inhibidor (es decir, un anticuerpo) en la circulación.

Tratamiento

La administración de plasma, primero en forma de infusión (sobre los setenta) y posteriormente como recambio plasmático (RP) en los años noventa del siglo pasado en el tratamiento de la PTT, cambió radicalmente el pronóstico de los pacientes con PTTAI, pero aún se producían algunos problemas. Uno era la frecuencia con la que los pacientes presentaban exacerbaciones o recaídas o necesitaban un gran número de RP para conseguir la remisión.

El siguiente gran paso llegó asociado a la identificación del carácter autoinmune de la enfermedad y a la introducción de los fármacos inmunosupresores en el tratamiento de las formas autoinmunes (PTTAI). La tabla I, modificada de George y cols. (7), es un resumen de cómo ha evolucionado el manejo de los pacientes con PTTAI del registro de la Universidad de Oklahoma en los últimos años. Puede observarse cómo el número de días en los que los pacientes estuvieron recibiendo RP se redujo drásticamente de forma paralela a la introducción de los fármacos inmunosupresores, especialmente el rituximab.

Pero probablemente el cambio más radical en el manejo de la PTTAI ha sido la introducción del caplacizumab. Caplacizumab es el producto final de una investigación de un estudiante que trabajaba en el desarrollo de una prueba diagnóstica de la infección por tripanosoma en camellos y búfalos de agua en la Universidad Libre de Bruselas. Un notable y extraordinario nuevo ejemplo de serendipia. La sagacidad de Raymon Hamers y de Serge Muyldermans llevó a identificar que la banda que aparecía repetidamente en la cromatografía no era un artefacto, sino un tipo de anticuerpo solo con cadenas pesadas y posteriormente

Tabla I. Días de tratamiento con recambio plasmático y frecuencia de tratamiento con corticoides y rituximab en pacientes con un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune entre los años 1996 y 2011

Año	n	Días realizando recambios	Pacientes en tratamiento con corticoides	Pacientes en tratamiento con rituximab
1996-1999	11	27	55 %	0
1999-2002	20	31	55 %	0
2002-2005	10	13	80 %	10 %
2005-2008	15	12	100 %	33 %
2008-2011	10	8	100 %	40 %

Modificada de George y cols. (7)

a su desarrollo como terapia. El resto es la historia de la típica empresa biotecnológica de éxito.

Primero se creó una *spin-off,* Ablinx, que años después fue adquirida por Sanofi, que finalmente sería la empresa que llevaría el fármaco al mercado americano y al europeo (8): caplacizumab, el primero de un nuevo tipo de anticuerpos llamados nanocuerpos, pues solo poseen dos dominios de la región variable de la cadena pesada entrelazados con un peso molecular total de 28 kD, lo que le permite fijarse a lugares de unión relativamente escondidos, como, por ejemplo, el dominio A1 del FvW. Este dominio A1 es el lugar de unión de la glicoproteína Ib de las plaquetas al FvW y es el responsable de la formación de los agregados plaquetarios en la microcirculación.

El bloqueo del lugar de unión del FvW a las plaquetas por el caplacizumab hace que su administración a los pacientes con PTTAI recuperen en cuestión de horas el recuento plaquetario y que desaparezcan los síntomas sistémicos (neurológicos, cardiacos, musculares…), pues dejan formarse los trombos plaquetarios. A priori parece como si fuera el tratamiento de elección para la PTTAI, pero en realidad no debe olvidarse que el caplacizumab bloquea solo la formación de los agregados plaquetarios. No hace desaparecer el anticuerpo inhibidor del ADAMTS13 y, por lo tanto, en cuanto se interrumpa su administración, las manifestaciones clínicas reaparecerán. Así pues, de forma paralela, debe realizarse el tratamiento para hacer desaparecer el inhibidor en los casos de PTTAI. La gran ventaja es que mientras lo conseguimos, el paciente está protegido de los efectos deletéreos de la formación de los trombos en la microvasculatura. Hay dos estudios clínicos aleatorizados comparativos con placebo que demuestran la eficacia y la seguridad del caplacizumab (9,10).

Con base en los conocimientos actuales, probablemente la estrategia recomendable (11)frente a un caso de PTTAI sería iniciar caplacizumab (10 mg EV antes del primer RP y 10 mg por vía subcutánea [sc] al finalizarlo; después, continuar con 10 mg sc cada día). Al mismo tiempo, iniciar prednisona (7) (1 mg/kg cada día) y RP diarios con plasma fresco congelado, preferiblemente inactivado para patógenos (12,13), mientras el recuento de plaquetas se mantenga por debajo de 50 × 109/L. Cuando el recuento de plaquetas sea superior a 50 × 109/L (cuando se administra caplacizumab suele ser a las 48 horas), podría pasarse a hacer los RP en días alternos y utilizar albúmina como solución de reposición. La razón de ello es evitar la utilización de plasma, con el riesgo que ello tiene de provocar reacciones alérgicas graves (14,15). Cuando se utilice albúmina se recomienda administrar IgG a dosis de reposición (200 mg/kg cada dos RP) por una razón doble: por un lado, evitar la hipogammaglobulinemia inducida por los RP y, por otra, una función inmunomoduladora, como ha sido utilizada en otros esquemas de tratamiento (2).

En cuanto se reciba la confirmación del laboratorio de que estamos ante un forma autoinmune, el siguiente paso sería iniciar rituximab (16) (375 mg/m^2 tras realizar un RP y dejando 24 horas tras la administración hasta el siguiente RP (17).

En resumen, el tratamiento de la PTTAI ha sufrido transformaciones radicales con el cambio de siglo que nos han llevado a utilizar fármacos y pautas terapéuticas absolutamente impensables hace solo 20 años. Este cambio de paradigma aún continúa y los hematólogos tenemos por delante nuevos desafíos para encontrar el tratamiento más eficaz, seguro y eficiente para tratar a los pacientes afectos de PTTAI.

Bibliografía

1. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. Hematology. Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013: 292-9.
2. RodrÍguez-Pintó I, Lozano M, Cid J, et al. Plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome. Presse Med 2019;48: 347-53.
3. Chauhan AJ, Wiffen LJ, Brown TP. COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. J Thromb Haemost 2020.
4. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Med Clin (Barc) 2015;144:331e1-e13.
5. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17020.
6. Van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. Haematologica 2019;104:2107-15.
7. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:604-9.
8. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid Single-Domain Antibodies: Historical Perspective and Future Outlook. Front Immunol 2017;8:1589.
9. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2016;374: 511-22.
10. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019;380:335-46.
11. Cid J, Pérez-Valencia AI, Torrente MA, et al. Successful management of three patients with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura with the new paradigm-changing therapy: caplacizumab, steroids, plasma exchange, rituximab, and intravenous immunoglobulins (CASPERI). Transfus Apher Sci 2020. Enviado a publicar.
12. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2006;46:1693-704.

13. Arroyo JL, Martínez E, Amunarriz C, et al. Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data. Transfus Apher Sci 2020;59:102771.
14. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, et al. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion 2006;46:154-6.
15. Sidhu D, Snyder EL, Tormey CA. Two approaches to the clinical dilemma of treating TTP with therapeutic plasma exchange in patients with a history of anaphylactic reactions to plasma. J Clin Apher 2017;32:158-62.
16. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2015;125:1526-31.
17. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2010;8:1201-8.

Anticoagulación en la COVID-19

Marco Vera P.
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Algunas publicaciones definen a la COVID-19 como una enfermedad "hematológica" debido a la amplia repercusión que ha tenido en nuestra especialidad, de forma específica en nuestros pacientes de hemopatías malignas, en las alteraciones morfológicas de células sanguíneas, por las dificultades en la obtención de productos hemoterápicos y, por supuesto, por su repercusión en el campo de la hemostasia y trombosis.

La COVID-19 afecta al sistema hemostático de forma amplia, activando las células endoteliales y las plaquetas y favoreciendo el depósito de fibrina en la microvasculatura, especialmente a nivel del lecho pulmonar. La frecuencia del tromboembolismo arterial o venoso en los pacientes afectados por la COVID-19 está descrita entre el 14-20 %, y el TEP es la manifestación más frecuente. Además, los pacientes en situación crítica –ingresados en UCI y con necesidades de ventilación asistida– presentan una mayor incidencia de TEP que, en algunos casos, se asocia a un incremento de la mortalidad. Estas complicaciones trombóticas son más frecuentes en pacientes con patología cardiovascular previa.

Los pulmones son el órgano diana del virus que, tras una fase aguda inflamatoria que afecta a la microvasculatura pulmonar, acaba asociado a cuadro neumónico, a un fallo respiratorio e incluso a fallo multiorgánico.

A nivel de marcadores hemostáticos, el dímero-D y el fibrinógeno están considerados de forma constante como elevados, especialmente el dímero-D, que se ha asociado a marcador de gravedad y de mortalidad. Algunos autores han planteado una coagulopatía específica de la COVID-19 y se habla de una *coagulopatía de consumo,* aunque en la mayoría de los casos aplicando el algoritmo de la ISTH no cumplen criterios de CID. Además, también en la mayoría de los pacientes los inhibidores mayores, como la antitrombina o la proteína C, están dentro de la normalidad. Estos hallazgos han planteado la conveniencia de la anticoagulación reglada en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Los datos iniciales reportados en publicaciones de pacientes tratados con heparina en China mostraron que, en aquellos con niveles elevados de dímero-D –por encima de 3 µg/ml–, su mortalidad se incrementaba en un 20 %.

Con los datos de los que disponemos hoy en día, parece claro que la anticoagulación en forma de tromboprofilaxis debe aplicarse a la gran mayoría de los pacientes que ingresan en el hospital con COVID-19. Quizá la discusión pueda surgir en dos aspectos: qué dosis de HBPM y la duración de la tromboprofilaxis, incluso después del alta hospitalaria. Hay una gran mayoría de publicaciones que recomiendan estratificar la gravedad clínica y ajustar la dosis de HBPM en dosis intermedias; además, con una tasa muy baja de sangrados. Sin embargo, las guías CHEST, publicadas en mayo de 2020, recomiendan las dosis "estándar" de HBPM, igual que en casos habituales de tromboprofilaxis.

Mucho centros han aumentado las dosis de HBPM y han optado por las dosis de "intensidad intermedia", que contemplan en caso de la enoxaparina a 0,5 mg/kg cada 12 horas o 1 mg/kg cada 24 horas, según la estratificación o el riesgo adaptados en base a la clínica, a los niveles de dímero-D y de fibrinógeno o si el paciente ha requerido su ingreso en UCI. Estas dosificaciones se apoyan en el gran daño endotelial en la coagulopatía asociada a COVID-19, demostrada por la elevación del factor Von Willebrand.

En los casos en los que aparezca una coagulopatía asociada a trombosis microvascular, con fallo pulmonar o fallo mutiorgánico, la anticoagulación debe considerarse de forma particular en cada paciente, incluso llegando a dosis completas de los anticoagulantes. Un estudio realizado *in vitro* encuentra que la heparina es capaz de reducir la infectividad del virus de la COVID-19 en un 50 %, pero su mecanismo y su traslación a la clínica no están claros. Parece que podría estar implicada la activación de la proteína S y la activación celular que permite la permeabilidad del factor Xa.

Recientemente, un estudio realizado por un grupo sueco muestra datos interesantes que relacionan las dosis de dos de heparinas de bajo peso molecular y la supervivencia en pacientes críticos por la COVID-19.

Sesión Plenaria

Moderadores:

Dr. Ramón García Sanz

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

Dr. José A. Páramo Fernández

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Dr. José María Moraleda Jiménez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB. Murcia

Dr. José Ramón González Porras

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

SP-001 La caracterización a nivel de célula única del micromedioambiente inmune del mieloma múltiple identifica a los linfocitos T CD27 negativos como específicos de tumor

Pérez C[1], Botta C[2], Puig N[3], Cedena MT[4], Cordón L[5], Rosiñol L[6], Oriol A[7], Blanchard MJ[8], Ríos R[9], Sureda A[10], Martínez R[11], Martín J[12], Bargay J[13], De la Rubia J[5], Orfao A[14], Mateos MV[15], Lahuerta JJ[4], Bladé J[6], San Miguel JF[1], Paiva B[1]

[1]Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. [2]Annunziata Hospital Cosenza. Cosenza, Italia. [3]Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca, España. [4]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España. [5]Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. [6]Hospital Clínic i Provincial. Barcelona, España. [7]Insitut Català d'Oncologia. Barcelona, España. [8]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. [9]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España. [10]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. [11]Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España. [12]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. [13]Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca, España. [14]Universidad de Salamanca. Salamanca, España. [15]Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España

Introducción: El uso estandarizado de fármacos inmunomoduladores y el avance de nuevas inmunoterapias en mieloma múltiple (MM), instan a optimizar las estrategias de inmunomonitorización para que puedan contribuir a individualizar el tratamiento de los pacientes en base a su estado inmunológico. Sin embargo, sigue sin conocerse el fenotipo de subpoblaciones celulares clínicamente relevantes para una monitorización inmunológica eficaz, como es el caso de los linfocitos T.

Métodos: Se ha realizado un análisis detallado de linfocitos T infiltrantes de tumor mediante secuenciación combinada de ARN y TCR de célula-única (scRNA/TCRseq) y citometría de flujo multidimensional (CFM) de 17 colores. Para determinar el significado clínico de subpoblaciones T con distinto fenotipo, se ha estudiado el micromedioambiente inmune utilizando un método de análisis semiautomatizado a partir de datos de CFM en pacientes con MM de nuevo diagnóstico incluidos en el ensayo clínico PETHEMA/GEM2012MENOS65 (n = 231).

Resultados: Se estudiaron 56.522 linfocitos T de 9 pacientes con MM mediante scRNA/TCRseq. Este análisis reveló 90 clonotipos diferentes (mediana de 12 por paciente), la mayoría en linfocitos T CD27- (74/90). La base de datos VDJB predijo que las secuencias CDR3 de los clonotipos efectores/exhaustos de linfocitos T CD27- reconocían epítopos relacionados con MM. En pacientes seleccionados, realizamos la secuenciación del exoma y del ARN de células tumorales y analizamos su perfil HLA. Utilizando la herramienta *T-Cell Epitopes – MHC Binding Prediction* encontramos que las proteínas expresadas por genes mutados en las células plasmáticas podían unirse a moléculas de HLA I y potencialmente ser reconocidas por linfocitos T CD27- clonotípicos. Por otro lado, el análisis de genes diferencialmente expresados desveló que los linfocitos T CD27- eran principalmente CD8 e incluían subpoblaciones senescentes, efectoras y exhaustas, mientras que las células T CD27+ eran principalmente CD4 y las CD8 restantes tenían un fenotipo inmunosupresor. Estos resultados se validaron por CFM de 17 colores, y se observó una mayor reactividad para PD1, TIGIT, BTLA y TIM3 en linfocitos T CD27+. El significado clínico de la expresión de CD27 en células T se estudió mediante el análisis masivo de datos inmunofenotípicos que permitía la monitorización de 25 subpoblaciones celulares en el micromedioambiente inmune del MM. El ISS y la ratio entre las células T CD27-/CD27+ (HR: .09, p = ,04) surgieron como factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión (SLP). Las tasas de SLP a 3 años de pacientes con ratios T CD27-/CD27+ elevados frente a bajos fueron 94 % frente a 71 % (p = ,02), respectivamente. Además, observamos que combinando la ratio de células T CD27-/CD27+ (HR: ,21, p = ,013) y el ISS (HR: 1,41, p = ,015) se obtiene una puntuación pronóstica mejor que la de cada parámetro por separado (HR: ,06, p = ,007).

Conclusión: Mostramos por primera vez que los linfocitos T potencialmente específicos de tumor son CD27- y que su abundancia en el micromedioambiente inmune tiene valor pronóstico. Debido a que este marcador es estándar en la caracterización inmunofenotípica del MM, estos resultados son fácilmente aplicables para una inmunomonitorización eficaz de los linfocitos T en estos pacientes.

SP-002 Niveles de FXI como nuevo factor de riesgo independiente en el síndrome antifosfolipídico: desarrollo de una nueva escala predictiva: APS-FXI

De la Morena-Barrio ME[1], Pagan-Escribano J[2], Roldán V[1], López-Arribas A[3], Lozano J[1], Hernández-Vidal MJ[2], De la Morena-Barrio I[4], Vicente V[1], Herranz MT[2], Corral J[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. [2]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. [3]Werfen. Valencia. [4]Servicio de Reumatología. Hospital Clínico. Valencia

Introducción: Los eventos trombóticos son la principal complicación y responsables de la alta morbimortalidad en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Aunque se conoce que factores de riesgo cardiovascular o los propios anticuerpos están implicados en estas complicaciones, y se han desarrollado escalas predictivas como la aGAPSS, la identificación de nuevos predictores del desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con aPL sigue siendo un objetivo prioritario. El FXI es un candidato excelente por dos razones: 1) Los niveles de FXI se relacionan con el desarrollo de eventos trombóticos en dos sentidos: el aumento de FXI (> 150 %) es factor de riesgo trombótico, y la deficiencia de FXI es un nuevo factor protector antitrombótico. 2) El FXI es una proteína que se une a fosfolípidos y por tanto podría ser diana de aPL. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar los niveles de FXI en pacientes con aPL.

Métodos: Incluimos 194 pacientes consecutivos con aPL: 112 con síndrome antifosfolípido primario (SAF) y 82 asintomáticos. El FXI se evaluó por western blot y por dos métodos coagulométricos (FXI:C) empleando sílica y ácido elágico como

activadores. El gen *F11* se estudió por secuenciación masiva (Ion Torrent) y MLPA. Los estudios estadísticos incluyeron regresión logística binaria y curvas ROC.

Resultados: La tabla I resume los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, características de los aPS y resultados de FXI en nuestra cohorte. Los valores de FXI:C fueron significativamente mayores en SAF que en asintomáticos. Los casos con valores elevados de FXI:C (> 150 %) fueron 15 veces superiores en SAF y, por el contrario, los casos con deficiencia (< 70 %) fueron 5 veces más frecuentes en el grupo de asintomáticos. Dos pacientes con aPL presentaban una deficiencia congénita de FXI CRM- causada por la mutación p.Glu135Ter, mutación fundadora y frecuente en judíos Askenazis. En los restantes pacientes con deficiencia de FXI, los estudios de western blot, no mostraron reducción de niveles antigénicos, y los ensayos de dilución confirmaron la presencia de un inhibidor. El estudio multivariado confirmó la dislipemia, el anticuerpo aB2GPI IgG, y el anticoagulante lúpico como factores de riesgo independientes para SAF, pero también demostró que los niveles de FXI, tanto exceso como deficiencia, son los factores predictivos más potentes de SAF: FXI:C > 150 % incrementando el riesgo (OR: 14,95; IC 95 %: 1,95-114,83) y FXI:C < 70 % protegiendo (OR: 0,20; IC 95 %: 0,05-0,76). Nuestro nuevo modelo predictivo, APS-FXI, basado en los coeficientes b, y que incluye por primera vez los niveles de FXI, se ajustó mucho mejor en la predicción de SAF que el modelo aGAPSS (Fig. 1).

Tabla I. Características de los sujetos con anticuerpos antifosfolípido (aPL) de nuestra cohorte. También se indican los potenciales factores de riesgo asociados con el síndrome antifosfolípido (SAF) identificados por el estudio univariante

		SAF (n: 126)	Asintomático aPL (n: 82)	OR	IC 95%	p
Sexo	Varón, n (%)	58 (51,8)	28 (34,1)	2,23	1,24-4,01	0,008
	Mujer, n (%)	54 (48,2)	54 (65,9)	0,45	0,25-0,81	0,008
Edad	Media, años (SD)	51,3 (12,8)	50,2 (15,1)	1,01	0,99-1,03	0,59
FRCV	HTA, n (%)	50 (44,6)	25 (30,5)	1,87	1,02-3,41	0,042
	DLP, n (%)	84 (75)	43 (52,4)	2,72	1,48-5,00	0,001
	DM-2, n (%)	11 (9,8)	9 (11)	0,88	0,35-2,24	0,79
	IMC > 30, n (%)	43 (38,1)	17 (20,7)	2,45	1,27-4,73	0,007
	Fumador, n (%)	66 (58,9)	44 (53,7)	1,24	0,70-2,20	0,47
	Sedentarismo, n (%)	57 (50,9)	49 (59,8)	0,71	0,39-1,27	0,25
Perfil aPL	Alto riesgo, n (%)	88 (78,6)	59 (72)	1,43	0,74-2,77	0,29
	Bajo riesgo, n (%)	24 (21,4)	23 (28)	0,70	0,36-1,35	0,29
	Triple positivo, n (%)	21 (18,8)	23 (28)	0,6	0,30-1,18	0,14
Tipo aPL n (%)	AL	84 (75)	50 (61)	2,07	1,11-3,86	0,023
	aCL IgM	21 (18,8)	20 (24,4)	0,77	038-1,54	0,45
	aCL IgG	17 (15,2)	18 (22)	0,64	0,31-1,33	0,23
	aCL (IgM y/o IgG)	36 (32,1)	32 (39)	0,74	0,41-1,34	0,32
	aB2GP1 IgM	12 (10,7)	19 (23,2)	0,42	0,19-0,92	0,03
	aB2GP1 IgG	27 (24,1)	32 (39)	0,51	0,27-0,95	0,03
	aB2GP1 (IgM y/o IgG)	33 (29,5)	34 (41,5)	0,58	0,32-1,05	0,07
FXI	FXI-SFX (Media) (SD)	122,8 (33,4)	104,5 (27,5)	1,02	1,01-1,03	< 0,001
	FXI-SS (Media) (IQ)	110,9 (47)	99,1 (36,2)	1,01	1,00-1,02	0,002
FXI > 150 %	FXI > 150 SFX, n (%)	22 (19,6)	2 (2,4)	10,11	2,30-44,36	0,002
	FXI > 150 SS, n (%)	20 (17,9)	3 (3,7)	5,9	1,69-20,65	0,005
	FXI_150 Global, n (%)	18 (14,3)	1 (1,2)	14,95	1,95-114,83	0,009
FXI < 70 %	FXI < 70 SFX, n (%)	3 (2,7)	10 (12,2)	0,20	0,05-0,76	0,018
	FXI < 70 SS, n (%)	10 (8,9)	16 (19,5)	0,42	0,18-0,97	0,042
	FXI_70 Global, n (%)	3 (2,7)	10 (12,2)	0,20	0,05-0,76	0,018

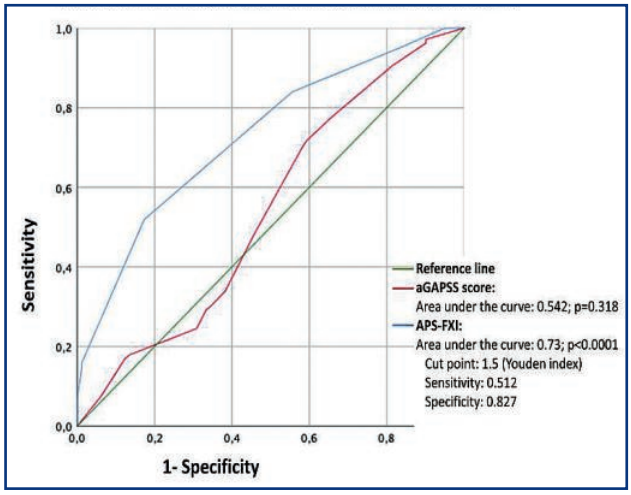


Figura 1. Curvas ROC de las escalas APS-FXI (azul) y aGAPSS (rojo) en la predicción de SAF en nuestra cohorte de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos.

Conclusión: Nuestro estudio muestra por primera vez el valor pronóstico de los niveles de FXI en sujetos con aPL. Los niveles elevados de FXI (> 150 %) aumentan el riesgo de sufrir SAF y la deficiencia de FXI (< 70 %), bien sea congénita (un desorden subestimado en heterocigosis), o adquirida como consecuencia de los aPL, protege de sufrir eventos trombóticos y, por tanto, de SAF. Hemos desarrollado una nueva escala predictiva de SAF en sujetos con aPL con alta sensibilidad y especificidad que incluye los niveles de FXI. Todos estos resultados apoyan el uso de la nueva escala tras su validación correspondiente por otros grupos.

PI18/00598 (ISCIII y FEDER); y 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

SP-003 La presencia de la deleción 3' de IGH se asocia con mutaciones en NOTCH1, vía de RAS y TRAF3 y menor tiempo hasta el primer tratamiento en LLC

Pérez Carretero C[1], Hernández Sánchez M[1], Quijada Álamo M[1], González T[1], Martín Izquierdo M[1], Matías Martín J[1], Lumbreras González E[1], González Briones S[1], Rodríguez Iglesias I[1], Ramos MA[2], Rodríguez JN[3], Olazábal J[4], García Coca A[5], Rubio A[6], Dávila J[7], González Gascón y Marín I[8], Hernández Rivas JA[8], Benito R[1], Rodríguez Vicente AE[1], Hernández Rivas JM[1]

[1]Universidad de Salamanca. IBSAL. Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC-CSIC. Salamanca. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. [4]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. [5]Servicio de Hematología. Hospital Clínico. Valladolid. [6]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [7]Servicio de Hematología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. [8]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid

Introducción: Los reordenamientos del gen *IGH* son un evento poco común en la leucemia linfática crónica (LLC). Además de las translocaciones, se han descrito deleciones intersticiales que incluyen este gen (localizado en la región 14q32.33). Sin embargo, no se conoce en profundidad su impacto clínico ni los mecanismos moleculares subyacentes a estas alteraciones.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar el perfil mutacional en enfermos de LLC con deleción parcial o intersticial de IGH para elucidar los mecanismos de patogenicidad y su impacto clínico.

Métodos: Un total de 2500 pacientes de LLC registrados en la base de datos de citogenética del Hospital Universitario de Salamanca se analizaron mediante FISH con una sonda *break-apart* (Vysis) que cubre el gen *IGH*. Se consideró la presencia de microdeleción de IGH en aquellas muestras con una pérdida de un extremo de la sonda con un 'cut off' > 20 % de las células de sangre (microdel-*IGH*). Además, se utilizó el panel de 4 sondas de LLC para del(11)(q22)/*ATM*, del(13)(q14.3), del(17)(p13)/*TP53* y +12. Se evaluó mediante un panel personalizado de NGS el estado mutacional de 54 genes relacionados con la patogénesis de la LLC en muestras no tratadas de 315 LLCs (50 con microdeleción de IGH y 265 controles), con la plataforma NextSeq (Illumina).

Resultados: Un total de 50 LLC presentaban una deleción del extremo 3' de 300 kb del gen IGH mediante FISH (microdel-IGH). La presencia de esta alteración se asociaba con un menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) respecto a las LLC con alteraciones cito genéticas de buen pronóstico (13q- o FISH normal) (mediana no alcanzada frente a 36 meses; p = 0,0001) y similar al de aquellas con pronóstico intermedio (+12) (36 frente a 50 meses; p > 0,05).

En cuanto al perfil mutacional, el 93 % de los pacientes microdel-IGH presentaban al menos una mutación en alguno de los genes analizados. Además, el 80 % tenía dos mutaciones o más y la mediana de mutaciones por paciente fue 3 (0-6). El 43 % tenían mutaciones en *NOTCH1*, el 23 % en *ATM*, 20 % en algún gen de la vía de RAS *(BRAF, KRAS, NRAS* y *MAP2K1*) y el 16,7 % presentaba mutaciones en *TRAF3*. Las mutaciones en *NOTCH1,* vía de RAS y *TRAF3* se asociaban con la presencia de microdel-IGH (p = 0,004, p = 0,008, p < 0,0001, respectivamente). Los pacientes con *TRAF3* mutado presentaban más de una mutación en dicho gen siendo al menos una mutación truncadora. De manera interesante, este gen se localiza en la región 14q32, una zona muy próxima al gen IGH, por lo que podría estar incluido en la deleción también, sugiriendo la inactivación bialélica de *TRAF3* en estos enfermos.

Los pacientes con midrodel-IGH y mutaciones en TRAF3 presentaban un menor tiempo hasta primer tratamiento (5 frente a 53 meses, p = 0,008), aunque no se observaba impacto en la supervivencia de los pacientes. Por otra parte, las mutaciones de la vía de RAS sí contribuían a una menor supervivencia global en este subgrupo (58 frente a 164 meses, p = 0,02).

Conclusiones: Los enfermos de LLC con microdeleción del extremo 3' de IGH presentaban un menor tiempo hasta el primer tratamiento que las LLCs con del(13q) o FISH normal. Los pacientes con esta alteración citogenética presentan un perfil mutacional característico con mayor frecuencia de mutaciones en *NOTCH1*, vía de RAS y *TRAF3*, cuya concurrencia podría agravar el pronóstico de los pacientes.

PI18/01500; FI19/00191-ISCIII(CPC); CD19/00222-ISCIII(MHS); JCyL(MQA,MMI); FEHH(AERV)

SP-004 Significado clínico-biológico de una hematopoyesis displásica en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Maia C[1], Puig N[2], Cedena MT[3], Goicoechea I, Chillón MC[3], González M[2], Gutiérrez NC[1], Martínez-López J[2], Orfao A[2], Oriol A[2], De Arriba F[3], Hernández MT[4], Palomera L[5], Martínez R[6], Rosiñol L[7], Mateos MV[8], Lahuerta JJ[9], Blade J[10], San Miguel JF[11], Paiva B[2]

[1]Clínica Universidad de Navarra. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA). CIBER-ONC número CB16/12/00369 y CB16/12/00489. Pamplona. [2]Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-USAL, CSIC). CIBER-ONC número CB16/12/00233. Salamanca. [3]Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBER-ONC número CB16/12/00369. Madrid. [4]Cancer Research Center (IBMCC-CSIC/USAL-IBSAL). Madrid. [5]Servicio de Citometría (NUCLEUS) y Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca (USAL). CIBER-ONC número CB16/12/00400. Salamanca. [6]Institut Català d'Oncologia. Institut Josep Carreras. Badalona, Barcelona. [7]Hospital Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia. [8]Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. [9]Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. [10]Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [11]Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Introducción: Algunos pacientes con mieloma múltiple (MM) desarrollan un síndrome mielodisplásico (SMD). Si bien esto se ha asociado al tratamiento, cabe considerar que los individuos con una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) también tienen un riesgo incrementado de SMD, y que, por tanto, podría haber una hematopoyesis displásica de base previa al tratamiento. Sin embargo, se desconoce la incidencia y las consecuencias de una hematopoyesis displásica al diagnóstico en MM.

Métodos: En este estudio, hemos utilizado la citometría de flujo multidimensional para detectar prospectivamente la presencia de alteraciones fenotípicas asociadas a SMD (AF-SMD) en la médula ósea de 285 pacientes con MM incluidos en el ensayo clínico PETHEMA/GEM2012MENOS65. Los genes recurrentemente mutados en SMD fueran secuenciados en *bulk* y *single-cell* en progenitores CD34+ (y poblaciones displásicas) de 67 pacientes con MM. También hemos investigado la importancia clínica de las AF-SMD (en monocitos) en una serie más amplia de 1252 pacientes incluidos en cuatro protocolos PETHEMA/GEM.

Resultados: Al diagnóstico, 33/285 (11,6 %) casos mostraron AF-SMD. La secuenciación dirigida a los genes recurrentemente mutados en SMD reveló una hematopoyesis clonal en 13/26 (50 %) casos con AF-SMD frente a 9/41 (22 %) sin AF-SMD. Los genes *TET2* y *NRAS* fueron los más frecuentemente mutados. La dinámica de AF-SMD desde el diagnóstico hasta al día +100 tras trasplante autólogo en 86 pacientes, mostró que en la mayoría de los casos (69/86, 80 %), las AF-SMD persistieron o permanecieron ausentes en pacientes con o sin AF-SMD al diagnóstico, respectivamente. Cabe destacar que raramente surgieron mutaciones asociadas a SMD después de altas dosis de quimioterapia. Basándonos en el análisis de citometría de flujo multidimensional, hemos observado que los pacientes con AF-SMD presentaban alteraciones en la hematopoyesis y en la distribución de células Treg en el microambiente tumoral. Cabe señalar que la presencia al diagnóstico de AF-SMD en monocitos se correlacionó con un mayor riesgo de toxicidad hematológica durante el tratamiento, y se asoció de forma independiente con una menor supervivencia libre de progresión (*hazard ratio*: 1,5, p = ,02) y supervivencia global (*hazard ratio*: 1,7, p = ,01).

Conclusiones: Este estudio revela la importancia clínico-biológica de una hematopoyesis displásica en pacientes con MM de nuevo diagnóstico, que se puede examinar con sensibilidad moderada utilizando citometría de flujo multidimensional.

Conflictos de intereses: Bruno Paiva informa honorarios para conferencias y miembro de comité asesor de Amgen, BMS, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Roche y Sanofi; subvenciones sin restricciones de Celgene, EngMab, Sanofi y Takeda; y consultoría para Celgene, Janssen, Sanofi y Takeda. Los restantes autores no declaran conflictos de intereses.

SP-005 Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo asociado a cáncer en pacientes con trombopenia: análisis del registro RIETE

Lecumberri R[1], Ruiz Artacho P[2], Trujillo Santos J[3], Brenner B[4], Barillari G[5], Ruiz Ruiz J[6], Lorente MA[7], Verhamme P[8], Vázquez FJ[9], Weinberg I[10], Monreal M e investigadores RIETE[11]

[1]Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, España. [2]Clínica Universidad de Navarra. Madrid, España. [3]Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia, España. [4]Rambam Health Care Campus. Haifa, Israel. [5]Ospedale S. Maria della Misericordia. Udine, Italia. [6]Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid. [7]Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante. [8]University of Leuven. Lovaina, Bélgica. [9]Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. [10]Massachusetts General Hospital. Boston, Estados Unidos. [11]Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona, España

Introducción: El tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer y trombocitopenia constituye un reto debido a la percepción de un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, existiendo discrepancias en las recomendaciones de diferentes guías clínicas.

Material y métodos: Con los datos del Registro RIETE, hemos evaluado los resultados a 10 días y a 30 días en pacientes con cáncer activo y TEV agudo, en función del recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico del episodio trombótico.

Resultados: Se incluyeron 15.337 pacientes con TEV asociado a cáncer activo, registrados en RIETE hasta diciembre de 2018: 166 (1,1 %) presentaban < 50 × 10^9 plaquetas/L (trombopenia grave), 711 (4,6 %) 50-99 × 10^9 plaquetas/L (trombopenia leve) y 14.460 (94,3 %) = 100 × 10^9 plaquetas/L (recuento plaquetario normal). Los pacientes con trombopenia grave tenían con mayor frecuencia un tumor hematológico (31 % frente a 6 %) o recibían tratamiento quimioterápico (69 % frente a 42 %), y presentaban una menor probabilidad de presentación en forma de embolia de pulmón (44 % frente a 54 %).

La mayoría de los pacientes en todos los subgrupos recibieron tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero la dosis diaria fue significativamente menor en los pacientes con trombopenia grave (menor de 150 UI/kg en el 62 % de los pacientes y menor de 100UI/kg en el 42 %) (Tabla I).

Tabla I. Estrategias de tratamiento

	Trombopenia grave		Trombopenia leve	Recuento normal
	< 20.000/µL	20-49000/µL	50-99000/µL	≥ 100000/µL
Pacientes, n	28	138	711	14460
Días de tratamiento (mediana, RIC)	58 (14-144)	64 (16-134)‡	109 (39-203)‡	137 (84-256)
Terapia inicial				
Heparina no fraccionada	1 (3,6 %)	14 (10 %)	46 (6,5 %)	703 (4,9 %)
HBPM	21 (75 %)	109 (79 %)*	620 (87 %)‡	13,140 (91 %)
Dosis media de HBPM (UI/kg/día)	95 ± 56‡	130 ± 62‡	163 ± 48‡	172 ± 44
- < 100 IU/kg/día	15 (71 %)‡	40 (37 %)‡	69 (11 %)‡	885 (6,7 %)
- 100-150 IU/kg/día	2 (1,0 %)	24 (22 %)	145 (23 %)†	2,509 (19 %)
- > 150 IU/kg/día	4 (19 %)‡	45 (41 %)‡	406 (65 %)‡	9,730 (74 %)
Fondaparinux	0	3 (2,2 %)	20 (2,8 %)‡	166 (1,1 %)
ACOD	0	0	2 (0,3 %)	73 (0,5 %)
Trombolítico	0	2 (1,4 %)	2 (0,3 %)	103 (0,7 %)
Filtro en vena cava	3 (11 %)†	9 (6,5 %)†	16 (2,3 %)	238 (1,6 %)
No anticoagulación	6 (21 %)‡	10 (7,2 %)*	21 (3,0 %)	286 (2,0 %)

Referencia, pacientes con recuento normal: *p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001.

La mortalidad global decrecía de forma progresiva conforme aumentaba el recuento plaquetario (12 %, 9,4 % y 3,3 %, respectivamente a 10 días; 27 %, 18 % y 9,4 % a 30 días). Sin embargo, la tasa de hemorragia mayor era similar (1.2 %, 2,5 % y 1,3 % respectivamente a 10 días; 2,4 %, 4,4 % y 2,2 % a 30 días). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia trombembólica a 10 o 30 días (Tabla II).

En el análisis multivariante los pacientes con trombopenia grave, en comparación con aquellos con recuento plaquetario normal, mostraban un riesgo similar de hemorragia mayor a 10 días (OR 0,84; IC 95 % 0,20-3,49) y a 30 días (OR 0,90; IC 95 % 0,32-2,49), mientras que los pacientes con trombopenia leve presentaban un riesgo incrementado, tanto a 10 (OR 2,11; IC 95 % 1,27-3,49) como a 30 días (OR 1,91; IC 95 % 1,29-2,84).

Conclusiones: La existencia de una trombopenia en el momento del diagnóstico de un TEV asociado a cáncer no es inusual. En la serie prospectiva de pacientes con TEV agudo asociado a cáncer y trombopenia grave más numerosa hasta la fecha, el uso inicial de HBPM a dosis inferiores a las recomendadas parece una estrategia segura. Sin embargo, existe una correlación inversa entre recuento plaquetario basal y mortalidad.

Tabla II. Eventos a 10 y 30 días, según el recuento basal de plaquetas

	Trombopenia grave		Trombopenia leve	Recuento normal
	< 20.000/µL	20-49.000/µL	50-99.000/µL	≥ 100.000/µL
Pacientes, n	28	138	711	14,460
Eventos a 10 días				
Hemorragia mayor	0	2 (1,4 %)	18 (2,5 %)†	192 (1,3 %)
TEV recurrente	0	0	9 (1,2 %)	89 (0,6 %)
Muerte	2 (7,1 %)	18 (13 %)‡	67 (9,4 %)†	479 (3,3 %)
- Por hemorragia	0	1 (0,7 %)	3 (0,4 %)	25 (0,2 %)
- Por EP	0	3 (2,2 %)	20 (2,8 %)	171 (1,2 %)

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Eventos a 10 y 30 días, según el recuento basal de plaquetas

	Trombopenia grave		Trombopenia leve	Recuento normal
	< 20.000/µL	20-49.000/µL	50-99.000/µL	≥ 100.000/µL
Eventos a 30 días				
Hemorragia mayor	0	4 (2,9 %)	31 (4,4 %)‡	322 (2,2 %)
TEV recurrente	1 (3,6 %)	3 (2,1 %)	15 (2,1 %)	239 (1,6 %)
Muerte	4 (14 %)	41 (30 %)‡	127 (18 %)‡	1,360 (9,4 %)
- Por hemorragia	0	3 (2,2 %)	5 (0,7 %)	61 (0,4 %)
- Por EP	0	4 (,9 %)	22 (3,1 %)	193 (1,3 %)

Referencia, pacientes con recuento normal: *p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001.

SP-006 Impacto del estado alélico de las mutaciones de TP53 en leucemia mieloide aguda (LMA)

Ibáñez M[1-4], Barragán E[2,3,5], Rosón-Burgo B[2], Such E[1-4], Avetisyan G[2], Mora E[1,2], Liquori A[2,3], Sargas C[2], LLop M[2,3,5], Senent L[1-3], Vicente A[1-3], Luna I[1-3], Sempere A[1-3], Andreu R[1,2], Montesinos P[1-3], Cervera J[1-3,6], Sanz G[1-3,7]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [2]Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Valencia. [3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer. CIBERONC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [4]Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia. [5]Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [6]Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [7]Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia

Introducción: Como en otras neoplasias, las mutaciones somáticas de *TP53* en LMA son consideradas de muy mal pronóstico (2017 ELN *recommendations*). Están presentes en el 5-10 % de LMA *de novo* y con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (?70 %) y LMA secundaria (~30 %) y se asocian a la presencia de cariotipo complejo. Las mutaciones de *TP53* pueden aparecer en estado mono o bialélico. En síndromes mielodisplásicos las mutaciones mono-alélicas tienen el mismo pronóstico que la ausencia de mutaciones de *TP53* (Bernard E, *et al*. Nat Medicine 2020). El significado del estado alélico mutacional de *TP53* en LMA es desconocido.

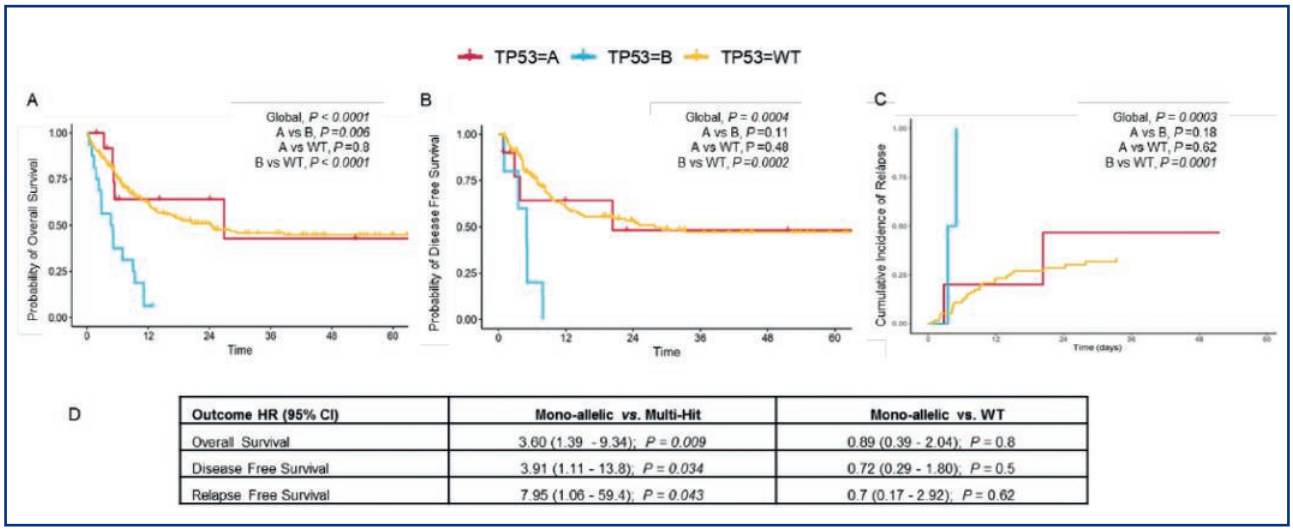
Métodos: Analizamos el estado alélico de las mutaciones de *TP53* en 231 pacientes con LMA *de novo* de un único centro tratados homogéneamente siguiendo protocolos vigentes de PETHEMA y su impacto en los resultados. La citogenética convencional, FISH y el panel de genes por NGS se realizó mediante métodos estándar al diagnóstico a partir de ADN genómico de médula ósea. Las muestras procedían del BiobancoLaFe. El estado alélico se definió siguiendo la clasificación descrita por Bernard E, *et al.* Los análisis estadísticos se realizaron utilizando con la plataforma R.

Resultados: La mediana de edad fue de 57 años (intervalo, 17-88) y 136 (59 %) eran hombres. Según el cariotipo los pacientes se estratificaron en riesgo favorable (7 %), intermedio (68 %) y adverso (26 %). Los genes mutados más frecuentemente fueron *NPM1* (34 %), *DNMT3A* (26 %), *FLT3*-ITD (23 %), *TET2* (19 %), *RUNX1* (17 %), *SRSF2* (14 %), *IDH2* (12 %), *ASXL1* (12 %) y *NRAS* (11 %). En 29 pacientes (13 %), detectamos 35 variantes *missense* en *TP53* (9 en los *hot-spots* más comunes; R273, R248, Y220 y R175). Además, 10 pacientes (4,3 %) presentaron alteraciones citogenéticas que afectaban al gen *TP53*. Los pacientes se agruparon en: 1. Mutación mono-alélica (n = 13); 2. Mutaciones múltiples sin afección del locus *TP53* (n = 5); 3. Mutación y deleción simultánea (n = 11). Además, 6 pacientes presentaron alteraciones en el chr17 sin mutaciones en el gen *TP53*. Finalmente, considerando el número de mutaciones y la presencia de deleciones concomitantes que afectaban a *TP53* los pacientes se clasificaron en 3 grupos: monoalélico (n = 13), *multi-hit* (bialélico; n = 16) y *wild-type* (WT; n = 202). La tasa de remisión completa fue similar en WT y monoalélico (p = 0,5) y muy inferior a ambos en bialélico (p = 0,003 y 0,015, respectivamente). La supervivencia global del grupo bialélico fue más corta que la del monoalélico (p = 0,006) y WT (p < ,0001) mientras que fue similar en monoalélico y WT (p = 0,79) (Fig. 1). El riesgo de recaída (RR) del grupo WT y monoalélico fue similar (p = 0,63).

Conclusiones: Estos datos muestran que el estado alélico de *TP53* es de gran importancia pronóstica en LMA y debería ser tenido en cuenta para la estratificación pronóstica y planificación del tratamiento. Los pacientes con mutaciones monoalélicas no deberían considerarse de alto riesgo. De confirmarse estos resultados en series más amplias, el estudio del estado alélico de *TP53* debería ser obligatorio en la LMA e incluido en futuras actualizaciones de las 2017 ELN *recommendations*.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación: CB16/12/00284, FEHH; ISCIII: PI16/011113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340 PI19/0730 y PI19/00812;I-MI2 Exp.116026.



D

Outcome HR (95% CI)	Mono-allelic *vs.* Multi-Hit	Mono-allelic vs. WT
Overall Survival	3.60 (1.39 - 9.34); *P = 0.009*	0.89 (0.39 - 2.04); P = 0.8
Disease Free Survival	3.91 (1.11 - 13.8); *P = 0.034*	0.72 (0.29 - 1.80); P = 0.5
Relapse Free Survival	7.95 (1.06 - 59.4); *P = 0.043*	0.7 (0.17 - 2.92); P = 0.62

Figura 1. Resultados a largo plazo de pacientes con LMA de *novo* según el estado alélico de *TP53*. Supervivencia global (A), supervivencia libre de enfermedad (B) e incidencia acumulada de recaída (C) según el estado alélico mutacional de *TP53*. En las gráficas A indica grupo monoalélico, B bialélico y C Wild-Type (WT). En (D) se muestran los resultados del análisis de regresión de riesgos proporcionales para supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída comparando los 3 grupos de estado alélico.

Comunicaciones orales

Trombosis

CO-177 Caracterización de la variante de antitrombina p.thr147Ala, la primera mutación fundadora de origen africano causante de una deficiencia moderada de antitrombina de difícil diagnóstico funcional

De la Morena-Barrio B[1], Schelpe A[2], Padilla J[3], Garrido P[3], Pareyn I[2], Bravo C[3], Vanhoorelbeke K[2], Vicente V[3], Jochmans K[4], Corral J[3], Orlando C[4], De la Morena-Barrio ME[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia, España. [2]Laboratory for Thrombosis Research. IRF Life Sciences. KU Leuven Campus Kulak Kortrijk. Kortrijk, Bélgica. [3]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. [4]Vrije Universiteit Brussel (VUB). Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel). Department of Haematology. Bruselas, Bélgica

Introducción: Las trombofilias hereditarias incluyen variantes genéticas raras con gran impacto trombótico y otras comunes, con menor riesgo trombótico que pudieron expandirse por procesos de selección positiva de potenciales efectos beneficiosos. La mayoría de los defectos trombofílicos congénitos se han estudiado en población caucásica.

La deficiencia congénita de antitrombina, es la trombofilia hereditaria más grave, aunque existe una gran variabilidad clínica. De hecho, se han descrito dos mutaciones fundadoras, relativamente frecuentes en población caucásica, p.Leu131Phe y p.Pro73Leu, ambas causantes de deficiencia tipo II HBS, y asociadas con menor riesgo trombótico que otras deficiencias de antitrombina.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue caracterizar una nueva variante de antitrombina identificada de forma recurrente en pacientes de origen africano.

Métodos: El estudio incluyó 12 pacientes no relacionados procedentes de diferentes países africanos, seleccionados de una cohorte de 421 pacientes con deficiencia de antitrombina, reclutados durante 30 años en Bélgica, por ser portadores de la variante p.Thr147Ala de *SERPINC1* en heterocigosis. La antitrombina se caracterizó por métodos funcionales, bioquímicos, moleculares y por un modelo recombinante en células HEK-293T. El haplotipo asociado con la mutación se determinó con un novedoso método de secuenciación con nanoporos (MinION) a partir de dos amplicones grandes (> 6 Kb) generados por LR-PCR que cubren todo el gen *SERPINC1,* y posterior análisis bioinformático mediante un nuevo script creado para identificar haplotipos y confirmado manualmente mediante los *softwares Variant Studio* e *IGV* y por un algoritmo bioinformático que emplea el comando *grep* de Linux en las lecturas portadoras de la variante molecular.

Resultados: Diez pacientes desarrollaron eventos trombóticos o complicaciones obstétricas. Los niveles antigénicos y la actividad anti-FIIa fueron normales o ligeramente reducidos, mientras que la actividad anti-FXa solo se detectó reducida con un método cromogénico comercial. La reducción del tiempo de incubación o el tratamiento con calor (40 °C) facilitaba la detección del efecto funcional de la mutación. La inmunoelectroforesis cruzada en presencia de heparina mostró incremento de formas con baja afinidad por heparina solo cuando se emplearon condiciones de alta fuerza iónica. La proteína recombinante presentó menor actividad funcional. El modelado estructural sugería que la mutación podría eliminar tres puentes de hidrógeno, uno de ellos afectando Arg49, un residuo que interacciona directamente con la heparina (Fig. 1). Finalmente, el estudio por secuenciación con nanoporos de LR-PCR del alelo que contiene la variante p.Thr147Ala confirmó que todos los portadores compartían un mismo haplotipo con 13 SNP intragénicos (Fig. 2).

Conclusiones: La variante p.Thr147Ala de *SERPINC1* es responsable de una deficiencia de antitrombina tipo II HBS de muy difícil diagnóstico funcional. Esta variante, con muy baja prevalencia en Caucásicos, es relativamente común en población africana (MAF 1 % de acuerdo con datos de gnomAD, ExAC

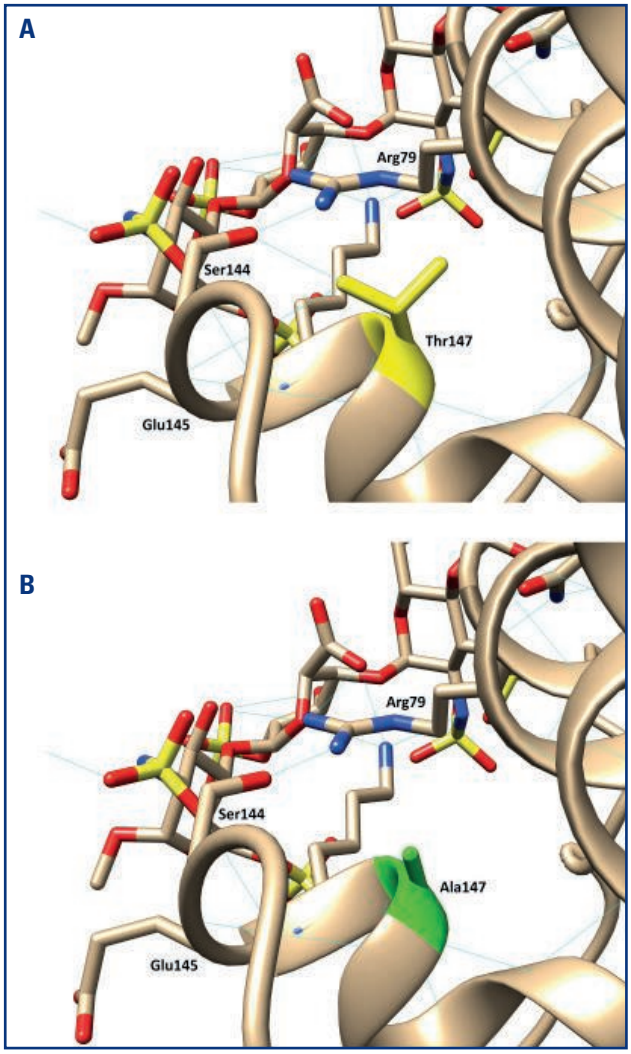


Figura 1. Modelado estructural de las consecuencias de la variante p.Thr147Ala en antitrombina.

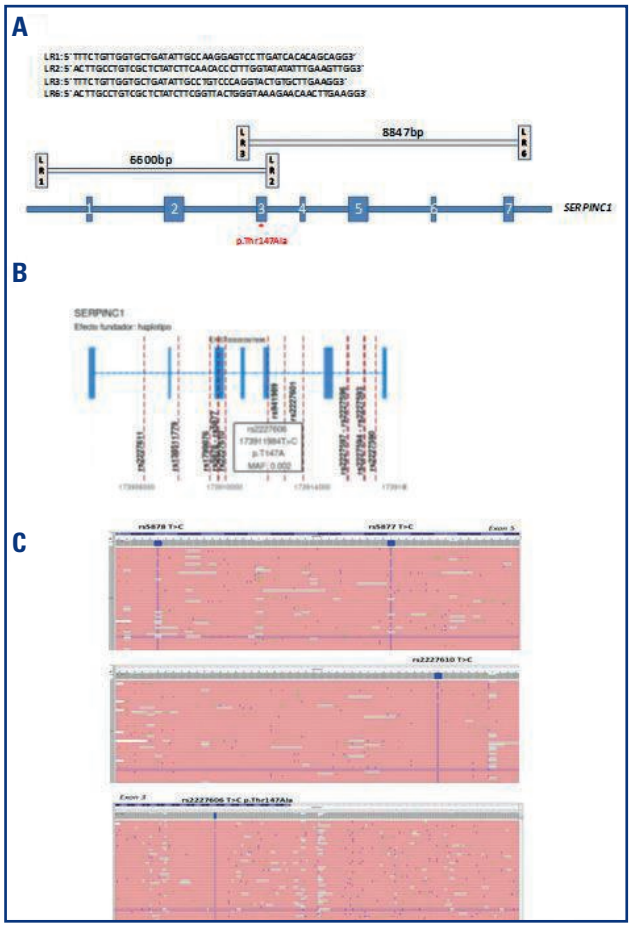


Figura 2. A. Representación esquemática de SERPINC1, indicando los exones, intrones y la localización de la variante c.439A>G; p.Thr147Ala así como los primers usados para las LR-PCR que se secuenciaron con nanoporos. B. El haplotipo asociado con esta variante se muestra en líneas discontinuas rojas, mostrando los rs asociados a la variante. C. Se muestra tres representaciones de IGV que incluyen variantes (azul) ligadas a la mutación.

y 1000 Genomes). El uso de una novedosa metodología de secuenciación de tercera generación empleando grandes PCR y secuenciación por nanoporos, demostró el origen fundador de la mutación cuya expansión podría justificarse, al igual que el FV Leiden en Caucásicos, por selección positiva.

CO-178 Influencia del rs2431697 de miR-146a en la netosis en infarto agudo de miocardio precoz

De los Reyes-García Pastor AM[1], Águila Martínez S[1], Arroyo Rodríguez AB[1], Orenes Piñero E[2], García Barberá N[1], Reguilón Gallego L[1], Fernández Pérez MP[1], Zapata Martínez L[1], Veliz Martínez A[2], López García C[2], Marín Ortuño F[2], Vicente García V[1], Martínez Gómez C[1], González-Conejero Hilla R[1]

[1]Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia. [2]Servicio de Cardiología. IMIB-Arrixaca. Murcia

Introducción: El infarto agudo de miocardio (IAM) tiene una alta incidencia y elevada morbimortalidad. Aunque es un proceso multifactorial, la aterosclerosis y la inflamación son decisivos en su desarrollo y, en este contexto, los neutrófilos y las NET juegan un papel fundamental. Hemos descrito cómo el genotipo rs2431697 de miR-146a influencia la formación de NET en fibrilación auricular y en sepsis, condicionando un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos en portadores del alelo T.

Objetivo: Nuestro objetivo es determinar si el IAM precoz se asocia con NETosis y en ese caso, relacionar este proceso con el genotipo de miR-146a.

Métodos: Reclutamos retrospectivamente 300 pacientes con IAM (41 ± 4 años, 90 % hombres) y 300 donantes sanos (40 ± 4 años, 90 % hombres) menores de 45 años. Los NET en plasma se evaluaron mediante la medida de DNA libre (cfDNA) utilizando SYTOX Green y cuantificando los niveles de Histona H3 citrulinada colocalizada con DNA (citH3/DNA) mediante ELISA. Rs2431697 se genotipó utilizando sondas TaqMan. Por último, la actividad DNasa I fue cuantificada en plasma de, donantes sanos y de pacientes seleccionados con los niveles más elevados de cfDNA y citH3/DNA.

Resultados: El cfDNA y los niveles de citH3/DNA en los pacientes con IAM fueron significativamente mayores que en los donantes sanos ($p < 0{,}0001$ y $p < 0{,}0005$, respectivamente) (Figs. 1A y 1B). Además, estos niveles se encontraban elevados en pacientes portadores del alelo T de rs2431697 en compara-

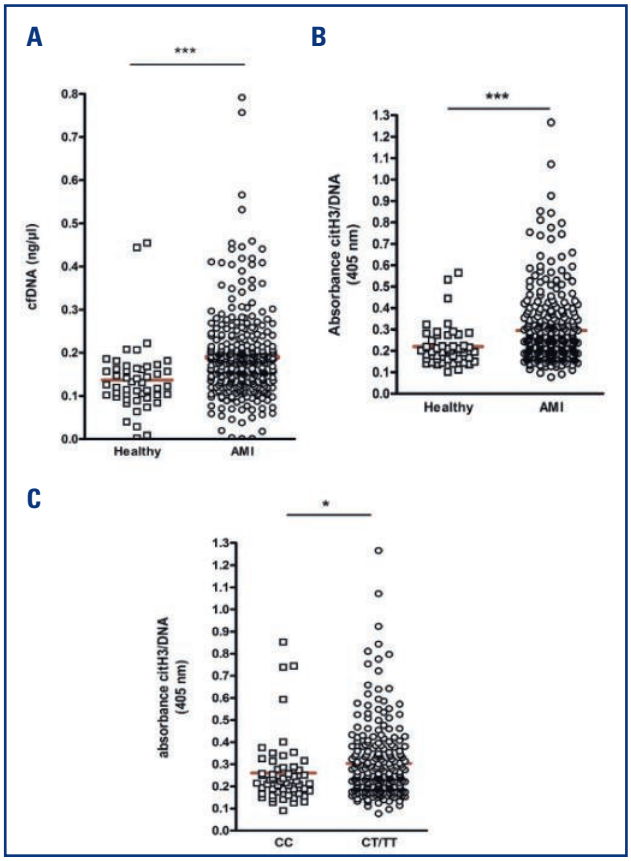


Figura 1.

ción con los pacientes CC ($p < 0,05$) (Fig. 1C). La actividad DNasa I se cuantificó en 47 pacientes y 10 controles, siendo significativamente mayor en pacientes que en controles ($p < 0,01$). Destacan 3 pacientes con una actividad DNasa I especialmente reducida en comparación con los controles (IAM-57 con un 34 %, IAM-232 sin actividad, IAM-306 con un 8 %).

Conclusiones: En pacientes con IAM precoz, un infarto que es más trombogénico que aterosclerótico, se produce NETosis de manera significativa. Desde el punto de vista mecanístico, nuestros datos apuntan a dos factores, el genotipo rs2461397 de miR-146a y a la actividad DNasa I endógena. Así, el alelo T de rs2431697 condiciona mayores niveles de NET en estos pacientes. Además, la pérdida de actividad DNasa I podría explicar niveles muy altos de NET en algunos de estos pacientes. Un seguimiento adecuado permitirá discernir si alguno de estos marcadores predice complicaciones clínicas en estos pacientes.

CO-179 Implicación de la adhesividad plaquetaria en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Martínez-Sánchez J[1], Díaz-Ricart M[2], Jerez-Dolz D[2], Arus M[3], Torramade-Moix S[2], Molina P[2], Carrasco M[3], Vilalta N[3], Martínez V[3], Llobet JM[3], Sánchez P[4], Palomo M[1], Martín-Fernández L[5], Vidal F[5], Escolar G[2], Souto JC[5]

[1]Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Campus Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Hematopatología. Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. [3]Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [4]Departamento de Biología Marina y Oceanografía. CMIMA-CSIC. Barcelona. [5]Instituto de investigación de la Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona

Introducción: Estudios previos indican la asociación entre la función plaquetaria global, medida por la prueba PFA-100, y el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Los mecanismos subyacentes no implican un aumento de la agregación plaquetaria en pacientes con TEV, pero la implicación de la adhesividad plaquetaria no ha sido explorada hasta el momento.

Objetivo: El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la función adhesiva de las plaquetas de pacientes con ETV.

Métodos: Diferencias en las características adhesivas de las plaquetas de pacientes con TEV (n = 54) y de individuos sanos de la misma edad y sexo (n = 51) fueron evaluadas, utilizando muestras de sangre, en: i) el PFA-100, para medir la función plaquetaria global con los cartuchos de colágeno-epinefrina (Col-Epi) y colágeno-ADP (Col-ADP), ii) el sistema IMPACT, para evaluar la adhesividad de las plaquetas sobre una superficie plástica (a 750 rpm), iii) dispositivos de microfluídica, para explorar la adhesión de las plaquetas sobre el colágeno tipo I (tasa de cizallamiento de 800 s^{-1}) y evaluación 2D y 3D por microscopía confocal, y iv) citometría de flujo, para evaluar la cambios a nivel de glicoproteínas de membrana. Los niveles de VWF en plasma también fueron analizados por ELISA.

Resultados: En el PFA-100, los tiempos de oclusión con ambos cartuchos fueron significativamente más cortos en pacientes que en controles (70,5 ± 11,2 s frente a 93,55 ± 25,2 s, $p < 0,01$, en Col-ADP y 78,4 5 ± 13,5 s frente a 102,35 ± 24,7 s, en Col-Epi, $p < 0,01$). En el IMPACT, el tamaño de los agregados plaquetarios fue significativamente superior con muestras de pacientes con ETV vs controles (118,95 ± 5,4 μm^2 frente a 100,25 ± 5,7 μm^2, $p < 0,05$), con una reducción del número de agregados (760,25 ± 44,9 frente a 846,95 ± 46). El análisis 2D de la adhesión de plaquetas sobre el colágeno, en estudios de microfluídica, reveló una mayor área cubierta por plaquetas con muestras de pacientes con ETV (16,85 ± 0,9 % frente a 13,35 ± 0,8 %, $p < 0,05$), y la evaluación 3D también demostró un aumento del volumen de agregados (80,95 ± 14,9 μm^3 frente a 69,75 ± 45,9 μm^3, $p < 0,05$, $n = 5$). No fueron observadas diferencias en la expresión de glicoproteínas plaquetarias. En relación al FVW plasmático, observamos un aumento significativo en pacientes con ETV con respecto a los controles (238,35 ± 13,8 % frente a 153,95 ± 13,6 %, $p < 0,01$).

Conclusiones: Las plaquetas de pacientes con ETV exhiben un fenotipo proadhesivo en condiciones de flujo que puede estar relacionado con los tiempos de oclusión acortados observados en el PFA-100. Este aumento en la adhesividad podría explicarse por los niveles incrementados de FVW en plasma en estos pacientes. Por lo tanto, la hemostasia primaria juega un papel consistente en la fisiopatología de la trombosis venosa.

CO-180 Influencia del material particulado y de la temperatura sobre el riesgo de eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular

Rivera-Caravaca JM[1], Marín F[1], Vicente V[2], Lip GYH[3], Roldán V[4]

[1]Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). CIBERCV. Murcia, España. [2]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia, España. [3]Liverpool Centre for Cardiovascular Science. University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital. Liverpool, Inglaterra. [4]Department of Clinical Medicine. Aalborg Thrombosis Research Unit. Aalborg University. Aalborg, Dinamarca

Introducción: El material particulado (PM por sus siglas en inglés) es el principal contaminante ambiental culpable de los efectos adversos de la contaminación atmosférica sobre la salud. En concreto, el PM con diámetro aerodinámico < 10 µm (PM10) ha demostrado asociarse con peores resultados clínicos. Del mismo modo, el riesgo cardiovascular aumenta cuando las temperaturas son más bajas o en estaciones más frías. De esta manera, tanto la contaminación del aire como las fluctuaciones de temperatura son ejemplos que confirman cómo el cambio climático afecta nuestra salud. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de la contaminación del aire y la temperatura en pacientes con fibrilación auricular (FA) que se encuentran en terapia anticoagulante, es escasa.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar si el PM_{10} y la temperatura se asociaban con un mayor riesgo de resultados clínicos adversos en pacientes con FA en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK).

Métodos: Se incluyeron pacientes con FA que se encontraran estables en tratamiento con AVK (INR 2,0-3,0) durante al menos 6 meses. Durante 6,5 (RIQ 4,3-7,9) años, se registraron todos los ictus isquémicos, hemorragias mayores, eventos cardiovasculares adversos (definidos como cualquiera de los siguientes: síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda y muerte cardiovascular) y las muertes por cualquier causa. De 2007 a 2016, se extrajeron los datos sobre temperatura promedio y PM10 y se relacionaron con los resultados clínicos acaecidos durante el seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 1361 pacientes (48,7 % hombres; mediana de edad 76 [RIC 71-81] años). Niveles elevados de PM_{10} y temperaturas bajas se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia mayor (razón de riesgo ajustada, aHR 1,44 IC 95 % 1,22-1,70 y aHR 1,03 IC 95 % 1,01-1,05) y mortalidad (aHR 1,50 IC 95 % 1,34-1,69 y aHR 1,04 IC 95 % 1,02-1,06) (Tabla I) (Fig. 1). El PM_{10} por sí solo también se asoció significativamente con ictus isquémico, y la temperatura con eventos cardiovasculares (Tabla 1). El riesgo relativo de eventos cardiovasculares y mortalidad aumentó en meses en el cuartil inferior de temperatura (< 12,7 °C) (RR 1,12 IC 95 % 1,04-1,21 y RR 1,41 IC 95 % 1,15-1,74; respectivamente). De hecho, durante el invierno se produjo la mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos (0,082 por 100 personas-mes), hemorragia mayor (0,064 por 100 personas-mes), mortalidad (0,177 por 100 personas-mes) e ictus isquémico (0,04 por 100 personas-mes). Al comparar las estaciones, el riesgo de eventos cardiovasculares adversos aumentó en primavera (razón de densidades de incidencia [RDI] 1,87 IC 95 % 1,10-3,25), otoño (RDI 2,43 IC 95 % 1,47-4,15), e invierno (RDI 3,78 IC 95 % 2,37-6,28) en comparación con el verano, mientras que el riesgo de mortalidad por cualquier causa aumentó solo en invierno (RDI 1,46 IC 95 % 1,16-1,84) en comparación con el verano (Tabla II).

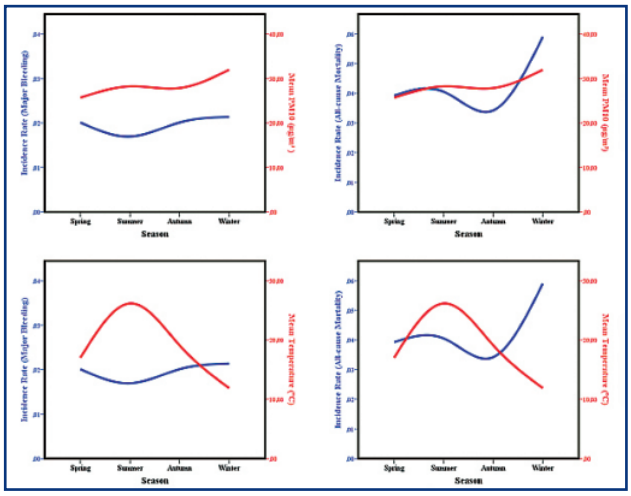


Figura 1. Incidencia de hemorragias graves y mortalidad por cualquier causa según los niveles de PM_{10} y la temperatura en cada estación.

Conclusiones: En pacientes con FA en tratamiento con AVK, el PM_{10} elevado y la temperatura baja se asociaron con un mayor riesgo de ictus isquémico y eventos cardiovasculares adversos, respectivamente. Ambos factores aumentaron significativamente el riesgo de hemorragia mayor y mortalidad, que se vieron incrementados durante los meses y estaciones más frías.

Tabla I. Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable

	Ictus isquémico		Eventos CV adversos		Hemorragia mayor		Mortalidad	
	Análisis univariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis univariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis univariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis univariante HR (IC 95 %)	*p*
PM_{10}*	1,83 (1,45-2,30)	< 0,001	1,40 (1,15-1,70)	0,001	1,58 (1,34-1,86)	< 0,001	1,74 (1,55-1,96)	< 0,001
Temperatura**	1,05 (1,01-1,08)	0,007	1,10 (1,07-1,14)	< 0,001	1,04 (1,02-1,07)	0,001	1,06 (1,04-1,08)	< 0,001
CHA_2DS_2-VASc	1,40 (1,25-1,56)	< 0,001	1,36 (1,25-1,49)	< 0,001	-		1,36 (1,29-1,43)	< 0,001
HAS-BLED	-		-		1,43 (1,29-1,60)	< 0,001	-	
	Análisis multivariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis multivariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis multivariante HR (IC 95 %)	*p*	Análisis multivariante HR (IC 95 %)	*p*
PM_{10}*	1,64 (1,28-2,09)	< 0,001	1,16 (0,97-1,39)	0,080	1,44 (1,22-1,70)	< 0,001	1,50 (1,34-1,69)	< 0,001
Temperatura**	1,02 (0,99-1,06)	0,190	1,09 (1,06-1,13)	< 0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,040	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001
CHA_2DS_2-VASc	1,38 (1,24-1,54)	< 0,001	1,35 (1,24-1,48)	< 0,001	-		1,35 (1,28-1,42)	< 0,001
HAS-BLED	-		-		1,40 (1,26-1,56)	< 0,001	-	

*Por cada incremento de 10 µg/m³.
**Por cada °C de descenso.
HR: *hazard ratio;* IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular.
CHA_2DS_2-VASc se ha utilizado para el ajuste en el ictus isquémico, los eventos cardiovasculares adversos y la mortalidad por todas las causas; HAS-BLED se ha utilizado para el ajuste en el sangrado mayor.

Tabla II. Comparaciones de tasas de incidencia para los diferentes eventos en las cuatro estaciones

	Ictus isquémico		Eventos CV adversos		Hemorragia mayor		Mortalidad	
	Razón de densidades de incidencia (IC 95 %)	*p*	Razón de densidades de incidencia (IC 95 %)	*p*	Razón de densidades de incidencia (IC 95 %)	*p*	Razón de densidades de incidencia (IC 95 %)	*p*
Primavera frente a verano	0,69 (0,37-1,26)	0,200	1,87 (1,10-3,25)	0,010	1,18 (0,81-1,73)	0,360	0,97 (0,75-1,25)	0,800
Otoño frente a verano	1,34 (0,81-2,25)	0,230	2,43 (1,47-4,15)	< 0,001	1,18 (0,81-1,73)	0,360	0,85 (0,65-1,10)	0,200
Invierno frente a verano	1,45 (0,88-2,41)	0,120	3,78 (2,37-6,28)	< 0,001	1,26 (0,87-1,83)	0,210	1,46 (1,16-1,84)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular.
El verano actúa como referencia.

CO-181 Nueva aproximación para la predicción del tromboembolismo venoso en mieloma múltiple mediante el uso de algoritmos de *machine learning*

Martínez Afonzo I[1], Jiménez Jiménez C[2], Askari R[3], Velasco Rodríguez D[3], Ramos Cillán S[3], Vidal Laso R[3], Martín Herrero S[3], Prieto Pareja E[3], Velasco Valdazo A[4], Jiménez Barral E[3], Soto de Ofaeta C[3], Cortti Ferrari MJ[3], Salgado Sánchez R[3], Alonso Domínguez JM[3], Laínez González D[1], Llamas Sillero P[3], Serrano López J[1]

[1]IIS. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. [2]Universidad Complutense de Madrid. Madrid. [3]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [4]Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de morbimortalidad en pacientes con mieloma múltiple (MM) y según las series hasta un 10 % pueden desarrollar una complicación trombótica. El riesgo es mayor durante la fase activa de la enfermedad y se asocia a la interacción de factores de riesgo relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento. Aunque la tromboprofilaxis es una estrategia eficaz y segura para disminuir el riesgo de TEV, actualmente su uso se fundamenta en recomendaciones o escalas de riesgo basadas en regresión logística que no están validadas y presentan un valor predictivo bajo. El *machine learning* (ML) se está convirtiendo en una herramienta eficaz para la identificación de patrones dentro de un conjunto masivo de datos. Con esta premisa, en este trabajo utilizamos el ML para la búsqueda de un patrón predictor de TEV en MM.

Material y métodos: Hemos configurado de forma retrospectiva una base de datos con 110 pacientes diagnosticados de MM de forma no consecutiva y con más de 50 variables clínico-biológicas. Del total de pacientes, 19 habían desarrollado TEV con una mediana de edad de 63 años (rango 49-89). De este subgrupo presentaron HTA el 57.9 %, dislipemia el 47 %, la mayoría tenía un ECOG de 1 y 36,8 % presentaron citogenética adversa al diagnóstico (Tabla I). Para el análisis de los datos se utilizaron aproximaciones no supervisadas de PCA y dendrograma y análisis supervisados mediante algoritmos de ML basados en red neuronal y árboles de decisión como son "*Naive Bayes*", "*Artificial Neural Network*" (ANN), "*k-Nearest Neighbor*" (KNN), "*Support Vector Machines*" (SVM), árbol de decisión, "*Random Forest*" (RF).

Tabla I. Características de los pacientes con TEV y mieloma múltiple

Variable	Total de pacientes (n = 19)
Mediana edad, años (rango)	63 (49-89)
> 65 años (%)	42
Sexo	
Hombre, n (%)	8 (42,1)
Mujer, n (%)	11 (57,9)
IMC (kg/m^2), media	28,46
ECOG de 1, N (%)	10 (58,8)
Comorbilidades	
HTA, n (%)	11 (57,9)
Dislipemia, n (%)	9 (47,4)
Diabetes, n (%)	4 (21,1)
Obesidad, n (%)	6 (31,6)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	3 (15,8)
Enfermedad renal crónica, n (%)	9 (47,4)
Infección aguda, n (%)	1 (5,3)
Fractura, n (%)	6 (31,6)
Laboratorio al diagnóstico, media	
Hemoglobina (g/dL)	10,85
Plaquetas (× 10^3/µL)	266,6
CM (mg/dL)	2,09
Citogenética adversa, n (%)	7 (36,8)
Tratamiento, n (%)	
Eritropoyetina	3 (15,8)
Dexametasona a dosis altas	10 (52,6)
IMID	9 (47,4)
Riesgo IMPEDE, n (%)	
Bajo	7 (36,8)
Intermedio	5 (26,3)
Alto	6 (31,6)
Riesgo IMWG, n (%)	
Bajo	2 (10)
Alto	17 (89,5)
Tipo de TEV, n (%)	
Trombosis venosa profunda	4 (21,1)
Tromboembolismo pulmonar	14 (73,7)
Trombosis asociada a catéter	1 (5,3)

Resultados: Aplicando métodos no supervisados de *clustering* obtuvimos las variables probables relacionadas con el desarrollo de TEV (Fig. 1) que fueron: la citogenética adversa, el IMC elevado y el haber tenido una fractura reciente. Aplicando **métodos** supervisados de ML obtuvimos que las variables más influyentes sobre el TEV fueron: profilaxis antitrombótica (8,71), ECOG (7,20), tratamiento con IMIDs (4,90), edad (4,76), dexametasona altas dosis (4,30), IMC (2,81), componente monoclonal (CM) (2,62), trombofilia (1,74) y citogenética adversa (1,09). El índice kappa fue de 0,64 para el mejor algoritmo tras la aplicación del método de *cross-validation*. La evaluación de nuestro modelo se ha realizado mediante curvas ROC obteniendo un área bajo la curva de 0,89, con lo que a partir del 89 % encontraríamos más falsos negativos.

Conclusiones: Podemos concluir que la aplicación de algoritmos de ML de forma supervisada nos ha permitido describir un conjunto de variables predictoras de TEV. De ellas, unas ya están descritas en las escalas IMPEDE/IMWG y otras son nuevas como el ECOG, CM y la citogenética adversa abriendo nuevos interrogantes en la predicción del riesgo trombótico en pacientes con mieloma.

Conflictos de interés: no existen conflictos de interés con este estudio.

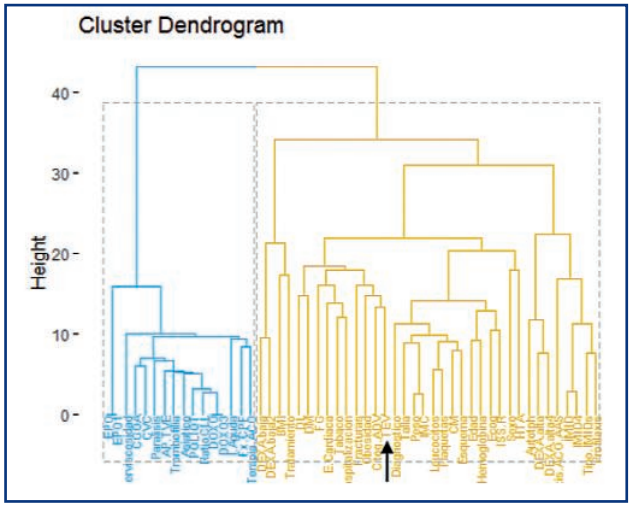


Figura 1. Dendrograma de las variables clínico-biológicas. Cada hoja del dendrograma representa una variable. Se han diferenciados dos clústeres principales. La fecha negra indica la variable TEV.

CO-182 Riesgo de trombosis en pacientes ingresados con linfoma. Evaluación de la escala Throly

Figaredo García-Mina G, Rodríguez Alen JA, Abio Calvete M de la O, Albiño Salazar KG, De la Torre de la Paz M, Parrilla Navamuel L, Rollón Simón N, Daza Pozo S, Moreno Ramírez S, Cuesta Tovar J

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Introducción: Las neoplasias hematológicas están asociadas a un mayor riesgo de presentar enfermedad tromboembólica venosa (ETV). A pesar de esta incidencia aumentada, la tromboprofilaxis es poco utilizada en estos pacientes. Esto se debe al alto riesgo hemorrágico y a la falta de ensayos clínicos que respalden su uso.

En los linfomas la incidencia de ETV varía del 1,5 % al 59,5 %. Esta variabilidad se debe a la heterogeneidad histológica y a sus diferentes localizaciones.

El modelo predictivo de riesgo trombótico más utilizado en pacientes oncológicos es la escala de Khorana, pero su utilidad en pacientes con linfoma es limitada ya que les estima un riesgo de trombosis considerablemente menor comparado con otros tipos de cáncer. Conseguir un modelo único para evaluar el riesgo de trombosis en linfomas es complicado dada la heterogeneidad de estos tumores. En 2016, se desarrolló una escala específica de trombosis en linfomas: "ThroLy score", basada en variables clínicas y analíticas, que aún no ha sido validada de manera independiente.

Material y métodos: La población estudiada incluye a pacientes diagnosticados de linfoma y que han sido hospitalizados en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo entre octubre de 2018 y octubre de 2019 (n = 80). Se estudia la incidencia de ETV durante el ingreso y se evalúa si la escala ThroLy es un buen predictor del riesgo trombótico. Se recogen las variables de edad, sexo, número de ingresos, motivo de ingreso, si presentó ETV y su localización, realización de profilaxis antitrombótica, presencia de masa mediastínica, IMC > 30, ECOG > 2, afectación extranodal, neutropenia < 10 × 10^9/L y anemia con hemoglobina < 10 g/dL, dando a cada paciente una puntuación: 0-1 (riesgo bajo), 2-3 (riesgo intermedio) y 4-10 (riesgo alto).

Resultados: Las características de la población estudiada se recogen en la tabla I.

Tabla I. Características de la población estudiada

	Total	Sin trombosis	Con trombosis
Pacientes	n = 80	n = 65 (81,2 %)	n = 15 (18,7 %)
Edad (media)	61,4 años	62,4 años	56 años
Edad (mediana)	64	64,5	61
Varones	47	42	5 (11,1 %)
Mujeres	33	23	10 (31,2 %)
V/M	1,4	1,81	0,5
LNH de alto grado	52	42	10 (19,2 %)
LNH de bajo grado	17	15	2 (11 %)
Linfoma de Hodgkin	11	8	3 (27,2 %)
Profilaxis	21 (26 %)	18 (27 %)	3 (20 %)
Fallecidos	21 (26 %)	19 (29,2 %)	2 (13,3 %)
Trombosis previas	16 (20 %)	12 (18 %)	4 (26,6 %)
Afectación mediastínica	13 (16,2 %)	8 (12,3 %)	5 (33,3 %)
IMC > 30	16 (20 %)	13 (20 %)	3 (20 %)
ECOG 2-4	7 (8,7 %)	7 (10,7 %)	0

Un 19 % de los pacientes presentaron ETV (*n* = 15). Al aplicar la escala ThroLy se clasificaron 30 pacientes de bajo riesgo, 37 de riesgo intermedio y 13 de alto riesgo, presentando una incidencia de ETV del 26,6 %, 13,5 % y 15,3 %, respectivamente (Tabla II).

Tabla II. Resultados según la escala ThroLy

	Sin trombosis (n = 65)	Con trombosis (n = 15)
Alto riesgo (n = 13)	11	2 (15,3 %)
Riesgo intermedio (n = 37)	32	5 (13,5 %)
Bajo riesgo (n = 30)	22	8 (26,6 %)

Al comparar los pacientes con riesgo bajo e intermedio frente a los pacientes con alto riesgo según esta escala, el valor predictivo negativo fue del 83 % y el valor predictivo positivo del 13 %. La sensibilidad fue del 15 % y la especificidad del 80 %.

Conclusión: La escala ThroLy no ha sido capaz de predecir correctamente el riesgo trombótico en nuestros pacientes (más de la mitad de los ETV se encontraron en los pacientes clasificados de bajo riesgo trombótico). En nuestra serie, la histología de alto grado, los antecedentes de trombosis previas y la presencia de masa mediastínica, se relacionan con la aparición de trombosis, aunque solo la presencia de masa mediastínica alcanza significación estadística ($p < 0{,}0466$). Sería necesario aumentar el tamaño muestral para dar resultados más fiables.

Sin conflicto de intereses.

CO-183 Incremento de la generación de trombina por la serina proteasa hepsina en las células de cáncer gástrico y colorrectal

Rodenas Bleda MC, Peñas Martínez J, Espín García S, Zaragoza Huesca D, De la Morena Barrio ME, Corral J, Vicente García V, Carmona Bayonas A, Martínez Martínez I

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa es común en pacientes con cáncer y tiene un impacto pronóstico negativo. La trombosis tiende a asociarse con una mayor morbilidad y mortalidad y es uno de los eventos adversos graves más importantes en los ensayos clínicos de terapia antineoplásica. Por otro lado, la hepsina es una serina proteasa transmembrana, ubicua en el organismo y cuya sobreexpresión está ligada a diversas situaciones patológicas. La hepsina se expresa en niveles muy elevados en el cáncer de próstata y se relaciona con mal pronóstico en cáncer de cérvix, mama y adenocarcinoma gástrico. Nuestro grupo ya ha demostrado que los niveles elevados de hepsina se asocian con mayor migración e invasión de células de adenocarcinoma de colon y gástrico. Numerosas proteínas figuran como potenciales sustratos de la hepsina, incluyendo los factores de la coagulación VII, IX y XIII. Es por ello, que la hepsina podría contribuir a la tumorigenicidad y al riesgo trombótico en pacientes con cáncer con niveles elevados de esta proteína.

Objetivos: Evaluar la generación de trombina en líneas celulares de cáncer gástrico y colorrectal con sobreexpresión de hepsina.

Métodos Análisis de los niveles de expresión de hepsina en las líneas de cáncer colorrectal (Caco-2) y gástrico (Kato III) así como en las generadas por nuestro grupo de investigación que sobreexpresan el gen de manera estable mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan® MGB.

Previo al ensayo de generación de trombina se incubaron durante 3 horas 1 ml de plasma procedente de sujetos sanos en placas de 6 pocillos con las líneas celulares de cáncer gástrico y colorrectal Caco-2 y KATO-III con expresión basal y con sobreexpresión de hepsina (en adelante HPN).

Resultados: La sobreexpresión de hepsina en las células Caco-2 y KATO III provoca un incremento significativo de la generación de trombina en el plasma que entra en contacto con estas células, disminuyendo el tiempo de latencia (TL) y el tiempo para alcanzar el pico máximo (Tmax), incrementando el pico máximo (PM) mientras que se reduce la velocidad (Vel) y el potencial endógeno de trombina (PET) (Tablas I y II).

Conclusiones: La sobreexpresión de la protesa hepsina en células tumorales de cáncer gástrico y cáncer colorrectal provoca un incremento en la generación de trombina en comparación con las células con expresión basal. Por tanto, niveles elevados de hepsina podrían condicionar un fenotipo más trombótico en los pacientes con estos tumores.

Tabla I.

	Caco-2	Caco-2 HPN
Tiempo de latencia (min)	5,17	1,33
Pico máximo (nM)	58,82	205,68
Tiempo para alcanzar pico máximo (min)	11,67	3,83
Velocidad (nM/min)	9,36	91,77
Potencial endógeno trombina (nM × min)	702,83	1341,73

Tabla II.

	KATO III	KATO III HPN
Tiempo de latencia (min)	5,67	1
Pico máximo (nM)	93,53	203,2
Tiempo para alcanzar pico máximo (min)	10	3,33
Velocidad (nM/min)	21,58	87,08
Potencial endógeno trombina (nM × min)	775,88	1218,5

CO-184 Gradiente genotipo-fenotipo en *SERPINC1*: nueva evidencia en humanos apoya el papel de la deficiencia grave de antitrombina en la letalidad embrionaria

Bravo-Pérez C[1], De la Morena-Barrio ME[1], Palomo A[2], Entrena L[3], De la Morena-Barrio B[1], Padilla J[1], Miñano A[1], Navarro E[1], Cifuentes R[1], Corral J[1], Vicente V[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario. Málaga. [3]Servicio de Hematología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La deficiencia de antitrombina es la trombofilia más grave, pero muestra una notable heterogeneidad clínica, que oscila de casos asintomáticos a la sugerida letalidad embrionaria en individuos con deficiencia total, situación de la que sólo existe evidencia en modelos animales.

Objetivos: Investigar la heterogeneidad clínica de la deficiencia de antitrombina y su implicación en el desarrollo embrionario mediante el análisis de una familia con deficiencia de antitrombina e historia de pérdidas embriofetales.

Métodos: Caracterización completa de la familia trombofílica. La antitrombina plasmática fue evaluada mediante métodos funcionales e inmunológicos. El gen de la antitrombina (*SERPINC1*) fue secuenciado en células mononucleares de sangre periférica, y en una muestra de un aborto precoz incluida en parafina. Las consecuencias de las mutaciones identificadas se analizaron con diferentes métodos moleculares y bioquímicos.

Resultados: La caracterización de la familia se muestra en la figura 1. El caso índice es una mujer de 32 años (II-3) con historia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y dos pérdidas embriofetales, diagnosticada de una deficiencia de antitrombina tipo I (cuantitativa) con trazas plasmáticas de dímeros de antitrombina unidos por puentes disulfuro. El estudio molecular reveló una variante intrónica (c.1154-14G>A) en heterozigosis, heredada de su padre (I-2), quien también había tenido ETV, que genera una nueva secuencia aceptora y afecta al procesamiento del intrón, insertando 4 aminoácidos en una región que facilita la polimerización de la antitrombina variante.

La segunda pareja de la paciente (II-4) era un portador heterozigoto asintomático de la variante antitrombina Budapest 3 (p.Leu131Phe), que causa deficiencia tipo II (cualitativa) con alteración del sitio de unión a heparina (HBS). Mientras que en esta rama de la familia los portadores heterozigotos de la variante Budapest 3 (n = 7) no tenían historia previa de ETV, un individuo homozigoto (III-7) falleció como consecuencia de una trombosis aórtica durante el periodo neonatal.

El estudio molecular de una de las pérdidas embriofetales (III-4) reveló una heterozigosis compuesta para las mutaciones tipo I materna (c.1154-14G>A) y tipo II HBS paterna (Budapest 3).

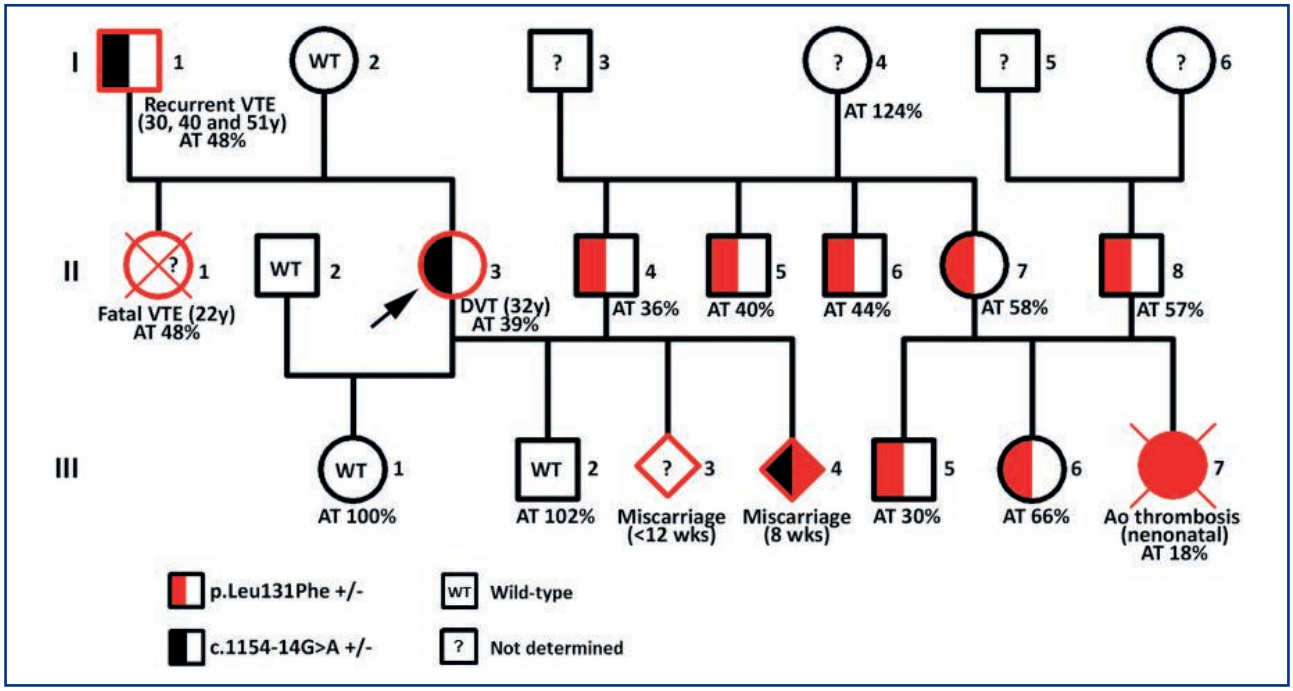


Figura 1. Caracterización clínica, biológica y molecular de la familia trombofílica con deficiencia de antitrombina y pérdidas fetales. El probando está señalado con una flecha. Los pacientes con eventos tromboembólicos tienen el contorno de color rojo, y en tales casos se indican la edad y el tipo de evento trombótico. Los abortos precoces están representados con rombos. Para cada sujeto se indican la actividad anti-FXa (%) y el estado mutacional de *SERPINC1* (+/- heterozigoto, +/+ homozigoto).
AT: antitrombina; Ao: aórtico; DVT: trombosis venosa profunda; FXa: factor X activado; ND: no determinado; VTE: enfermedad tromboembólica venosa; wks: semanas gestacionales; WT: silvestre; y: años.

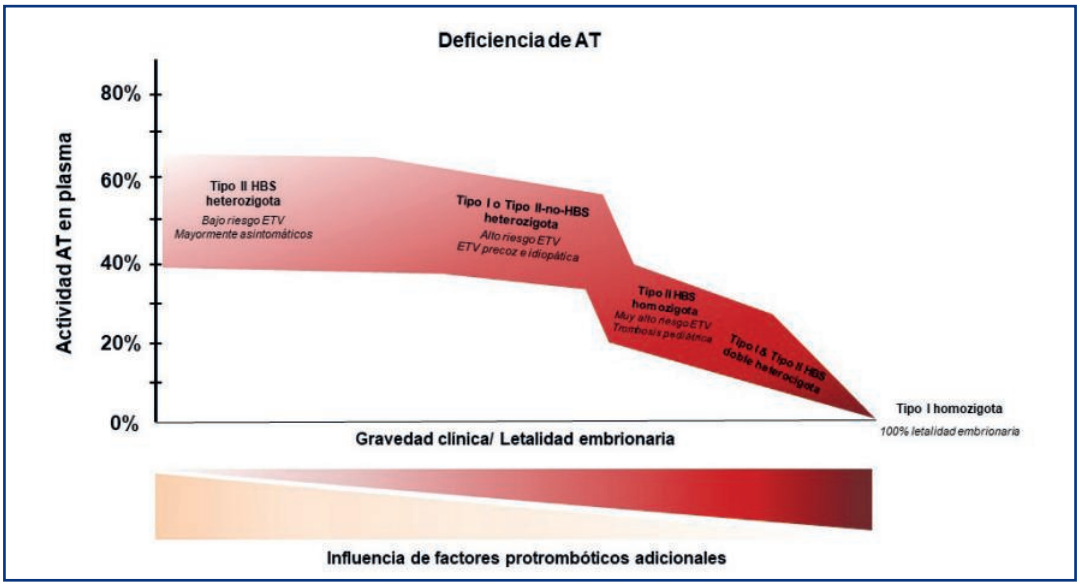


Figura 2.

Conclusiones: La excepcional familia trombofílica analizada en este estudio es un ejemplo excelente del gradiente clínico asociado con la deficiencia de antitrombina. Asimismo, nuestro estudio muestra la correlación genotipo-fenotipo clínico y funcional de alteraciones en *SERPINC1* (Fig. 2): desde las leves deficiencias tipo II HBS heterozigotas (mayoritariamente asintomáticas), pasando por las graves deficiencias tipo I heterozigotas (con trombosis precoces) y las muy graves deficiencias tipo II HBS homozigotas (con trombosis perinatales), hasta la extremadamente grave doble heterozigosidad de mutaciones tipo I y tipo II HBS, la cual causó probablemente letalidad embrionaria. De hecho, este estudio constituye la primera evidencia en humanos de que una deficiencia de antitrombina muy grave pueda causar letalidad embrionaria, y que subraya el papel de la antitrombina durante el desarrollo embrionario.

Conflictos de intereses: no.

CO-185 El genotipo rs2431697 de miR-146a regula la netosis y condiciona el grosor de la íntima carotidea en pacientes con artritis reumatoide

Reguilón-Gallego L[1], De los Reyes-García MA[1], Fernández-Pérez MP[1], Águila S[1], García-Barberá N[1], Zapata-Martínez L[1], Ábalos-Aguilera MC[2], Saiz E[3], Herranz M[3], Pina MF[3], Barceló-Cárceles A[4], Hervés-Escobedo I[4], Vicente V[1], López-Pedrera C[2], Martínez C[1], González-Conejero R[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. Murcia. [2]UGC Reumatología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba. Servicios de [3]Medicina Interna y [4]Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que condiciona la presencia de comorbilidades tales como la enfermedad cardiovascular, donde podría ser importante la inmunotrombosis. Así, los productos derivados de NETosis pueden tener potencial diagnóstico tanto para la actividad de la enfermedad como para la aterosclerosis asociada. Nuestro grupo ha descrito que los niveles de NET en plasma se asocian al genotipo rs2431697 de miR-146a, un regulador negativo de la via NF-kB, en pacientes tanto con fibrilación auricular como con sepsis; en estos grupos los portadores del alelo T (50 % de miR-146a) tienen significativamente más riesgo de eventos cardiovasculares.

Objetivo: Nuestro objetivo fue explorar si rs2431697 está involucrado en la regulación de los niveles de NET y su relación con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con AR.

Métodos: Recogimos plasma y ADN de pacientes no seleccionados diagnosticados de AR, así como variables clínicas en el momento de recogida de la muestra y al diagnóstico. Además recogimos muestras de 50 voluntarios sanos. Realizamos el genotipado de rs2431697 usando sondas TaqMan y evaluamos en plasma los NET cuantificando ADN libre (cfDNA) usando SYTOX Green y los complejos histona H3 citrulinada (citH3)/ADN por ELISA. Evaluamos la presencia de placas de ateroma y la medida del grosor de la íntima carotidea (GIMC) medida mediante ultrasonografía Doppler, definimos el daño vascular como la presencia/ausencia de placas de ateroma.

Resultados: Disponemos de muestras de 359 pacientes [edad media 55 (28-87), mujeres 72 %, 238 (66 %) sin fármacos biológicos y 121 (34 %) los reciben o los han recibido en su evolución] y 50 controles (edad media 43 [35-47] y 72 % mujeres). La frecuencia de los genotipos rs2431697 se presenta en la tabla I, sin que observáramos diferencias entre controles y pacientes. Sin embargo, observamos una mayor proporción de portadores del alelo T en los pacientes con biológicos (p = 0,05). Entre los pa-

Tabla I. Número de pacientes por genotipo y por grupo de tratamiento

			Pacientes AR		
rs2431697	Controles		Tratamiento-biológicos		p*
		Total	No	Sí	
CC, N (%)	13 (26)	71 (19,8)	54 (23)	17 (14)	0,05
CT-TT, N (%)	37 (74)	288 (80,2)	184 (77)	104 (86)	

*Valor de p calculado mediante Chi cuadrado entre los genotipos de los pacientes sin tratamiento con fármacos biológicos y los que si reciben este tratamiento.

cientes con biológicos, los complejos citH3/ADN fueron significativamente mayores en los pacientes TT (Fig. 1). Por último, con los datos preliminares de la evaluación del GIMC (128 pacientes) observamos que los valores tanto de cfDNA (Fig. 2A) como de citH3/ADN (Fig. 2B) fueron significativamente más elevados en los pacientes con daño vascular (59 frente a 34; p = 0,03; 57 frente a 34; p = 0,02, respectivamente). De forma interesante, los niveles de citH3/ADN más altos en el grupo de CIMC patológico, correspondieron a portadores del alelo T (Fig. 2B).

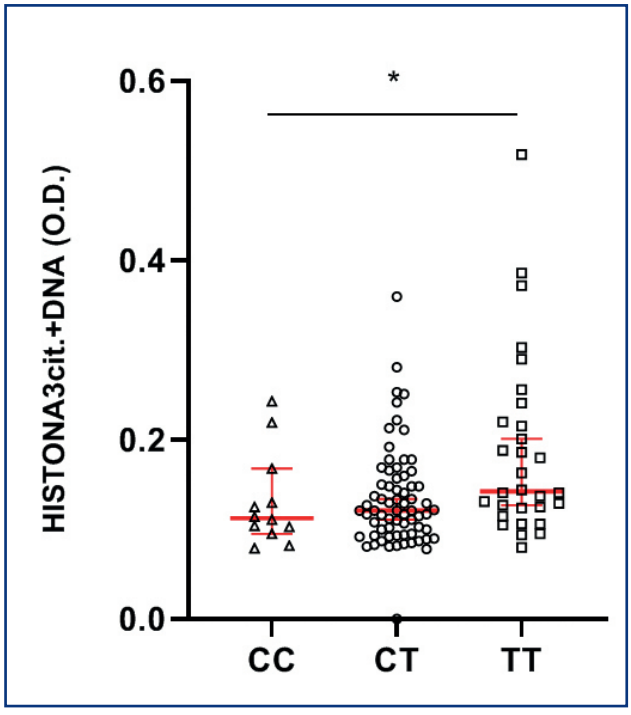


Figura 1.

Conclusiones: Estos resultados confirman que la NETosis tiene un papel relevante en la fisiopatología de la AR. Además, describimos que el genotipo rs2431697-T de miR-146a se asocia con el requerimiento de fármacos biológicos y con mayor grosor de la íntima en los portadores. Por tanto, los niveles de miR-146a podrían influir tanto en el curso clínico como en las comorbilidades trombóticas asociadas a la enfermedad.

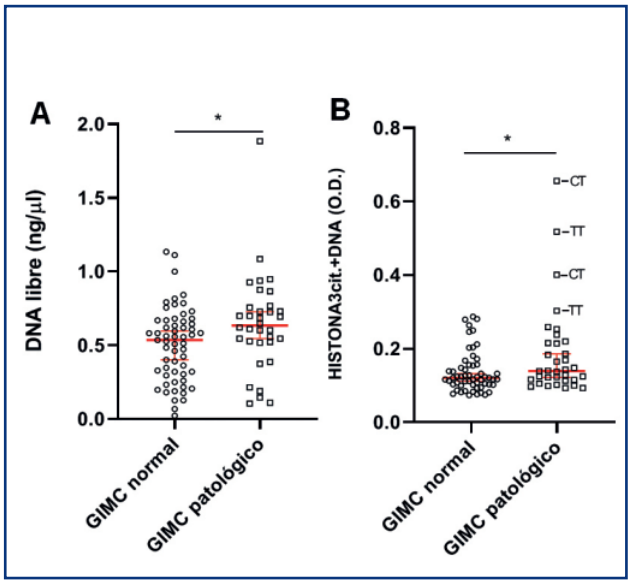


Figura 2.

CO-186 Enfermedad tromboembólica venosa en el paciente hematológico

Menéndez Cuevas M, Asenjo Correa S, Mora Casado A, Alfayate Lobo A, Cubillas García de la Torre D, Calo Pérez A, Gómez Álvarez Mig, Colás Lahuerta B, Gulino H, Estival Monteliu P, Escribano Serrat S, Íñigo Rodríguez B, Peña Cortijo A, Bolaños Calderón E, Medina Salazar SF, Pérez López C, Polo Zarzuela M, Mateo Morales M, González Fernández FA, Benavente Cuesta C

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) complica el curso de las enfermedades oncológicas, suponiendo un aumento significativo de la morbimortalidad. Las neoplasias hematológicas constituyen un subgrupo especial: a pesar de tener un riesgo aumentado de ETV, las recurrencias y complicaciones hemorrágicas dificultan su prevención y manejo. Su baja representación en los principales estudios y escalas de riesgo trombótico limitan su abordaje.

Objetivo: Aportar una visión epidemiológica de la trombosis en el paciente oncohematológico basada en la experiencia de nuestro centro.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en pacientes = 18 años con neoplasia hematológica y ETV confirmada por prueba de imagen. Las variables recogidas fueron características clínicas de la enfermedad de base y la ETV. Se analizaron la supervivencia global (SG) desde la ETV, mortalidad, incidencia de sangrado y recurrencia. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM®SPSS®Statistics. El análisis descriptivo de las variables continuas se presentó como media o mediana. Para contrastar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado en tablas de contingencia. El análisis de supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox. Todos los test se valoraron tomando como significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes con neoplasia hematológica y diagnóstico de ETV entre 2010 y 2020 (Tabla I), siendo los tumores más frecuentes los linfomas y el Mieloma múltiple (MM). El 69 % estaba en tratamiento activo; el 75 % recibía corticoides a dosis altas y un 63 % de los pacientes con MM, inmunomoduladores. Un 26 % se encontraba bajo tromboprofilaxis.

La mediana de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y la ETV fue de 5 meses (IC 95 % 0-26); la mayoría acontecieron en relación al diagnóstico y el tratamiento de inducción (Fig. 1). Un tercio de las trombosis fueron incidentales y un 42 % precisaron ingreso hospitalario por diferentes motivos. La mediana de SG desde la ETV fue de 45 meses (IC 95 %, 23-67) (Fig. 2A), con una mortalidad del 53 % durante el período del estudio.

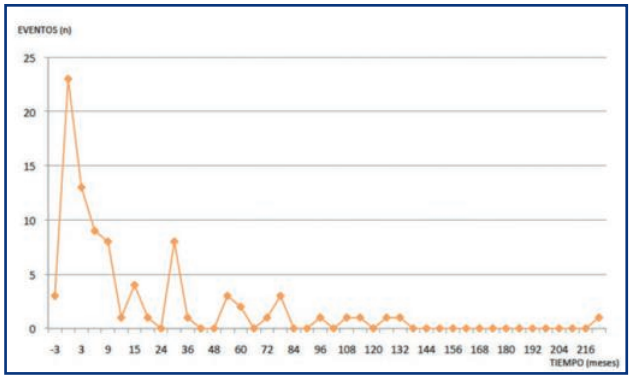


Figura 1. Patrón de aparición de la trombosis desde el diagnóstico de cáncer.

Tabla I. Características de los pacientes con diagnóstico de ETV

Sexo, mujer	n = 46 (52 %)
Edad (mediana, rango)	72 (20-92)
Tipo de neoplasia hematológica	
Mieloma múltiple	n = 24 (27 %)
LNH invasivo	n = 32 (36 %)
LNH indolente	n = 11 (12 %)
Enfermedad de Hodgkin	n = 7 (8 %)
Leucemia mieloblástica aguda	n = 5 (6 %)
Leucemia linfoblástica aguda	n = 1 (1 %)
Neoplasia mieloproliferativa JAK2+	n = 5 (6 %)
Neoplasia mieloproliferativa JAK2-	n = 2 (2 %)
Otros (sarcoma histiocítico, enfermedad de Waldënstrom)	n = 2 (2 %)
Tratamiento oncológico	
Corticoides a dosis altas	n = 58 (65 %)
Inmunomoduladores	n = 15 (17 %)
Antraciclinas	n = 26 (29 %)
Agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO)	n = 13 (15 %)
Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)	n = 11 (12 %)
Factores de riesgo de trombosis	
Comorbilidades	n = 55 (62 %)
Factores de riesgo cardiovascular	n = 60 (67 %)
Antecedentes de trombosis	n = 9 (10 %)
Portador de CVC	n = 15 (17 %)
Infección activa	n = 32 (36 %)
Movilidad reducida	n = 55 (62 %)
Escala Khorana ≥ 2 puntos	n = 28 (31 %)
Escala ThroLy (pacientes con linfoma) ≥ 4 puntos	n = 24 (47 %)
Escala Khorana (media de puntuación, IC 95 %)	1,1 (1-2)
Escala ThroLy (en pacientes con linfoma, media de puntuación, IC 95 %)	3,2 (2-4)
Tipo de ETV	
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	n = 38 (43 %)
Trombosis venosa profunda (TVP)	n = 33 (37 %)
TVP + TEP concomitante	n = 8 (9 %)
Trombosis de localización atípica	n = 6 (6 %)
Trombosis asociada a catéter venoso central	n = 4 (5 %)

Continúa en la página siguiente

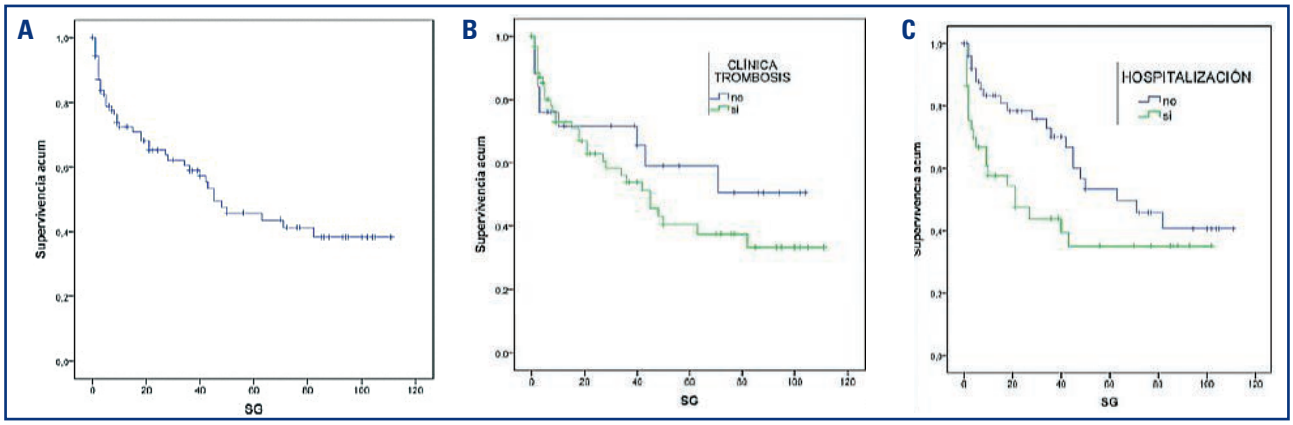


Figura 2. Gráficos Kaplan-Meier. A. Supervivencia global desde la ETV (SG). B. SG entre sintomátios el diagnóstico de laETV. C. SG entre pacientes que requirieron ingreso hospitalario y ambulantes.

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes con diagnóstico de ETV

Clínica ETV	
Asintomático (hallazgo incidental)	n = 25 (28 %)
Sintomático	n = 64 (72 %)
Manejo de la ETV	
Ambulatorio	n = 52 (58 %)
Ingreso hospitalario	n = 37 (42 %)
Estado de la enfermedad al diagnóstico de la ETV	
Al diagnóstico	n = 25 (28 %)
Tratamiento de inducción	n = 33 (36 %)
Remisión completa	n = 17 (19 %)
Recaída / refractariedad	n = 16 (17 %)
Meses desde el diagnóstico de cáncer hasta ETV (mediana, IC 95 %)	5 (0-26)
Anticoagulante para el tratamiento ETV	
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	n = 74 (83 %)
HBPM con paso precoz a antagonistas de la vitamina K (AVK)	n = 13 (15 %)
Anticoagulantes de acción directa (ACOD)	n = 2 (2 %)
Meses de tratamiento anticoagulante (mediana, IC 95 %)	6 (3-9)
Motivo fin de la anticoagulación	
Cumplimiento del tratamiento	n = 45 (51 %)
Episodio de sangrado clínicamente significativo	n = 1 (1 %)
Alto riesgo hemorrágico	n = 2 (2 %)
Exitus	n = 29 (33 %)
Permanece anticoagulado	n = 12 (13 %)
Pacientes con episodios hemorrágicos secundarios	n = 14 (16 %)
Pacientes con recurrencia de ETV	n = 11 (12 %)
Meses hasta recurrencia (mediana, IC 95 %)	33 (16-62)
Estado de la enfermedad en última revisión	
Tratamiento de inducción	n = 7 (8 %)
Respuesta completa	n = 48 (54 %)
Recaída / refractariedad	n = 34 (38 %)
Exitus	n = 42 (47 %)
Causa del fallecimiento	
Trombosis (evento y complicaciones del tratamiento anticoagulante)	n = 14 (33 %)
Causa mixta (trombosis y otras complicaciones: infección, etc.)	n = 7 (17 %)
Causa no relacionada con trombosis	n = 21 (50 %)
Mortalidad según el tipo de tumor	
Mieloma múltiple	11/24 (46 %)
Linfoma no Hodgkin agresivo	15/32 (47 %)
Linfoma no Hodgkin indolente	4/11 (36 %)
Enfermedad de Hodgkin	1/7 (14 %)
Leucemia Mieloide Aguda	5/5 (100 %)
Neoplasia mieloproliferativa JAK2+	3/5 (60 %)
Neoplasia mieloproliferativa JAK2-	1/2 (50 %)
Leucemia linfoblástica aguda	1/1 (100 %)
Sarcoma histiocítico	0/1 (0 %)
Enfermedad de Waldenström	1/1 (100 %)
Mediana supervivencia global desde ETV (meses) (mediana, IC 95 %)	45 (23-67)

Se relacionaron escalas de riesgo de trombosis con la mortalidad, encontrándose diferencia estadísticamente significativa para una puntuación de ThroLy = 4 (p = 0,004), no así con la de Khorana = 2. No se encontraron diferencias en cuanto a SG entre pacientes sintomáticos y asintomáticos al diagnóstico (54 frente a 64 meses) (Fig. 2B), pero sí entre los pacientes que requirieron hospitalización frente a los ambulantes (SG 44 frente a 66 meses; HR 1,8, IC 95 % 1-3,4) (Fig. 2C).

El 12 % de los pacientes presentaron recurrencia (mediana de 33 meses, IC 95 % 16-62) y una mortalidad asociada del 64 %; tres de ellos habían suspendido la anticoagulación precozmente por alto riesgo hemorrágico. Asimismo, 16 % de pacientes sufrieron un episodio hemorrágico posterior a la ETV, con una mortalidad del 65 %.

Conclusiones:

1. La ETV constituye una importante causa de morbimortalidad en el paciente oncohematológico, especialmente en caso de retrombosis o sangrado, por lo que su seguimiento ha de ser estrecho.
2. Debe considerarse la tromboprofilaxis, especialmente al diagnóstico y durante el tratamiento de inducción, valorando el riesgo hemorrágico y trombótico de forma longitudinal.
3. El manejo de la trombosis incidental debe ser el mismo que el de las sintomáticas, pues tienen un impacto similar.
4. La escala ThroLy podría predecir mortalidad en pacientes con linfoma.
5. Son necesarios estudios prospectivos de las diferentes neoplasias hematológicas para realizar abordajes más específicos, dada su heterogeneidad.

No existen conflictos de interés.

CO-187 Análisis histopatológico de marcadores hemostáticos en trombos de pacientes con ictus isquémico de gran vaso

Marta-Enguita J[1], Navarro-Oviedo M[1], Muñoz R[2], Olier J[3], Rodríguez JA[1], Mendioroz M[4], Páramo JA[5], Roncal C[1], Orbe J[1]

[1]Laboratorio de Aterotrombosis. CIMA. Universidad de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. IdisNA. Pamplona. Servicios de [2]Neurología y [3]Radiología. Complejo Hospitalario de Navarra. IdisNA. Pamplona. [4]Laboratorio de Neuroepigenética-Navarrabiomed. Complejo Hospitalario de Navarra. Universidad Pública de Navarra-UPNA. IdiSNA. Pamplona. [5]Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: El manejo clínico actual del ictus isquémico se basa en restaurar el flujo sanguíneo mediante el uso de activador de plasminógeno tisular (tPA) y/o tratamiento mecánico endovascular. La trombectomía mecánica ha permitido analizar componentes estructurales y celulares clásicos del trombo. Sin embargo, el análisis histológico de parámetros hemostáticos, como el inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI) y la metaloproteinasa de matriz (MMP-10), sigue siendo desconocido, y su presencia podría influir en la estabilidad del trombo y su respuesta a la terapia trombolítica mejorando la evolución de los pacientes.

Métodos: Se analizaron 45 trombos de 53 pacientes con ictus isquémico de gran vaso sometidos a trombectomía mecánica y se realizó un análisis histológico de diferentes parámetros hemostáticos (TAFI, MMP-10, factor von Willebrand [vWF]) y componentes celulares (leucocitos, plaquetas, neutrófilo elastasa [NE] y redes extracelulares de neutrófilos [NETs]). Además, investigamos la asociación de estos parámetros con los niveles plasmáticos de vWF, MMP-10 y el TAFI activo (TAFIa), así como con las variables clínicas recogidas.

Resultados: En este estudio hemos confirmado la presencia de MMP-10 y TAFI en todos los trombos obtenidos de pacientes con ictus isquémico de gran vaso. Ambas proteínas se localizan en las zonas de células inflamatorias, que se encuentran entre las áreas ricas en eritrocitos y las áreas ricas en plaquetas. El contenido de MMP-10 y TAFI en el trombo correlacionan significativamente ($r = 0,41$ $p < 0,01$), siendo el contenido de TAFI menor en los pacientes que murieron durante los 3 primeros meses tras el ictus (OR 0,59 [0,36-0,98], $p = 0,043$). Asimismo, demostramos que la MMP-10 del trombo, correlaciona inversamente con el contenido en vWF ($r = -0,30$, $p < 0,05$). Además, el vWF se asoció con la presencia de leucocitos ($r = 0,55$, $p < 0,001$), plaquetas ($r = 0,32$, $p < 0,05$), NE ($r = 0,43$, $p < 0,01$), NETs ($r = 0,62$, $p < 0,001$), así como con una mayor mortalidad a los 3 meses (OR 4,5 (1,2-17,1), $p = 0,029$). Por último, los niveles circulantes de TAFI activo se asociaron con las plaquetas en sangre y en el trombo, mientras que la MMP-10 circulante se relacionó con factores de riesgo cardiovascular y dependencia funcional a los 3 meses.

Conclusiones: El presente estudio sugiere que la composición y la distribución de diferentes componentes hemostáticos del trombo podrían tener impacto clínico y condicionar la respuesta a las terapias farmacológicas y mecánicas así como guiar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

CO-188 Validación externa del *score IMPEDE-VTE* para la predicción de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con mieloma múltiple en primera línea de tratamiento

Bravo-Pérez C[1], Fernández-Caballero M[2], Soler-Espejo E[1], García-Torralba E[1], Sorigue M[2], Jerez A[1], García-Malo MD[1], Vicente V[1], Roldán V[1], De Arriba F[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. [2]Laboratorio de Hematología. ICO-Badalona. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Josep Carreras Contra la Leucemia. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, Barcelona

Introducción: Los pacientes con mieloma multiple (MM) tienen riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El *score IMPEDE-VTE*, desarrollado por Sanfilippo, et al. (Am J Hematol 2018;94:1176), tiene valor predictivo de ETV en pacientes con MM en 1.ª línea de tratamiento. No obstante, es necesaria la validación externa del *score* en diferentes cohortes, lo cual puede permitir también identificar puntos de mejora.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 469 pacientes con MM, tratados en nuestro centro entre 1991 y 2020. El *score IMPEDE-VTE* se calculó en base a datos recogidos de la historia clínica. El riesgo de trombosis en 1.ª línea se analizó mediante regresión de Cox. El score fue analizado como variable continua, si bien con una finalidad gráfica se estratificó también como variable cualitativa ordinal, distinguiendo las siguientes categorías: riesgo bajo (= 3), intermedio (4-7) y alto (= 8).

Resultados: El *score IMPEDE-VTE* se calculó en 438 pacientes (Tabla I). Mediana de seguimiento 1.ª línea: 6,0 meses (RIQ: 4,1-9,0 meses). Se registraron 3,4 % de muertes en 1.ª línea (N=16). 23 pacientes desarrollaron ETV (5,3 %, IC 95 %, 3,4-7,8 %). En nuestra cohorte, el *score IMPEDE-VTE* mostró un valor predictivo similar a la serie original (*area under Receiver Operating Characteristic curve* [ROC]: 0,7, IC 95 %, 0,6-0,8). El análisis de Cox confirmó que el incremento de 1 punto del score resultó en un incremento de 1,3 del riesgo de trombosis (HR 1,30, IC 95 %, 1,13-1,53, $p < 0,001$). La incidencia de ETV se incrementó progresivamente entre las categorías de riesgo bajo (1,1 %, IC 95 %, 0,1-4,3 %), intermedio (5,8 %, IC 95 %, 2,8-10,4 %) y alto (11 %, IC 95 %, 5,6-18,8 %) (Fig. 1).

Para investigar el efecto del tipo de tromboprofilaxis, no contemplado por el *score,* el 35.6 % de los pacientes que recibió antitrombóticos con intención profiláctica se dividió en dos grupos: regímenes basados en aspirina (10,5 %) y en heparina (25,1 %). En el análisis multivariable, incluyendo el *score IMPEDE-VTE*, el tipo de tromboprofilaxis fue un factor pronóstico independiente para la predicción de ETV, favoreciendo el uso de regímenes basados en heparina (HR 0,15, IC 95 %, 0,05-0,47, $p = 0,001$). El modelo combinado mostró una capacidad de discriminación mayor que el *score IMPEDE VTE* de forma aislada (Akaike Information Criterion [AIC] de 99 y 235, respectivamente) (Fig. 2).

Tabla I. Características de los pacientes en base al *score IMPEDE-VTE* (n = 438)

		Puntos	n (%)
I	IMiD	4	116 (26,4 %)
M	*Mass index* ≥ 25 mg/m^2	1	342 (78,1 %)
P	*Pelvic fracture*	4	10 (2,3 %)
E	*Erythropoietin*	1	84 (19,2 %)
D	*Doxorubicin* *Dexamethasone* *≥ 160 mg/month* *< 160 mg/month*	3 4 2	117 (26,7 %) 50 (11,4 %) 232 (52,9 %)
E	*Ethnicity Asian/Pacific*	-3	0
V	*VTE history*	5	10 (2,3 %)
T	*Tunneled line/ CVC*	2	17 (3,8 %)
E	*Existing VTE prophylaxis* *Prophylactic intention (aspirin or heparin)* *Therapeutic intention (anticoagulation)*	 -3 -4	 156 (35,6 %) 29 (6,6 %)

IMiD: inmunomoduladores; VTE: enfermedad tromboembólica venosa; CVC: catéter venoso central.

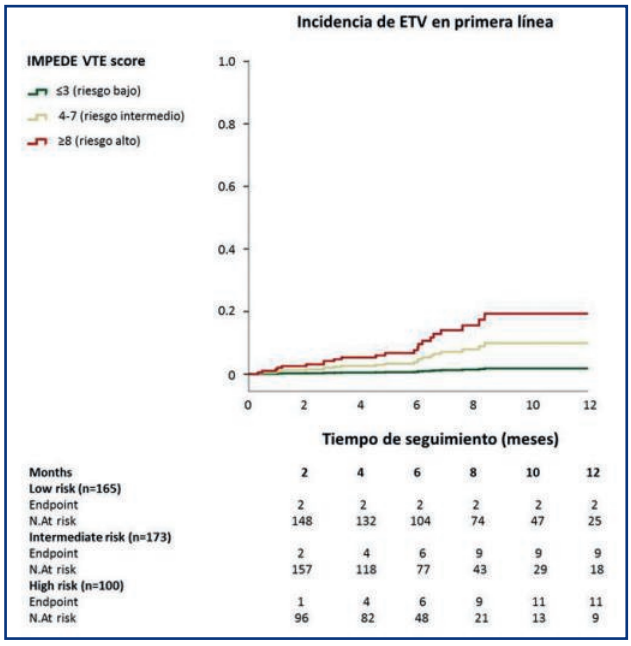


Figura 1. Incidencia de ETV en pacientes con MM en 1.ª línea de tratamiento de nuestra cohorte (n = 438).
ETV: enfermedad tromboembólica venosa; MM: mieloma múltiple.

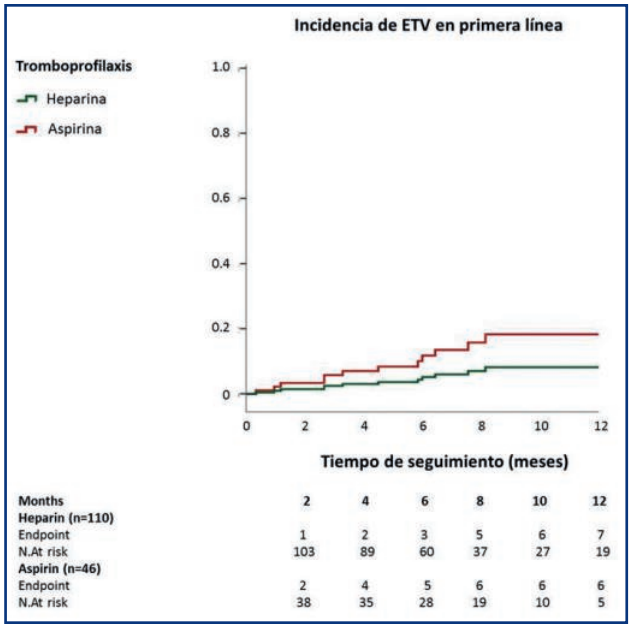


Figura 2. Incidencia de ETV en pacientes con MM en 1.ª línea de tratamiento de nuestra cohorte según el tipo de tromboprofilaxis (aspirina frente a heparina) (n = 156).
ETV: enfermedad tromboembólica venosa; MM: mieloma múltiple.

Conclusiones: Nuestro análisis contribuye en primer lugar a la validación externa del *score IMPEDE-VTE* para la predicción de ETV en pacientes con MM en 1.ª línea. Además, demuestra que este puede mejorarse fácilmente mediante el refinamiento de los datos clínicos. En concreto, en aquellos pacientes que reciben tromboprofilaxis, el tipo de régimen (aspirina frente a heparina) podría ser considerado para una evaluación más precisa del riesgo de ETV.

Conflictos de intereses: No existen conflictos de interés.

CO-189 Identificación de nuevos mecanismos de mutación asociados a la púrpura trombótica trombocitopénica congénita: resultados de la colección nacional del GEPTT

Liquori A[1], Moret A[2], Martínez Revuelta E[3], Moreno JA[4], Goterris R[5], Arbona C[5], Marín Sánchez A[6], Del Río J[7], Oliva A[8], Turpin M[9], Valerio Alonso ME[6], Argiles B[10], Romera M[11], Mingot ME[12], Ibáñez Company M[1,13], Such Taboada E[1,13], González Romero E[1], Boluda Navarro M[1], Morote Faubel M[1], Sanz Alonso MA[1,13], Sanz Santillana G[1,13], Zúñiga Cabrera A[1,2], Cervera Zamora J[1,2,13], Gómez Seguí I[1,13]

[1]Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [2]Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [3]Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [4]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. [5]Hospital Clínic Universitari de Valencia. Valencia. [6]Hospital General de Albacete. Albacete. [7]Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. [8]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. [9]Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. [10]Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [11]Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. [12]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [13]Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. CIBER de Oncología (CIBERONC). Valencia

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica congénita (PTTc) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *ADAMTS13* que codifica para una desintegrina y metaloproteinasa involucrada en el proceso de coagulación. En este estudio, desarrollado dentro del Grupo Cooperativo GEPTT, se ha llevado a cabo una caracterización inmunológica y molecular de las muestras biológicas de una colección centralizada en el Biobanco La Fe con el fin de mejorar el diagnóstico y el manejo clínico de estos pacientes.

Métodos: Se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de PTTc de diferentes hospitales españoles. Para el análisis genético, se implementó un panel de captura (*SureSelect*, *Agilent)* dirigido a la región genómica completa, incluyendo también las regiones no codificantes, del gen *ADAMTS13* (chr9: 136278459 - 136325025, *hg19*). Las librerías de DNA se prepararon automáticamente con el robot Bravo (*Agilent*) y se secuenciaron con la plataforma *MiSeq* (Illumina®). Se utilizó la herramienta SureCall (*Agilent*) para alinear las lecturas obtenidas al genoma de referencia (hg19) y llamar las variantes. El posible efecto patogénico de estas se estudió a nivel de proteína y de *splicing*, utilizando herramientas de análisis *in silico* y validación funcional *in vitro* mediante ensayos *minigene*. Se realizó un análisis para detectar variaciones en el número de copias (CNV) de DNA mediante la herramienta *DECoN y e*n 3 casos se realizó un cariotipo molecular utilizando un *array* de SNPs (*CytoScan HD, Affymetrix*) para detectar también regiones de pérdida de heterocigosidad (LOH).

Resultados: Se hallaron variantes potencialmente patogénicas en 10/13 casos (6 heterocigotos compuestos y 4 homocigotos). Excepto la variante p.R1060W que se identificó en dos pacientes, no se observaron regiones *ho tspot.* Los cambios de aminoácido de cisteína a tirosina (p.C508T, p.C977T, p.C1007T) y de arginina a triptófano (p.R1060W, p.R1219W) fueron los más frecuentes. Ocho de las 17 variantes identificadas (3 missense, 1 sinónima, 2 de *splicing*, 1 deleción, 1 duplicación) no se habían descrito previamente. Entre estas, los análisis *in silico* destacaron 2 variantes que podrían romper el sitio aceptor del exón 9 (c.988-2A>G) y 17 (c.1969-1G>A), respectivamente. Estudios con *minigene* confirmaron la creación de un nuevo sitio donador en el exón 29, como consecuencia de la variante sinónima p.G1423G. El análisis de variantes, permitió identificar una pequeña deleción (p.C1067Sfs*29) y duplicación (p.W28Lfs*110) que modifican la pauta de lectura de *ADAMTS13*. Además, en uno de los pacientes, el estudio de CNV permitió identificar una duplicación de los exones 12-16 que podría afectar al *folding* del transcrito, en lugar de a la pauta de lectura o los dominios de la proteína. En los casos homocigotos para todo el gen (n=3), se realizó un array molecular. Este permitió identificar una LOH común (5 Mb) en la región que incluye *ADAMTS13* (9q34.11q34.3), asociada, muy probablemente, a una consanguinidad desconocida. A pesar de tener un diagnóstico clínico definido, en 3 de los pacientes analizados no se identificaron variantes de interés a lo largo del gen, incluyendo las regiones no codificantes.

Conclusiones: En este estudio, a pesar del número limitado de pacientes analizados, destacamos nuevos mecanismos moleculares que podrían estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. La identificación de una mutación sinónima, una amplia región de homocigosidad y una duplicación multiexónica, permiten extender el perfil mutacional asociado a *ADAMTS13*.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tratamientos antitrombóticos

CO-190 Práctica clínica del uso de dosis reducidas de rivaroxabán y apixabán en prevención secundaria de trombosis venosa

Campoy Castaño D[1], Canals Pernas T[2], Flores Aparco K[3], Artaza Miñano G[3], Velásquez Escandón C[4], Martínez Serra L[2], Johansson Barrón E[3], Olivera Sumire P[1]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona. [3]Servicio de Hematología. Hospital General de Catalunya. Barcelona. [4]Servicio de Hematología. Fundació Sanitaria Hospital de Mollet. Barcelona

Introducción: Existe evidencia del riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (RRTV) después del período de anticoagulación (3-6 meses). El riesgo es más elevado en los eventos no provocados o aquellos con factor de riesgo permanente. El aumento del dímero D (DD) durante el tratamiento parece estar relacionado con el RRTV. El uso de rivaroxaban 10 mg/d y apixaban 2,5/12 h como terapia extendida (TE) después del período de anticoagulación estándar demostró ser una estrategia eficaz para prevenir recurrencias, sin aumentar sangrados (1,2).

Objetivos: Evaluar la efectividad y la seguridad de las dosis reducidas de rivaroxaban y apixaban como TE en pacientes con RRTV y comparar la evolución de los niveles de DD con una cohorte control en tratamiento anticoagulante a dosis estándar.

Métodos: Entre 2016 y 2020 se incluyeron pacientes con trombosis venosa (TV) que recibieron TE con rivaroxaban y apixaban a dosis reducidas. La reducción de dosis se realizó a criterio médico según nuestro algoritmo (Fig. 1). Los valores de DD se realizaron con el reactivo *HemosIl D–Dimer HS-500* teniendo como valor máximo 500 µg/L. Se comparó la evolución del DD con un grupo control de 235 pacientes con TV tratados en TE a dosis estándar de anticoagulación. Las determinaciones del DD se tomaron al diagnóstico (D1), al inicio de la TE (D2) y a los 3 meses posteriores a la TE (D3).

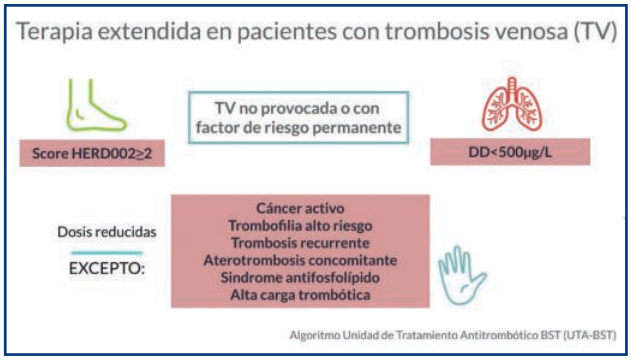


Figura 1.

Resultados: De un total de 116 pacientes (65,5 % mujeres), el 77,6 % (n = 90) recibió rivaroxabán 10 mg / 24 h y el 22,4 % apixabán 2,5 mg / 12 h como TE. El tiempo medio de duración de la terapia anticoagulante inicial fue de 12 ± 8,8 meses. El valor medio de DD previo al inicio de la TE fue de 388 µg/L. El 63,8 % (n = 74) presentaba una TV no provocada y el 17,2 % (20) era portador de una trombofilia congénita. El tiempo medio de seguimiento (desde el inicio de la TE hasta la última visita) fue de 6,9 ± 8,3 meses. No se presentaron recurrencias durante el seguimiento y se objetivó 1 evento hemorrágico mayor en un paciente con alto riesgo hemorrágico.

En cuanto al DD, observamos una disminución progresiva de éste desde el inicio de la TV hasta la última visita, con valores de D1, D2 y D3 (987 µg/L ± 324) (388 µg/L ± 134) (288 µg/L ± 98) respectivamente. Comparando la evolución de los valores del DD de nuestra cohorte vs el grupo control no encontramos diferencias significativas: D1 (85,6 % frente a 81 %, p = 0,22), D2 (10,2 % frente a 8,0 %, p = 0,14 y D3 (9,1 % frente a 9,5 %, p = 0,18).

Conclusiones: En nuestra cohorte, la estrategia de TE a dosis reducidas de rivaroxabán y apixabán es efectiva y segura. No encontramos diferencias significativas en los valores de seguimiento del DD comparado con la cohorte de anticoagulación a dosis estándar. Son necesarios más estudios que permitan seleccionar y homogeneizar los criterios de reducción de dosis en prevención secundaria.

Conflictos de interés: Honoraria for the participation in advisory board: Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo.

Consultancy/speaker fees: Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo.

Bibliografía

1. Agnelli G, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Eng J Med 2013;368:8.
2. Wetz JL, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Eng J Med 2017.

Coagulopatías congénitas

CO-191 Aplicación de la secuenciación de última generación en la detección de alteraciones moleculares tipo *copy number variations* en trastornos plaquetarios congénitos

Santos-Mínguez S[1], Miguel-García C[1], Montaño A[1], Ramírez V[1], Rodríguez-Iglesias A[1], Marín-Quilez A[1], González-Porras JR[2], González-García H[3], Huerta-Aragonés J[4], Blázquez-Goñi C[5], Rodríguez-Alén A[6], García-Díaz C[7], Urbaneja-Rodríguez E[8], Hortal Benito-Sendín A[9], Revilla N[10], Palma-Barqueros V[10], Rivera J[11], Hernández-Rivas JM[12], Bastida JM[13], Benito R[14]

[1]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Salamanca. [2]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [3]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. [4]Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid. [5]Servicio de Hematología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. [6]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. [7]Servicio de Hematología. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos. [8]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. [9]Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. [10]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CB15/00055-CIBERER. Murcia. [11]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CB15/00055-CIBERER. En representación del proyecto Caracterización Funcional y Molecular de Trastornos Plaquetarios Congénitos, Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la SETH. Murcia. [12]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [13]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. En representación del proyecto Caracterización Funcional y Molecular de Trastornos Plaquetarios Congénitos, Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la SETH. Salamanca. [14]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Salamanca

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo amplio de enfermedades raras, cuyo diagnóstico funcional y molecular ha sido tradicionalmente complejo. Con la aparición de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento (HTS), se ha incrementado el porcentaje de los pacientes que alcanzan un diagnóstico genético. Sin embargo, en un alto número de pacientes la patología molecular subyacente sigue siendo desconocida.

Las variaciones de número de copias (en adelante, CNV, *Copy Number Variations*) se definen como deleciones o amplificaciones de segmentos del genoma con un tamaño mínimo de entre 50bp y 1kb. Forman parte del grupo de mutaciones denominado variaciones estructurales (SV). Convencionalmente se utilizan cariotipo y FISH para analizar cambios numéricos/estructurales y CGH array (CGHa) o MLPA para CNV y grandes pérdidas/ganancias. Sin embargo, la HTS se está implementando en la detección de un amplio espectro de nuevas alteraciones.

Objetivo: Analizar la presencia de alteraciones estructurales CNVs utilizando un panel personalizado de HTS en pacientes con TPC.

Métodos: Se diseñó un panel personalizado mediante el software SureDesign para el análisis de las regiones codificantes de genes con relevancia en TPC, y que además permitiera detectar CNV. El tamaño del panel fue de 499,979 kbp y se emplearon 57070 sondas para la captura de las regiones diana. Analizamos el DNA de 75 pacientes con sospecha de TPC. Se llevó a cabo la secuenciación masiva con SureSelectQXT-Target-Enrichment (Agilent) en un NextSeq (Illumina). El análisis de los datos se realizó con un *pipeline* propio. Para la detección de CNVs y aneuploidías se usó el método de "Profundidad de lectura", Depth-Of-Coverage (DOC), que asume una correlación lineal entre la profundidad de lectura y el número de copias. Una profundidad menor de la esperada representa una pérdida o deleción, y una profundidad mayor representa una ganancia o amplificación.

Resultados: El fenotipo clínico y biológico de los pacientes incluidos se resume en la tabla I. Para el análisis de CNVs se obtuvo una media de $1{,}8 \times 10^6$ lecturas/muestra con unas coberturas medias mínimas de 300X que permitió detectar las pérdidas en genes como *GP1BB, TBX1, RUNX1, VWF* y *RBM8A*.

En concreto, se identificaron las deleciones *del22q* que incluye los genes *GP1BB y TBX1* en los pacientes 1 y 2, con sospecha de Di George, posteriormente validados por MLPA y CGHa, respectivamente. En el paciente 3 se identificó una *del21q* que contiene el gen *RUNX1* (cuyo cariotipo mostraba una monosomía del cromosoma 21). En el paciente 4, diagnosticado con Síndrome TAR (trombocitopenia y ausencia de radio) se identificó un SNP de baja frecuencia que afecta a la región 5´UTR del gen *RBM8A* (c.-21 G>A;rs139428292) y una *del1q* cuya validación por CGHa mostraba la microdeleción del 1q21.1. En el paciente 5 se identificó la pérdida homocigota de 3 exones (14-16) del gen *VWF*, compatible con su enfermedad de von Willebrand tipo 3 (Fig. 1).

Conclusiones: El uso de este panel personalizado de HTS nos ha permitido detectar tanto mutaciones germinales puntuales o de pequeño tamaño como CNV. El análisis de CNV es particularmente necesario y útil en el diagnóstico genético de pacientes con TPC sindrómicos y con alta sospecha, en los que no se detectan mutaciones convencionales.

ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, GRS 2061A/19, GRS 1647/A/17, IBSAL IBY17/00006, FMM AP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, Beca predoctoral JCYL, AECC, F.Séneca 19873/GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH.

No existe ningún conflicto de interés.

Tabla I. Características clínicas y biológicas de los pacientes con TPC en los que se han analizado CNV

Caso	Edad ISTH-BAT	Clínica sindrómica	Laboratorio	Sospecha clínica	CNV
1	14 años 0	Hipertelorismo, talla baja, dificultad aprendizaje, hipoacusia, otitis media crónica, dextrocardia, *situs solitus*	P = 79 x 10^3/mm^3 VPM = 12,8 fL Larga evolución Frotis: plaquetas grandes	Síndrome de Di George incompleto	Pérdida de GP1BB y TBX1, del22q
2	13 años 0	Talla baja, pie equino varo, válvula aortica bicúspide, retraso psicomotor y pabellones de implantación baja, hipertelorismo, diastema dentario, prognatismo y mal oclusión dentaria, hernia umbilical	P = 135 x 10^3/mm^3 VPM = 13,7 fL Frotis: plaquetas grandes	Síndrome de Di George	Pérdida de GP1BB y TBX1, del22q
3	1 año 2: Epistaxis Hematoma	Sordera neurosensorial bilateral, hipoplasia cuerpo calloso Malformaciones faciales y cardíacas	P = 35 x 10^3/mm^3 VPM = 8 fL Frotis: dismorfias	Trombocitopenia sindrómica	Pérdida de RUNX1 del21q
4	45 años 2: metrorragia	Válvula aórtica bicúspide e intolerancia a la leche de vaca, Agenesia radiocubital bilateral, displasia de cadera, otras malformaciones esqueléticas y faciales	P = 84 x 10^3/mm^3 VPM = 13,8 fL Frotis: plaquetas grandes	Trombocitopenia con ausencia de radio	Pérdida de RBM8A del1q y SNP en 5´UTR
5	5 años Consanguinidad 9	No	FVW:RCo y Ag ausentes	Enfermedad von Willebrand tipo 3	Pérdida homocigota de 3 exones 14-16 del VWF

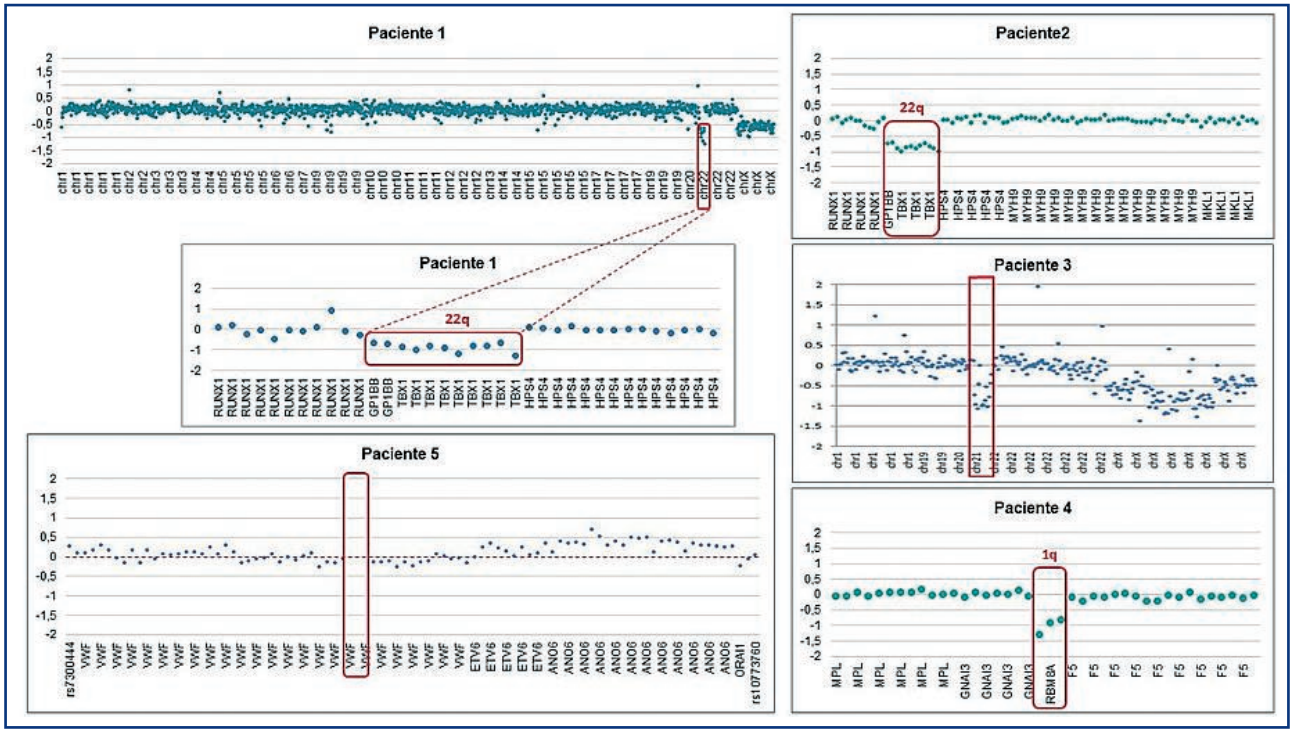


Figura 1. Representación del análisis por NGS de las CNVs identificadas en TPC: 1) *del22q* que incluye los genes GP1BB y TBX1 en los pacientes 1 y 2. En el paciente 3 se identificó una *del21q* que contiene el gen RUNX1. En el paciente 4, deleción *del 1q21.1.* En el paciente 5 se representa el cromosoma 12, enmarcada en rojo la pérdida homocigota de los 3 exones 14, 15 y 16 del gen *VWF.*

CO-192 Caracterización molecular de los trastornos raros de la coagulación. Estudio multicéntrico

Rey Búa B[1], Bermejo N[2], Calvo Villas JM[3], Martín-Salces M[4], Rodríguez Alén A[5], Dávila J[6], Pérez Sánchez M[7], Martín Antorán JM[8], García Díaz C[9], Benito R[10], Herrero S[11], Del Rey M[10], González T[10], Hernández-Rivas JM[12], González-Porras JR[12], Bastida JM[12]

[1]Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca. [2]Hospital de San Pedro de Alcántara. Cáceres. [3]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [4]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [5]Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. [6]Complejo Asistencial de Ávila. Ávila. [7]Hospital Virgen de la Concha. Zamora. [8]Hospital General Río Carrión. Palencia. [9]Hospital Universitario de Burgos. Burgos. [10]Cancer Research Center. CSIC. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). [11]Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. [12]Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca

Introducción: Los trastornos raros de la coagulación son una entidad heterogénea y poco prevalente. Entre ellos se encuentran el déficit de fibrinógeno y déficit de factores (F) de la coagulación como son el FII, FV, FVII, combinación del FV/FVIII, FX, FXI y FXIII. No es bien conocida la correlación entre el genotipo y el fenotipo, especialmente en el déficit del FVII (FVIID).

Objetivos: Identificar las variantes genéticas de estos déficits. Analizar la posible relación entre genotipo-fenotipo en el déficit de FVII.

Métodos: Se han incluido 132 pacientes en un estudio piloto multicéntrico prospectivo en centros españoles. Para la caracterización molecular se ha usado un panel de secuenciación de 23 genes y en el momento actual, se han secuenciado un total de 102 pacientes. La clínica hemorrágica se ha evaluado con el ISTH-BAT. El análisis estadístico se ha realizado con el software SPSS (v.25).

Resultados: La mediana de edad fue 30 años (rango, 4-85); el 54 % eran mujeres. El trastorno más frecuente fue el déficit de FVII (58 %) y de FXI (12 %) (Tabla I). Los déficits fueron clasificados en leves (73 %), moderados (5 %) y graves (11 %). La media del ISTH-BAT fue 3 (rango, 0-22). El síntoma de sangrado más frecuente fue sangrado mucocutáneo (21,7 %) seguido de sangrado oral (17 %) y epistaxis (14,6 %). La mayoría de las variantes patogénicas encontradas fueron *missense* (79 %). Se encontraron 32 mutaciones que no estaban descritas previamente. En la cohorte del déficit de FVII (n = 56), la mayoría fueron déficits leves (73 %). La mayoría de las variantes genéticas afectaban al dominio catalítico del FVII (84 %). En el análisis uni y multivariante no hemos encontrado correlación entre genotipo, fenotipo hemorrágico ni niveles del FVII (p valor > 0,05).

Conclusión: Hemos realizado un estudio piloto para caracterizar el fenotipo y el genotipo de los trastornos raros de la coagulación en España. Se han logrado encontrar 32 variantes patogénicas nuevas. Hasta la fecha no encontramos relación entre el fenotipo y el genotipo en el déficit de FVII.

Sin conflictos de interés.

Tabla I. Características de los pacientes

		n = 132
Edad (años), mediana (rango)		30 (4-85)
Sexo	Mujer, %	54 %
	Hombre, %	46 %
Grado del déficit	Leve, %	73 %
	Moderado, %	5 %
	Grave, %	11 %
	Sin datos, %	11 %
Trastorno de la coagulación	FII, % (n)	1 % (1)
	FV, % (n)	6 % (8)
	FVII, % (n)	58 % (76)
	FX, % (n)	7 % (9)
	FXI, % (n)	12 % (15)
	FXII, % (n)	2 % (3)
	FXIII, % (n)	1 % (1)
	FV + FVII, % (n)	1 % (1)
	FV + FVIII, % (n)	1 % (1)
	FV + FXI, % (n)	2 % (2)
	FVII + FXI, % (n)	2 % (2)
	Precalicreína, % (n)	2 % (2)
	Fibrinógeno	8 % (11)
Variantes patógenas	*Missense,* % (n)	79 % (81/102)
	Deleción, % (n)	9 % (9/102)
	Nonsense, % (n)	8 % (8/102)
	Otras, % (n)	4 % (4/102)

CO-193 Proyecto perfil clínico y molecular de la VWD en España (PCM-EVW-ES). Estado actual de la segunda fase de reclutamiento y presentación de los resultados iniciales

Borràs N[1], García-Martínez I[1], Corrales I[1], Pérez-Rodríguez A[2], Batlle F[3], López-Fernández MF[2], Fidalgo T[4], Batlle J[2], Vidal F[5]

[1]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona. (VHIR-UAB). Barcelona, España. [2]Servicio de Hematología. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. INIBIC. A Coruña, España. [3]Departamento de Investigación. Lapisoft Project S.L. A Coruña, España. [4]Serviço de Hematologia Clínica. Unidade de Trombose e Hemostase. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Coimbra, Portugal. [5]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid, España

Introducción: El proyecto Perfil Clínico y Molecular de la Enfermedad de von Willebrand (VWD) en España (PCM-EVW-ES) se inició en 2010 con el propósito de caracterizar genotípica y fenotípicamente pacientes diagnosticados con VWD. En la primera fase del proyecto se reclutaron 556 individuos y en 480 pacientes se confirmó la enfermedad. Motivado por el éxito alcanzado y el interés mostrado por los hematólogos de los hospitales participantes, en 2016 se aprobó la ampliación del registro en una segunda fase cuyo estado actual y resultados genéticos preliminares se presentan a continuación.

Métodos: Se han reclutado un total de 310 pacientes nuevos (237 familias) diagnosticados de VWD procedentes de 46 hospitales españoles. El estudio fenotípico y genético se realiza de forma centralizada y homogénea. En todos los pacientes se analizan los parámetros VWF:Ag, VWF:RCo, FVIII:C, VWF:CB y el patrón multimérico. El VWF (exones, regiones intrónicas flanqueantes y promotor) se estudia mediante un protocolo basado en la tecnología de microfluidos (Fluidigm) y secuenciación masiva (NGS; Illumina). Las variantes genéticas candidatas se identifican y anotan mediante los programas DNA Amplicon y VariantStudio (Illumina).

Resultados: Hasta la fecha, se ha realizado el estudio fenotípico centralizado de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII:C en 254 pacientes de los 310 reclutados (80,6 %). Los resultados preliminares indican que, en base al fenotipo hemostático, 116 (45,6 %) de los pacientes no cumplirían los criterios de inclusión establecidos en el PCM-EVW-ES. Asimismo, el estudio genético del VWF se ha realizado en 242 (78,1 %) pacientes (Tabla I). La metodología basada en NGS ha permitido obtener la información genética de todas las regiones de interés del VWF, excepto del exón 15, que ha sido analizado mediante secuenciación tradicional. En total, se han identificado 273 variantes (117 únicas) potencialmente responsables de la VWD en 184 pacientes. Es destacable que en 58 (24,4 %) pacientes no se han identificado variantes candidatas por el momento. De hecho, 46 de ellos tampoco cumplen criterios fenotípicos para la VWD, por lo que probablemente no presenten esta enfermedad y deban ser excluidos del registro. Considerando globalmente a los 480 pacientes finalmente incluidos en la primera fase del PCM-EVW-ES junto con los 310 reclutados en la segunda fase, actualmente, el registro incluye 790 pacientes (Tabla I). Además, recientemente Portugal ha aceptado la invitación del comité científico del PCM-EVW-ES a participar en el proyecto, iniciativa que dará lugar a la creación de un registro global de la VWD en la península (PCM-EVW-ES-PT) (Fig. 1) y que supondrá el aumento de la cohorte en más de 150 pacientes adicionales.

Conclusiones: El registro del PCM-EVW-ES se ha convertido en una de las cohortes más extensas de pacientes con VWD en todo el mundo. Disponer de una población tan bien caracterizada, tanto desde el punto de vista fenotípico como genotípico, nos permite disponer de una imagen dinámica de la epidemiologia molecular de la patología y de una herramienta muy valiosa para profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a la VWD.

Financiación: MINECO-FIS-ISCIII (PI12/01494, PI15/01643 y RD12/0042/0053). Baxter BioScience Grant (H13–000845) y Baxalta Healthcare Corporation, Grant Baxalta; Shire (H16-32544).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla I. Resumen del estado actual del reclutamiento y análisis de la primera y segunda fase del PCM-EVW-ES

	PCM-EVW-ES Fase I	PCM-EVW-ES Fase II	PCM-EVW-ES Fase I+II
Año de reclutamiento	2010-2013	2016-actualidad	2010-actualidad
Centros	38	42	46
Familias	284	237	501
Pacientes reclutados	556	310	866
Análisis fenotípico finalizado	556	254	810
Análisis genético finalizado	556	242	798
Pacientes excluidos	76	ND	ND
Pacientes incluidos	480	ND	ND
Mutaciones totales	675	273	948
Mutaciones únicas	197	117	255
Reclutamiento pendiente	0	~150	~150

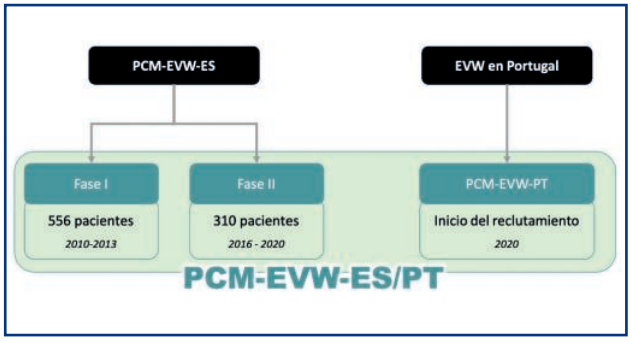


Figura 1. Composición del registro de la península Ibérica PCM-EVW-ES-PT.

CO-194 Hemorragia digestiva grave refractaria por angiodisplasia intestinal en un paciente con enfermedad de von Willebrand tipo 2A resuelta con pazopanib

Mateo J[1], Marzo C[2], Carrasco M[1], Gómez C[1], Vilalta N, Vicente E[2], Villanueva C[1]

[1]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: La hemorragia por angiodisplasia intestinal es una complicación potencialmente grave y a menudo de difícil control que se ha descrito asociada a la enfermedad de von

Willebrand (EvW) congénita o adquirida. Los multímeros de alto peso molecular de factor von Willebrand (FvW) podrían presentar efectos antiangiogénicos y su ausencia favorecería la angiogénesis en tubo digestivo y la aparición de angiodisplasias. Adicionalmente la propia coagulopatía incrementaría la frecuencia y gravedad de las hemorragias.

Presentamos un caso de un paciente afecto de EvW tipo 2a con hemorragia digestiva refractaria por angiodisplasias intestinales resistente a tratamiento sustitutivo y a tratamientos endoscópicos y endovasculares, resuelta con pazopanib. Pazopanib es un potente antiangiogénico inhibidor de tisorin-kinasa (ITK) con indicación en el tratamiento del carcinoma de célula renales y determinados sarcomas. Se escogió este fármaco por ser de administración oral, por su potente efecto antiangiogénico y buen perfil de seguridad comparado con otros fármacos de efectos similares.

Caso clínico: Varón de 60 años de edad, diagnosticado a los 35 años de edad de EvW 2a a raíz de hemorragia excesiva tras drenaje de un absceso retroauricular. No había presentado manifestaciones hemorrágicas relevantes hasta que en febrero de 2019 ingresó por anemia aguda (Hemoglobina (Hb) de 45 gr/L). De manera resumida, desde este momento hasta diciembre de 2019, presentó 6 ingresos de larga duración por hemorragia digestiva grave de origen en diversas localizaciones intestinales secundarias a angiodiplasias. Se realizaron 4 enteroscopias, 2 completas, con tratamiento endoscópicos de múltiples lesiones. Requirió en total trasfusión de 49 concentrados de hematíes y tratamiento sustitutivo con factor VIII plasmático con alto contenido de FvW durante todo este periodo. Los valores de Hb máximos fueron de 88 gr/L durante los 10 meses. Finalmente se intentó control mediante embolización arterial de la zona sospechosa de los sangrados recurrentes que no fue eficaz. Debido a la refractariedad de la situación y fracaso de los tratamientos endoscópicos, endovasculares y del tratamiento sustitutivo, se valoró la posibilidad de resección intestinal amplia de la zona sospechosa de ser el origen de los sangrados. Dado que esta opción podía no ser definitiva a corto o medio plazo, se optó por intentar tratamiento antiangiogénico con pazopanib 400 mg / 12 h VO.

A los 4 días del inicio del fármaco, la hemorragia cesó y no presentó recidivas. La Hb ascendió hasta normalizarse en 20 días. El tratamiento sustitutivo se pudo reducir paulatinamente hasta suspender en 6 semanas. No ha vuelto a presentar recidivas en 7 meses y la dosis de pazopanib se ha reducido con la intención de retirarlo en los próximos meses en función de la evolución.

Discusión y conclusiones: Los fármacos antiangiogénicos se han utilizado fundamentalmente en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, pero cada vez se utilizan más en malformaciones vasculares. Las angiodisplasias intestinales pueden aparecer en determinadas coagulopatías, en pacientes valvulares que reciben anticoagulantes o en otras entidades. Constituyen situaciones de manejo complejo y a menudo insatisfactorio por el alto índice de recurrencias y falta de tratamientos definitivos. En las angiodisplasias asociadas a EvW existen datos aislados publicados con talidomida, lenalidomida o bevacizumab. Los antiangiogénicos más específicos y con menos efectos colaterales como pazopanib abren una nueva posibilidad terapéutica estos pacientes.

CO-195 Identificación de nuevas variantes genéticas responsables de déficit de proteína S y de proteína C

Zúñiga A[1], Moret A[2], Ferrando F[2], Blanquer A[2], Cid A[2], Haya S[2], Bonanad S[2]

Unidades de [1]Genética y [2]Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: La deficiencia de proteína C y proteína S constituyen causas de trombofilias congénitas o adquiridas que predisponen a la aparición de trastornos tromboembólicos, pérdidas recurrentes de embarazos, trombosis venosas recurrentes, entre otros. Su diagnóstico es de gran importancia porque permite realizar profilaxis para evitar el riesgo de recurrencia e informa sobre la posibilidad de un estado de portador en cualquier otro miembro de la familia. Variantes patológicas en el gen *PROS1*, para el déficit de proteína S, y en el gen *PROC*, para el déficit de proteína C, son las responsables.

Métodos: En este estudio, se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de déficit de proteína C y/o de Proteína S en seguimiento en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Para el análisis genético, se implementó un panel de captura (*SureSelect*, *Agilent)* que incluía la región exónica completa, incluyendo también las regiones intrónicas adyacentes, de los genes *PROS1* y *PROC*, entre otros genes relacionados con coagulopatías hereditarias. Las librerías de DNA se prepararon automáticamente con el robot Bravo (*Agilent*) y se secuenciaron con la plataforma *MiSeq* (Illumina®). Se utilizó la herramienta Alissa (*Agilent*) para alinear las lecturas obtenidas al genoma de referencia (hg19) y llamar las variantes. El posible efecto patogénico de las variantes nuevas se estudió a nivel de proteína y de *splicing*, utilizando herramientas de análisis *in silico.* La clasificación de las variantes se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la ACMG. Todas las variantes detectadas fueron validadas mediante secuenciación directa.

Resultados: Se hallaron variantes potencialmente patogénicas en todos los casos (3 heterocigotos para variantes del gen *PROC* y 10 para *PROS1*). En el caso de una paciente con un déficit combinado de proteína C y S, solo se pudo detectar una variante en *PROS1*. La variante más frecuente de nuestra serie fue c.1597T>C (p.Ser533Pro) presente en cuatro casos y previamente descrita como asociada a déficit leve de proteína S, que concuerda con el fenotipo presente en nuestros pacientes. Se han detectado una total de 6 variantes nuevas, todas en el gen *PROS1* (4 missense y 2 de *splicing*), y asociadas a déficits leves o moderados de proteína S. En estos casos los pacientes fueron los casos índices de sus respectivas familias, donde se pudo comprobar en los estudios de portadores que cosegregaban con la enfermedad. Las tres variantes en el gen *PROC* habían sido previamente descritas y están toda asociadas a un déficit moderado de proteína C (Tabla I).

Conclusiones: En este estudio, a pesar del número limitado de pacientes analizados, destacamos la detección de nuevas variantes genéticas implicadas en los déficits de proteína S y C. Los pacientes estudiados han representado los casos índices de sus respectivas familias, lo que permitirá una vez concluidos los estudios de segregación tener identificados a los portadores

Tabla I.

	Sexo	Edad	PROTC (70-140 %)	PROS (65-140 %)	Gen	Ref Seq	Nucleótido	Residuo	Clasificación ACMG	
1	Mujer	37 años	93,2	56,8	PROS1	NM_001314077.1	c.1597T>C	p.Ser533Pro	Patológica	Descrita
2	Mujer	30 años	96,3	56,0	PROS1	NM_001314077.1	c.1597T>C	p.Ser533Pro	Patológica	Descrita
3	Mujer	44 años	95,4	47,2	PROS1	NM_001314077.1	c.442+5G>A		Probablemente patológica	Nueva
4	Mujer	16 años	50,9	97,6	PROC	NM_000312.3	c.389T>G	p.Phe130Cys	Patológica	Descrita
5	Hombre	14 años	42,1	108,6	PROC	NM_000312.3	c.1015G>A	p.Val339Met	Patológica	Descrita
6	Hombre	77 años	35,2	112,3	PROC	NM_000312.3	c.520>T	p.Gln174*	Patológica	Descrita
7	Mujer	20 años	124,4	60,9	PROS1	NM_001314077.1	c.1238G>A	p.Gly413Asp	Probablemente patológica	Nueva
8	Mujer	36 años	52,3	24,1	PROS1	NM_001314077.1	c.565+5G>A		Probablemente patológica	Nueva
9	Hombre	4 años	115,9	56,5	PROS1	NM_001314077.1	c.1597T>C	p.Ser533Pro	Patológica	Descrita
10	Mujer	35 años	130,2	62,2	PROS1	NM_001314077.1	c.1597T>C	p.Ser533Pro	Patológica	Descrita
11	Mujer	29 años	104,3	40,1	PROS1	NM_001314077.1	c.1084C>T	p.Arg362Trp	Probablemente patológica	Nueva
12	Mujer	41 años	97,8	38,9	PROS1	NM_001314077.1	c.1433T>C	p.Leu478Pro	Probablemente patológica	Nueva
13	Mujer	12 años	118,9	35,3	PROS1	NM_001314077.1	c.1966+1delG		Probablemente patológica	Nueva

para realizar el correspondiente seguimiento clínico y tratamiento profiláctico. Las técnicas de NGS permiten analizar de una manera global un gran número de genes e identificar de una manera rápida la causa genética de la enfermedad, lo que beneficia al paciente y a sus familiares.

Conflicto de interés: los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés, no tienen vinculación con la industria farmacéutica y los datos no han sido previamente publicados o presentados en otro congreso.

CO-196 Correlación clínico-biológica en hemofilia B atendiendo al genotipo

Santiago M[1], Navarro I[1], Zúñiga A[1], Moret A[2], Haya S[1], Cid AR[1], Bosch P[1], Ortí MBC[1], García R[1], Megías JE[1], Moscardó T[1], Blanquer A[1], Ferrando F[1], Gómez-Cambronero L[1], Sanz G[1], Bonanad S[1]

[1]Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [2]Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

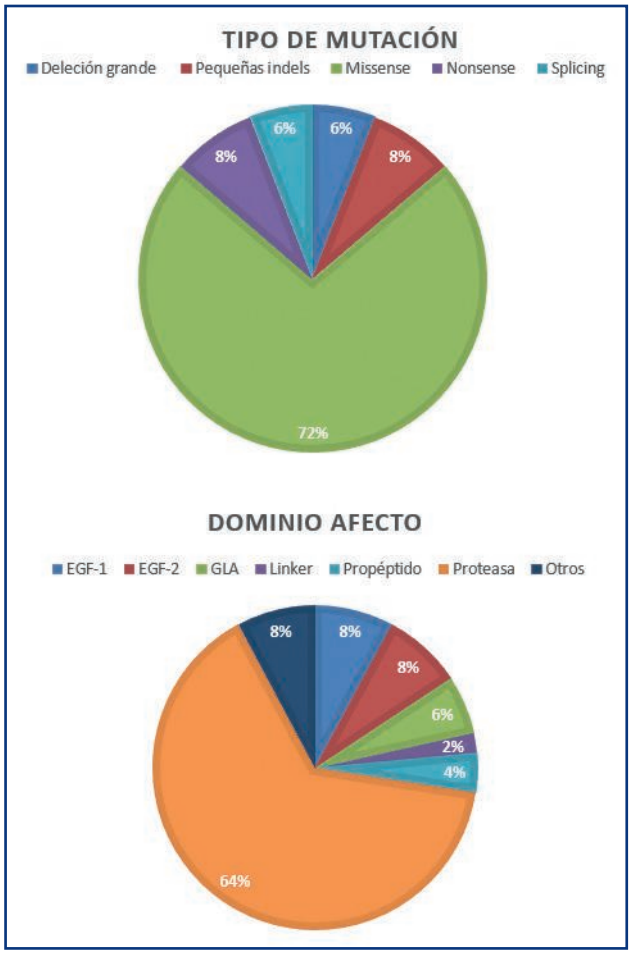
Introducción: La presencia de mutaciones en el gen del factor IX (FIX) provoca un déficit o alteración defectuosa del FIX de la coagulación. Esto condiciona una mayor tendencia a la diátesis hemorrágica, conocida como Hemofilia B (HB). La caracterización molecular de la HB es esencial para confirmar el diagnóstico, estimar la correlación entre genotipo y fenotipo, y permitir un asesoramiento genético. En el presente estudio, caracterizamos las mutaciones causales de HB en 51 familias (58 individuos) y analizamos la asociación de estas mutaciones con el fenotipo clínico.

Métodos: Para la secuenciación de nueva generación (NGS) se empleó la tecnología Illumina (NextSeq 500) y un panel de genes custom de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies. El análisis de confirmación se realizó mediante la secuenciación de Sanger. Todos los niveles de FIX se valoraron con la técnica coagulante en un tiempo.

Resultados: 25 familias presentaron fenotipo grave, 9 moderado y 17 leve. Se identificaron 42 eventos moleculares, siendo las mutaciones *missense* las más frecuentes (72 %). Estas aparecieron en HB leve, moderada y grave. Las deleciones e inserciones se relacionaron con fenotipo grave y las mutaciones *nonsense* y del *splicing* con HB moderada-grave. La mayoría de las mutaciones (76 %) se localizaron en el dominio catalítico del FIX. Cinco alteraciones se repitieron en > 1 familia, estando la mutación puntual *c.1025C>7 (p.Thr342Met)* presente en 6 familias no relacionadas. Once de las 42 alteraciones descritas no habían sido publicadas previamente.

En las 21 familias con FIX antigénico disponible, las alteraciones del FIX se dividieron en 3 categorías: 9 presentaban déficit cuantitativo, 6 cualitativo y 6 combinado. Las cuantitativas fueron

nonsense (2) y *missense* (7). El fenotipo de las familias fue leve (7), moderado (1), grave (1). Las cualitativas fueron *missense* y el fenotipo leve (3), moderado (3). Los déficits combinados fueron *missense* (5) y *splicing* (1) y el fenotipo leve (1), moderado (3), grave (2) (Figs. 1 y 2).



Figuras 1 y 2.

De los 42 pacientes con datos clínicos disponibles, 23 (55 %) presentaban complicaciones hemorrágicas frecuentes (6 fenotipo grave, 8 moderado, 9 leve). En ellos, todos los dominios de la proteína estaban representados, siendo el más frecuente (65 %) el dominio catalítico. Se detectaron 17 mutaciones *missense*, 3 deleción/inserción, 1 *splicing* y 2 *nonsense*. No se observó relación con el tipo de déficit de FIX (Tabla I). Los pacientes con menor sangrado presentaron mutaciones *missense,* excepto 1 *nonsense* y 1 *splicing*. Cinco (22 %) de las familias con fenotipo hemorrágico presentaban la mutación puntual *p.Thr342Met* (Tabla II).

Conclusión: Las mutaciones puntuales son las más frecuentes, siendo las de tipo *missense* y las del dominio catalítico las más representadas. Estas mutaciones aparecen en HB leve, moderada y grave, a diferencia del resto de mutaciones, que se encuentran en pacientes con fenotipo moderado y grave. Las mutaciones *missense* producen cualquier tipo de déficit de FIX. Las *nonsense* y del *splicing* se asocian a déficit cuantitativo y combinado. El déficit cuantitativo se asocia con fenotipo de menor gravedad y el combinado con mayor gravedad. Una de las mutaciones *mis-*

Tabla I. Déficit de FIX: cuantitativo, cualitativo y combinado

Familia HB	Gravedad	FIX: Co (%)	FIX: Ag (%)	Defecto FIX	Tipo de mutación
FAM 3	Leve-moderada	6	8	Cuantitativo	Missense
FAM 15*	Grave	17	13	Cuantitativo	Nonsense
FAM 26	Leve	20	16	Cuantitativo	Missense
FAM 27	Leve	6,3	3	Cuantitativo	Missense
FAM 32	Leve	8	8	Cuantitativo	Missense
FAM 35	Leve	5,5	7	Cuantitativo	Missense
FAM 37	Leve	15	9	Cuantitativo	Missense
FAM 38	Moderada / Grave	3,3	3,12	Cuantitativo	Nonsense
FAM 42	Leve	10	12,2	Cuantitativo	Missense
FAM 9	Moderada / grave	1,8	107	Cualitativo	Missense
FAM 9	Moderada / grave	1,2	72	Cualitativo	Missense
FAM 9	Moderada	1,4	80	Cualitativo	Missense
FAM 10	Leve	50	73	Cualitativo	Missense
FAM 14	Leve	17	141	Cualitativo	Missense
FAM 14	Leve	7,2	81	Cualitativo	Missense
FAM 28	Leve	44	80	Cualitativo	Missense
FAM 40	Moderada / grave	1	52	Cualitativo	Missense
FAM 41	Moderada	1,8	86	Cualitativo	Missense
FAM 11	Moderada / grave	1,5	8,6	Combinado	Splicing
FAM 22	Leve / moderada	5	14	Combinado	Missense
FAM 22	Moderada / grave	2	8	Combinado	Missense
FAM 25	Moderada	4,75	9	Combinado	Missense
FAM 29	Leve / moderada	5,9	9,4	Combinado	Missense
FAM 33	Grave	0,84	11	Combinado	Missense
FAM 47	Grave	< 0,5	5,03	Combinado	Missense

Tabla II. Mayor fenotipo hemorrágico

Familia HB	Gravedad	Déficit FIX	Dominio de la proteína	Tipo de mutación
FAM 3	Leve / Moderada	Cuantitativo	Proteasa	Missense
FAM 10	Leve	Cualitativo	Proteasa	Missense
FAM 14	Leve	Cualitativo	Proteasa	Missense
FAM 22	Leve / Moderada	Combinado	Proteasa	Missense
FAM 26	Leve	Cuantitativo	Proteasa	Missense
FAM 31	Leve	ND	Proteasa	Missense
FAM 32	Leve	Cuantitativo	Proteasa	Missense
FAM 35	Leve	Cuantitativo	Proteasa	Missense
FAM 42	Leve	Cuantitativo	EGF-1	Missense
FAM 9	Moderada / Grave	Cualitativo	Proteasa	Missense
FAM 9	Moderada / Grave	Cualitativo	Proteasa	Missense
FAM 11	Moderada / Grave	Combinado	Linker	Splicing
FAM 20	Moderada / Grave	Combinado	Propéptido	Missense
FAM 22	Moderada / Grave	Combinado	Proteasa	Missense
FAM 36	Moderada / Grave	ND	Proteasa	Missense
FAM 38	Moderada / Grave	Cuantitativo	GLA	Nonsense
FAM 40	Moderada / Grave	Cualitativo	EGF-2	Missense
FAM 1	Grave	ND	Proteasa	Pequeña indel
FAM 2	Grave	ND	EGF-1	Missense
FAM 4	Grave	ND	Proteasa	Nonsense
FAM 34	Grave	ND		Deleción grande
FAM 47	Grave	Combinado	Proteasa	Missense
FAM 53	Grave	ND		Pequeña indel

sense es recurrente y se asocia con mayor sangrado, al igual que las deleciones e inserciones. El análisis de nuestra serie confirma la heterogeneidad genética de las mutaciones en el gen del FIX y la dificultad para predecir el fenotipo a partir de los datos genotípicos.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CO-197 Análisis retrospectivo de la utilización, efectividad y calidad de vida en pacientes con hemofilia B en España tratadas en profilaxis con FIX recombinante fusionado a albúmina (rIX-FP)

Álvarez-Román MT[1], López MF[2], Martínez MF[3], Aznar-Salatti J[4], Riera-Sans L[4], Rodrigues JF[5], Jiménez-Yuste V[1]

[1]Hospital Universitario La Paz. Madrid, España. [2]Hospital Teresa Herrera. A Coruña, España. [3]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. [4]CSL Behring. Barcelona, España. [5]CSL Behring. Lisboa, Portugal

Introducción: rIX-FP (Idelvion®) es un factor IX de coagulación humano recombinante (rFIX) genéticamente fusionado con albúmina humana recombinante. En el programa de ensayos clínicos PROLONG-9FP, rIX-FP mostró un perfil farmacocinético mejorado en comparación con los productos FIX estándar, lo que permitió un intervalo de dosificación prolongado y un excelente control del sangrado en pacientes con hemofilia B (HB). Este estudio analizó la utilización del factor, la efectividad y la calidad de vida en pacientes con HB tratados con rIX-FP en España.

Métodos: Este estudio multicéntrico, epidemiológico, observacional recolectó datos de vida real en pacientes con HB tratados con rIX-FP durante 2 años en centros de España. Los pacientes con HB grave a moderadamente grave (actividad FIX =2 %), que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado fueron incluidos en este estudio. Los datos de calidad de vida (QoL) se obtuvieron utilizando el cuestionario EQ-5D-5L.

Resultados: Se obtuvieron datos de seis pacientes tratados con rIX-FP durante 2 años en tres hospitales españoles. La edad media de estos pacientes fue de 31,3 años (rango: 12-62) y todos los pacientes estaban recibiendo profilaxis. De estos pacientes, dos fueron tratados con rIX-FP una vez cada 15 días con un consumo medio de factor de 9750 UI / mes, uno cada 14 días con 8000 UI / mes, uno cada 10 días con un consumo de 10.500 UI / mes. Un paciente pediátrico fue tratado con profilaxis rIX-FP dos veces por semana debido a una sinovitis grave previa en el tobillo izquierdo; esto se resolvió tras el cambio a rIX-FP. Mientras recibía este régimen frecuente, su consumo medio de factor fue de 12.000 UI / mes. El paciente restante se trató primero cada 21 días con rIX-FP, pero luego se cambió a un régimen de 14 días debido a un episodio de hemorragia traumática con un consumo de factor mensual de 10000 UI / mes.

En los dos años del estudio, la mediana de la tasa anualizada de sangrados (ABR) fue de 0,50 (rango: 0,00-2,50) y la mediana de la ABR espontánea fue de 0,25 (rango: 0,00-1,00). Los pacientes informaron una calidad de vida muy buena, con una puntuación media de la percepción del estado de salud según la escala VAS de 92; cinco pacientes informaron puntuaciones de 90 o más.

Conclusión: En esta pequeña serie de casos retrospectivos no controlados, hemos mostrado que rIX-FP permitió que los pacientes con HB en España recibieran tratamiento hasta cada 14 días con excelente efectividad y muy buena calidad de vida. Otros estudios con un mayor número de pacientes permitirán comparar las mejoras observadas con rIX-FP con respecto a la terapia estándar.

Conflicto de intereses: Álvarez-Román MT. Beca/Soporte a la investigación de: CSL Behring, Bayer, Takeda, Roche, Novo Nordisk, SOBI, Amgen y Novo Nordisk. López MF. Beca/Soporte a la investigación de: Baxalta, Consultora de: Baxalta, Bayer y SOBI. Martínez MF. Sin conflictos que declarar. Aznar-Salatti J. Empleado de: CSL Behring. Riera-Sans L. Empleado de: CSL Behring. Rodrigues JF: Empleado de: CSL Behring. Jiménez-Yuste V. Beca/Soporte a la investigación de: Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Bayer, CSL Behring, Grifols, Octapharma y Roche, Consultor de: Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Bayer, CSL Behring, Grifols, Octapharma y Roche.

Hematología/COVID-19

CO-198 Trampas extracelulares de neutrófilos y factor Von Willebrand como biomarcadores de trombosis y gravedad en COVID-19

Fernández-Pérez MP[1], Águila S[1], De los Reyes-García AM[1], Reguilón-Gallego L[1], Miñano A[1], De la Morena ME[1], Corral J[1], De la Morena B[1], Bravo C[1], Teruel-Montoya R[1], Vicente V[1], Bernal E[2], Herranz MT[3], Gómez-Verdú JM[3], González-Conejero R[1], Martínez C, Lozano ML[1]

[1]Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Servicio de Hematología y Oncología Clínica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. [2]Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. [3]Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La COVID-19 afecta a millones de personas en todo el mundo con una presentación clínica muy variable, desde la ausencia de sintomatología, trombosis, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), e incluso la muerte.

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) son liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular ante determinados estímulos proinflamatorios con la finalidad de inmovilizar a los patógenos. Sin embargo, su liberación descontrolada puede causar trombosis.

Por otro lado, se ha descrito que el factor von Willebrand (FVW) participa en procesos inflamatorios y es un marcador de activación endotelial.

En este trabajo estudiamos la relación entre estos factores y la gravedad de la COVID-19, con especial atención a su efecto protrombótico.

Métodos: Los niveles de DNA libre circulante (cfDNA) se cuantificaron mediante SYTOX Green, los niveles de DNA-Histona H3 citrulinada (H3cit/DNA) y los niveles de FVW fueron medidos mediante ELISA en plasma de controles sanos (n = 50) y de pacientes COVID-19 (n = 153) con PCR positiva para SARS-CoV-2.

Resultados: En los pacientes la mediana de edad fue de 60 (23-94) años, 45 % fueron mujeres. En cuanto a las complicaciones, el 23,6 % ingresó en UCI, el 28,4 % sufrió SDRA, el 2 % trombosis arterial y/o venosa, y el 4,3 % de los pacientes falleció. Los niveles de cfDNA, NET y FVW en pacientes en los 3 días desde el ingreso fueron superiores a los encontrados en controles sanos ($p < 0,0001$). CfDNA, NET y FVW se correlacionaron con los reactantes de fase aguda [proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH)] y con la ratio neutrófilo-linfocito.

El cfDNA se correlacionó además con los niveles de dímero D. Los niveles de cfDNA ($p < 0,001$), NET ($p < 0,001$) y FVW ($p < 0.0001$) fueron superiores en los pacientes que precisaron ingreso en UCI y en aquellos que sufrieron SDRA (cfDNA y NET, $p < 0,01$; FVW, $p < 0,001$). Los niveles de cfDNA y NET fueron superiores en los pacientes que sufrieron trombosis ($p < 0,05$). En el caso de FVW el incremento no fue significativo, pero si lo fue con la gravedad de acuerdo con la escala Curb65 mayor o igual a 2 ($p < 0,01$). Tanto el cfDNA, las NET, como el FVW fueron buenos predictores de ingreso en UCI, de SDRA, y de trombosis (Tabla I).

Tabla I. Valor predictor de eventos (área bajo la curva: AUC) en pacientes COVID-19 de los marcadores protrombóticos

Marcadores	Eventos		
	UCI	SDRA	Trombosis
citH3/DNA	0,670*	0,641*	0,776*
cfDNA	0.722**	0,676**	0,752*
FVW	0.772**	0,684**	0,638*

*p < 0,05; **p < 0,01.

Conclusiones: Los pacientes COVID-19 en el momento de la hospitalización mostraron niveles elevados de cfDNA, de NET y FVW que se correlacionaron con reactantes de fase aguda. Además, se relacionaron con la gravedad de la COVID-19, definida como ingreso en UCI y/o SDRA y/o Curb65 en la evolución del paciente, lo que indicaría su papel patogénico en la gravedad clínica.

Por último, nuestros resultados muestran que los niveles de FVW tienen la mejor capacidad de predicción para el ingreso en UCI y el SDRA. De forma interesante, los niveles de NET tienen capacidad de predicción de eventos trombóticos.

Financiación: PI17/0051, PFIS18/0045, CD18/00044 (ISCI-II & FEDER), 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-199 Trombofilia hereditaria y COVID-19

De la Morena-Barrio ME[1], Bravo-Pérez C[1], De la Morena-Barrio B[1], Cifuentes R[1], Padilla J[1], Miñano A[1], Orlando C[2], Herrero S[3], Marcellini S[4], Revilla R[1], Bernal E[5], Gómez-Verdú JM[6], Herranz MT[6], Vicente V[1], Corral J[1], Lozano ML[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBERER. Murcia, España. [2]Vrije Universiteit Brussel (VUB).

Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel). Department of Haematology. Bruselas, Bélgica. [3]Servicio de Hematología. Hospital de Guadalajara. Guadalajara, España. [4]Servicio de Hematología. Hospital de Segovia. Segovia, España. [5]Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia, España. [6]Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia, España

Introducción: La trombosis es una complicación frecuente en pacientes con COVID-19, especialmente en los casos más graves con datos de coagulopatía. Sin embargo, ni los mecanismos subyacentes ni los factores implicados están bien definidos.

En nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que haya evaluado el papel de la trombofilia congénita como factor de riesgo trombótico o pronóstico en esta enfermedad.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue conocer el impacto de la trombofilia hereditaria en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Métodos: Análisis de dos cohortes: I) Pacientes consecutivos con diagnóstico de COVID-19 que necesitaron ingreso hospitalario, en los que se secuenció el exoma completo (n = 86); II) Pacientes con diagnostico conocido de deficiencia congénita de antitrombina (n = 235) en los que se realizó una búsqueda exhaustiva de casos infectados por coronavirus.

La positividad para SARS-CoV-2 se estableció por qRT-PCR. Se recogieron datos analíticos y clínicos, incluyendo los eventos trombóticos confirmados radiológicamente (eco Doppler y angio-TAC).

Resultados: En la cohorte I la secuenciación del exoma identificó 9 variantes potencialmente trombofílicas atendiendo a modelos predictivos y descripciones previas, todas en heterocigosis, que afectan a los principales anticoagulantes (proteína C/S y antitrombina).

También identificó 2 portadores heterocigotos de FV Leiden, uno doble heterocigoto con una variante en *SERPINC1*. Dos pacientes con deficiencia de PS (uno de ellos además con anticuerpos antifosfolípido), presentaban historia previa de trombosis (Tabla I).

En la cohorte II, los tres casos con deficiencia congénita de antitrombina en los que se confirmó infección por SARS-CoV-2 habían presentado trombosis previas (Tabla I).

En cuanto a la evolución de los 12 pacientes con trombofilia congénita, 5 precisaron ingreso en UCI, aunque solo uno (portador de *PROC* c.400+5G>T que provoca una deficiencia grave de proteína C: 30 %) con datos clínicos de gravedad y analíticos de coagulopatía asociada a COVID-19, presentó complicación trombótica (tromboembolismo pulmonar) a pesar de profilaxis con heparina.

Tampoco los dos casos con trombofilia combinada presentaron complicaciones vasculares durante el ingreso o en los 60 días tras el alta. Solamente tres casos no recibieron profilaxis antitrombótica, y ninguno desarrolló trombosis, si bien eran casos con alteraciones moderadas o leves de *SERPINC1* (Tabla I).

Los casos con trombofilia congénita mostraron una tendencia a revestir mayor gravedad clínica y analítica, incluyendo el desarrollo de coagulopatía asociada a COVID-19, que los pacientes COVID-19 sin trombofilia, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla II).

Los niveles de dímero-D y la generación de trombina fueron similares en pacientes con y sin trombofilia (Tabla II).

Conclusiones. Presentamos el primer estudio que aporta información del comportamiento de la COVID-19 en pacientes portadores de una trombofilia hereditaria.

Los datos obtenidos en 12 pacientes avalan el uso de tromboprofilaxis en estos pacientes, pero no muestran un aumento llamativo de eventos tromboembólicos en estados de trombofilia hereditaria.

Este es un rasgo adicional a tener en cuenta a los que vienen acumulándose para explicar que la generación del estado de hipercoagulabilidad sigue un mecanismo distinto al de la coagulopatía inducida por sepsis o al de la coagulación intravascular diseminada.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla I. Características demográficas y clínico-biológicas de los pacientes con trombofilia hereditaria

ID[α]	Gen/ trombofilia	Mutación	HGMD®	Edad	Sexo	Tromb previa (edad)	CURB65[β]	SDRA	UCI	DDmax (mg/L)	CID ISTH-	Terapia antitrombótica durante COVID-19	ETV COVID-19 (día)[δ]	*Exitus*
C1	SERPINC1	Deleción completa	Nueva	26	M	ETV (22 a)	Portadora asintomática (PCR CoV-SARS-2)					HBPM Terap (ACO previa)	No	No
C2	SERPINC1	c.391 C>T:p.L131F	CM930050	52	H	ACV (50 a)	2	No	No	1,13	1	No** (ACO previa)	No	No
C3	SERPINC1	c.439A>G:p.T147A	Nueva	66	M	ETV (35 a)	3	Sí	Sí	19,90	2	HBPM Terap (ACO previa)	No	No
E1	SERPINC1	c.1246G>T:p.A416S	CM910058	67	H	No	0	Sí	No	1,77	1	HBPM Prof	No	No
E2	SERPINC1	c.872G>A:p.R291H	Nueva	24	M	No	0	No	No	0,69	0	No	No	No
	F5	c.1601G>A:p.R534Q	rs6025											
E3	SERPINC1	c.439A>G:p.T147A	Nueva	35	M	No	0	No	No	1,37	1	No	No	No
E4	PROC	c.118C>T:p.R40C	CM941178	72	H	No	2	Sí	Sí	5,34	4	HBPM Prof Alto Riesgo	No	No
E5	PROC	c.400+5G>T	CS910458	46	M	No	0	Sí	Sí	8,25	2	HBPM Prof (2d), seguido de Terap	TEP (d2)	No
E6	PROS1	c.1595C>T:p.T532I	Nueva	38	M	ACV (33 a)	0	No	No	1,11	1	HBPM Prof	No	No
E7	PROS1	c.1501T>C:p.S501P	CM951058	62	H	No	0	Si	Si	0,66	2	HBPM Prof (5d), seguido de Prof Alto Riesgo	No	Sí
E8	PROS1 aPL	c.122G>T:p.R41L	CM163572	56	H	ACV (40 a)	2	Si	Si	5,50	5	HBPM Terap (ACO previa)	No	No
E9	F5	c.1601G>A:p.R534Q	rs6025	67	H	No	0	No	No	0,67	1	HBPM Prof	No	No

[α]Ccohorte DE pacientes con deficiencia congénita de antitrombina. E: exoma de pacientes COVID-19; [β]"Score" CURB65 al ingreso del paciente; [γ]"Score" de coagulopatía intravascular diseminada de la International Society on Thrombosis and Haemostasis; [δ]Desarrollo de ETV durante el ingreso por COVID-19. Entre paréntesis se especifica el día del ingreso en el que se produjo el evento trombótico; **El paciente rechazó antitrombóticos durante todo su ingreso hospitalario; ACO: anticoagulación oral; ACV: accidente cerebrovascular isquémico; DDmax: pico de dímero D; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; H: hombre; M: mujer; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HBPM Prof: HBPM dosis profiláctica; HBPM Terap: HBPM dosis terapéutica; TEP: tromboembolismo pulmonar; Tromb: trombosis; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HGMD: Human Gene Mutation Database; aPL: anticuerpos antifosfolípido.

Tabla II. Correlación clínico-biológica entre pacientes COVID-19 con o sin trombofilia

Pacientes COVID-19 con o sín trombofilia	*Exitus*		CURB65 ≥ 2 [β]		UCI		CID-ISTH ≥ 2		SDRA		DD Media ± DS (mg/L)	ETP Media ± DS (nM/min)	Edad Media ± DS (años)
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No			
Sí (n = 12)	1 (8,3%)	11	4 (33%)	8	5 (41,6%)	7	5 (41,6%)	7	4 (33,3%)	8	2,9 ± 2,9	1238 ± 123	47,2 ± 17,8
No (n = 77)	4 (5,2%)	73	13 (16,9%)	64	19 (24,7%)	58	25 (32,5%)	52	22 (28,6%)	55	3,4 ± 9,8	1388 ± 333	53,2 ± 12,3
p	0,496		0,178		0,217		0,531		0,736		0,186	0,183	0,147

ETP: área de generación de trombina; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

CO-200 COVID-19 y trombosis: estudio de cohortes de 298 pacientes en el área de Alcalá de Henares (Madrid)

Castilla García L, Aspa Cilleruelo JM, Gutiérrez Jomarrón I, López Rubio M, Argüello Marina M, Flores Ballester E, Sánchez Prieto I, Valenciano Martínez S, Martínez Vázquez C, Callejas Charavía M, Flores Ballester E, Villafuerte Gutiérrez P, Conde Royo D, Martín Guerrero Y, Gil Fernández JJ, García Suárez J

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan mayor riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE). Es fundamental determinar la posible relación entre el evento trombótico, los antecedentes personales y el curso de la enfermedad para administrar un tratamiento antitrombótico precoz y personalizado.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo de 298 pacientes diagnosticados de SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital Príncipe de Asturias en marzo-2020. Mediana de seguimiento: 3 meses. Se analizan en pacientes con y sin trombosis los datos demográficos, las comorbilidades, las variables de laboratorio y su relación con la trombosis; así como la incidencia y factores predictores de ETE. Se ha realizado un modelo multivariante predictivo de ETE y un estudio bivariante comparando la incidencia de evento trombótico y sangrado entre los pacientes que recibieron heparinas a dosis profilácticas e intermedias. El estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital, no existiendo conflicto de intereses.

Resultados: De los 298 pacientes con comorbilidades asociadas (Tabla I), han presentado ETE 57 pacientes (19,1 %). Se observa una mayor incidencia de trombosis en los pacientes más graves: ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Interna con criterios de gravedad. Los pacientes que desarrollan trombosis ingresan con una menor saturación basal de oxígeno, desarrollan con más frecuencia un síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) y tienen una estancia hospitalaria más prolongada. En los pacientes trombosados se registra una mayor leucocitosis neutrofílica y trombocitosis, acompañada de mayor anemización y linfopenia; presentan cifras mayores de INR y D-dímero con fibrinógeno bajo y tienen niveles elevados de reactantes de fase aguda y alteración del perfil hepático. La ETE se relaciona con una mayor morbilidad, pero no aumenta significativamente la mortalidad

Tabla I. Datos demográficos, comorbilidades y parámetros de laboratorio (n = 298 [%])

	Trombosis n = 57 (19,12 %)	No trombosis n = 241 (80,87 %)	$	p
Origen				< 0,001
Hematología	2 (3,4 %)	27 (10,9 %)		
Medicina Interna	7 (11,9 %)	103 (41,7 %)		
Medicina Interna alto riesgo[1]	22 (37,3 %)	41 (16,6 %)		
Unidad de Cuidados Intensivos	28 (47,5 %)	76 (30,8 %)		
Sexo				0,174
Hombre	41 (69,5 %)	148 (59,9 %)	1,41 (0,85-2,33)	
Mujer	18 (30,5 %)	99 (40,1 %)	1	
Edad (años)	62 (55 to 72)	68 (56 to 76)	-3,55 (-7,56-0,46)	0,063
Comorbilidades				
Tabaco	21 (35,6 %)	64 (25,9 %)	1,43 (0,89-2,30)	0,136
Alcohol	2 (3,4 %)	15 (6,1 %)	0,60 (0,16-2,24)	0,542
Hipertensión arterial	26 (44,1 %)	128 (51,8 %)	0,78 (0,49-1,24)	0,285
Hipercolesterolemia	20 (33,9 %)	104 (42,1 %)	0,75 (0,46-1,23)	0,249
Diabetes *melitus* tipo 2	10 (16,9 %)	63 (25,5 %)	0,65 (0,35-1,22)	0,166
Insuficiencia cardíaca	1 (1,7 %)	18 (7,3 %)	0,26 (0,04-1,77)	0,139
Arritmia	4 (6,8 %)	33 (13,4 %)	0,53 (0,20-1,37)	0,164
Cardiopatía estructural	10 (16,9 %)	35 (14,2 %)	1,18 (0,65-2,16)	0,588
Enfermedad pulmonar obstructiva	6 (10,2 %)	18 (7,3 %)	1,33 (0,64-2,77)	0,428
Asma	4 (6,8 %)	18 (7,3 %)	0,94 (0,38-2,35)	1,000
Enfermedad hepática	3 (5,1 %)	14 (5,7 %)	0,91 (0,32-2,61)	1,000
Enfermedad renal crónica	3 (5,1 %)	18 (7,3 %)	0,73 (0,25-2,13)	0,775

Continúa en la página siguiente

Tabla I V (Cont.). Datos demográficos, comorbilidades y parámetros de laboratorio (n = 298 [%])

	Trombosis n = 57 (19,12 %)	No trombosis n = 241 (80,87 %)	$	p
Otras variables				
Estancia hospitalaria (días)	23 (15-36)	10 (6-20)	14 (6-22)	< 0,001
$SatO_2$	89 (80-93)	92 (87-95)	-3,4 (-6,3-0,5)	0,001
Exitus	11 (18,6 %)	72 (29,1 %)	0,62 (0,34-1,13)	0,103
Evento hemorrágico	5 (8,5 %)	9 (3,6 %)	1,93 (0,92-4,06)	0,156
SDRA[2]	**25 (42,4 %)**	**48 (19,5 %)**	**2,34 (1,50-3,64)**	**< 0,001**
Variables analíticas				
Leucocitos max,[3] (x10^9/L)	22,6 (12,4-29,7)	10,9 (6,9-17,4)	9,5 (5,8-13,2)	< 0,001
Neutrófilos abs, max, (x 10^9/L)	20,3 (10,7-27,4)	8,9 (4,9-15,2)	10,3 (6,7 -13,3)	< 0,001
Linfocitos min,[4] (x 10^9/L)	4,10 (3,1-6,4)	5,3 (3,6-7,4)	-4,80 (-1,41-4,5)	0,008
Hemoglobina mín (g/dL)	10,0 (7,6-12,1)	11,2 (9,3-12,9)	-1,1 (-1,7- 0,4)	0,004
Plaquetas max, (x 10^9/l)	452 (314-545)	359 (260 -470)	648 (154 -1142)	0,002
INR max,	1,33 (1,17-1,53)	1,19 (1,10-1,35)	0,05 (-0,17-0,28)	< 0,001
Fibrinógeno min, (mg/dL)	271 (150-393)	430 (284-578)	-148 (-205-92)	< 0,001
Dímero-D max, (mg/L)	12,3 (4,8-26,8)	2,9 (1,3-8,8)	29,6 (5,5-53,7)	< 0,001
GOT max, (U/L)	79 (60-138)	57 (35-99)	136 (-16-289)	< 0,001
GPT max, (U/L)	145 (81-239)	75 (33 -150)	281 (-33-595)	< 0,001
LDH max, (U/L)	593 (453-902)	432 (329-608)	364 (138-590)	< 0,001
Proteína C reactiva max, (mg/L)	207 (155-307)	171 (98- 258)	44 (11-77)	0,003
Ferritina max, (ng/ml)	1635 (1267-2135)	1129 (524 -1623)	2951 (-714-6616)	< 0,001
Procalcitonina (ng/ml)	0,41 (0,20-0,90)	0,26 (0,10-0,62)	1,27 (-3,30-5,84)	0,010

*Datos muestran la mediana (Rango intercuartílico, RIQ). $Los datos son la diferencia de medias (IC 95 %).
[1]Grupo seleccionado de pacientes con alto riesgo trombótico (PCR > 150 mg/DL, DD > 1,5 ng/mL, ferritina > 1000. ng/mL, CID *score* > 5, ETEV conocida. Estudio de trombofilia positivo o cáncer activo).
[2]Síndrome de ***distress*** respiratorio agudo.
[3]Max: valor analítico máximo registrado durante el ingreso.
[4]Min: valor analítico mínimo registrado durante el ingreso.

en nuestra población. Los eventos trombóticos, en su mayoría han sido venosos, distales y de pequeño vaso: tromboembolismos pulmonares (TEP) segmentarios-subsegmentarios (71 %) y trombosis venosas profundas de miembros inferiores distales (17,54 %). Se han registrado 3 eventos arteriales en pacientes ingresados en la UCI diagnosticándose en todos los casos un síndrome antifosfolípido. Llama la atención que los dos pacientes hematológicos trombosados desarrollaron un TEP bilateral masivo. Con respecto al tratamiento en ambos grupos ha sido similar con lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. La administración de anticoagulantes profilácticos no produjo eventos hemorrágicos significativos. En la comparación entre los eventos trombóticos ocurridos en los pacientes que recibieron dosis de heparina profilácticas, comparado con los que recibieron dosis intermedias, no se ha podido demostrar una disminución estadísticamente significativa de incidencia de ETE en el grupo de dosis intermedias (p = 0,065).Se han analizado aquellas variables que suponen potenciales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica (edad, factores de riesgo cardiovascular, arritmias, insuficiencia cardiaca, cardiopatía estructural, ictus, enfermedad oncohematológica, SDRA y necesidad de tratamiento con corticoides). El modelo multivariante predictivo final se muestra en la tabla II, siendo significativo, y explicando el 15,8 % del desarrollo de enfermedad tromboembólica.

Tabla II. Modelo multivariante de enfermedad tromboembólica en la neumonía por SARS-CoV-2

	Odds Ratio (IC 95%)	Valor p
SDRA*	2,29 (1,20-4,36)	0,012
Corticoides sistémicos	3,73 (1,81-7,69)	< 0,001

*Síndrome de *distress* respiratorio agudo.

Conclusión: El riesgo observado de ETE en la COVID-19 es elevado, en particular en los pacientes más graves. Determinados parámetros analíticos pueden alertar sobre el posible desarrollo de un evento trombótico. El desarrollo de SDRA y la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos, explican o predicen el desarrollo de ETE en la infección por SARS-CoV-2.

CO-201 Relación entre el grupo sanguíneo y el pronóstico en pacientes con COVID-19

Pena E[1], Marín-Oto M[2], Carmona-Torre F[3], Alcaide AB[2], Manubens A[1], Sogbe ME[4], Di Frisco I[5], Páramo JA[1]

Servicios de [1]Hematología y [2]Neumología, [3]Área de Enfermedades Infecciosas, [4]Medicina Interna y [5]Servicio de Neumología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Desde la declaración del estado de pandemia COVID-19 por parte de la OMS, la identificación de factores pronósticos en estos pacientes se ha convertido en un desafío crítico. La susceptibilidad a ciertas infecciones virales está relacionada con el grupo sanguíneo ABO.

En esta línea, un estudio en pacientes con COVID-19 descubrió una asociación entre el grupo sanguíneo y la infección. El grupo sanguíneo A se asoció con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.

En este trabajo, hemos estudiado la asociación entre el grupo sanguíneo y la mortalidad, la trombosis y los niveles de dímero D (DD) en pacientes COVID 19 estratificados según la gravedad.

Métodos: Analizamos 183 pacientes con una edad media de 60 años y con PCR SARS-CoV-2 positiva que fueron atendidos en las dos sedes (Madrid y Pamplona) de la Clínica Universidad de Navarra durante el primer semestre del año 2020.

Establecimos 3 subgrupos según la gravedad de la enfermedad: pacientes que precisaron ingreso en UCI (n = 25), pacientes hospitalizados sin necesidad de ventilación mecánica invasiva y no sépticos (n = 108) y pacientes ambulatorios (n = 50), y analizamos de forma retrospectiva la mortalidad, el grupo sanguíneo, los niveles de dímero D (DD) y el porcentaje de eventos trombóticos en cada subgrupo. El análisis estadístico se realizó mediante el test exacto de Fisher y de Kruskal-Wallis.

Resultados: La distribución de los grupos sanguíneos fue A (49,2 %), O (44,3 %), B (4,4 %) y AB (2,1 %). Globalmente observamos una mayor mortalidad y mayor número de eventos en pacientes de grupo no O (84,2 %, p = 0,013) respecto a los de grupo O (15,8 %, p = 0,013), sobre todo a expensas de pacientes de grupo A (78,9 %, p = 0,031). Aunque todos los eventos trombóticos registrados se produjeron en pacientes de grupo A (2/183), no se observó una asociación significativa (p = 0,562). La mortalidad global fue del 9,8 % (18/183) de la cual el 83,3 % (p = 0,013) fue registrada en pacientes de grupos no O frente al 16,7 % (p = 0,013) en pacientes de grupo O. La mayoría de la mortalidad fue registrada en pacientes de grupo A (77,8 %, p = 0,048) (Fig. 1). Los valores más elevados de DD dentro de la evolución de los pacientes se asociaron a cualquier evento (p < 0,01), hospitalización e ingreso en UCI (p < 0,001) independientemente del grupo sanguíneo.

Conclusiones: El grupo sanguíneo ABO tiene un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes COVID-19. Los valores más elevados de DD dentro de la evolución de los pacientes se asocian a un mayor riesgo de hospitalización y de ingreso en UCI, y se confirman como factor pronóstico adverso no asociado al grupo ABO.

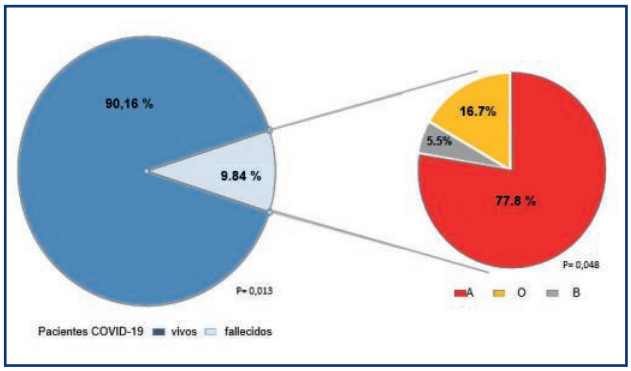


Figura 1. Mortalidad en pacientes COVID-19 en relación al grupo sanguíneo.

CO-202 Capacidad trombótica de la infección por COVID-19. Estudio observacional en el Hospital Universitario La Paz (hospital terciario de la Comunidad de Madrid)

Trelles Martínez RO, Gutiérrez Alvariño MM, Álvarez Román MT, Rivas Pollmar I, Butta N, Blanco Bañares MJ, Escobar Arroz JC, García Barcenilla S, Ramírez López A, De la Cruz Benito B, Larazo del Campo P, Quintana M, Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La trombosis es una complicación grave de la infección por SARS-CoV-2. Con el fin de prevenir su aparición, se realizaron protocolos multidisciplinares, basados en la bibliografía científica, recomendando la profilaxis antitrombótica en estos pacientes. Sin embargo, pese a esta actitud, continuaron produciéndose eventos trombóticos en un número importante de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Considerando estos datos, nos preguntamos si la dosis profiláctica estaba siendo insuficiente para detener el alto poder trombogénico de la COVID-19 y si la función anti-Xa de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría haberse visto afectada por el SARS-CoV-2. Para responder a estas preguntas, realizamos el presente estudio.

Método: Estudio ambispectivo observacional de 50 pacientes hospitalizados en UCI e infectados por SARS-CoV-2, anticoagulados profilácticamente a dosis escaladas (profiláctica, intermedia o terapéutica, según nuestro protocolo representado en la figura 1). Recogimos los niveles de anti factor-Xa, la mortalidad, los eventos trombóticos y hemorrágicos durante un periodo de al menos 30 días de seguimiento y un máximo de 65.

Resultados: Se observaron eventos trombóticos en el 46 % de los pacientes (n = 23), de los cuales 56,6 % (n = 13) habían recibido HBPM a dosis profilácticas, 34,7 % (n = 8) a dosis intermedias y 8,7 % (n = 2) a dosis terapéuticas.

Las tasas de mortalidad no mostraron diferencias entre los pacientes que habían sufrido un evento trombótico y los que no. Los niveles analizados de anti-factor-Xa se encontraron dentro del rango objetivo (de acuerdo con las pautas de dosificación) hasta en el 80 % de los pacientes estudiados (Figs. 2 y 3) (Tabla I).

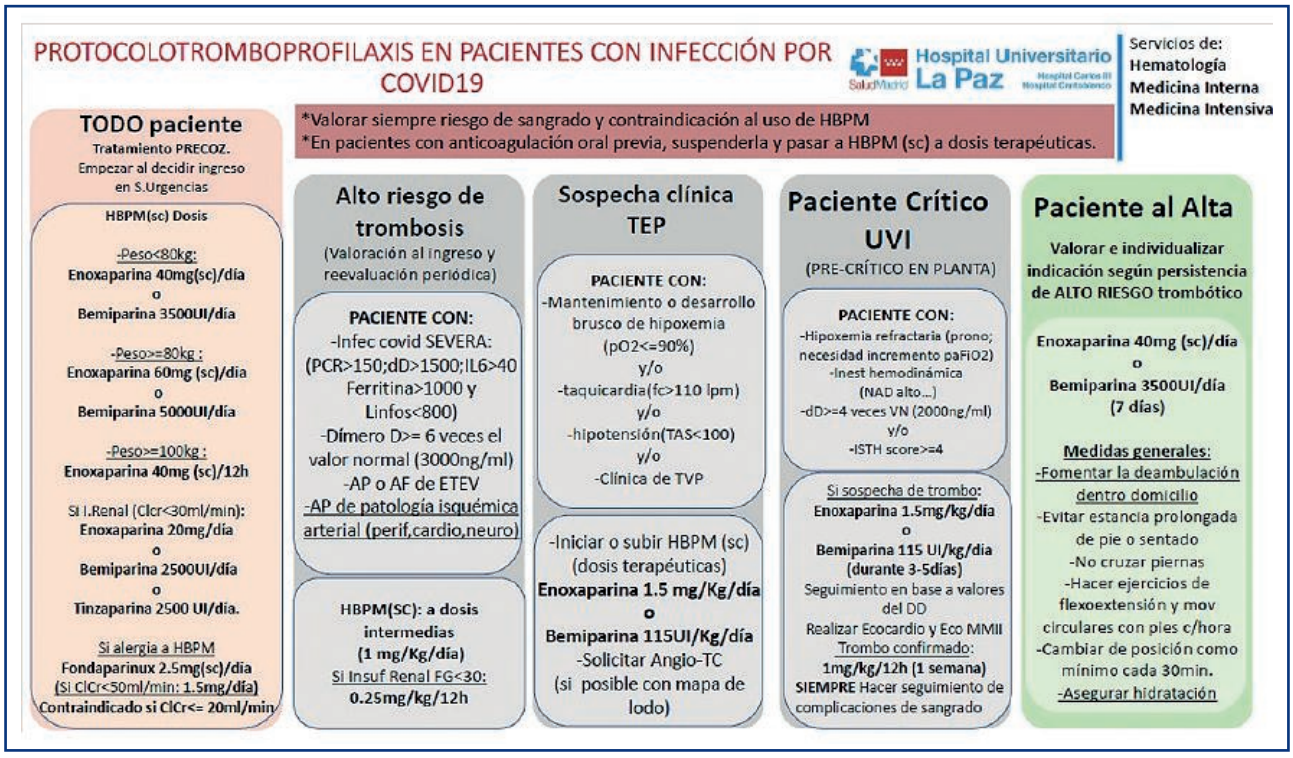


Figura 1.

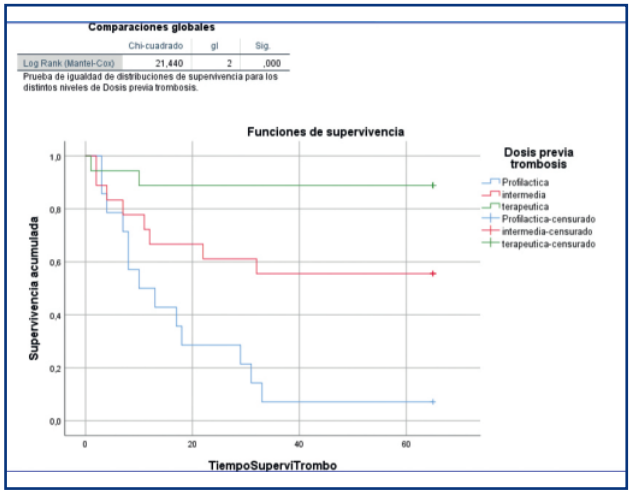


Figura 2.

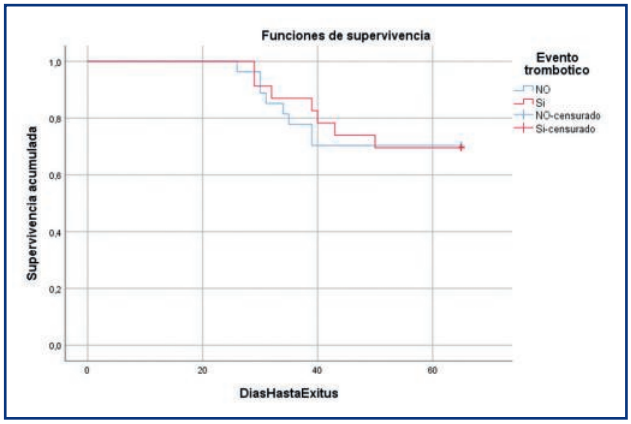


Figura 3.

Conclusiones: La prevención de eventos trombóticos con HBPM a dosis terapéutica e intermedia es superior que a las dosis profilácticas en pacientes ingresados con neumonía por COVID-19. Esto, junto a los valores analizados de anti factor-Xa, evidencia que la aparición de trombosis es secundaria a una deficiencia cuantitativa de heparina y no se debe a la disfunción general de las heparinas en pacientes con COVID-19. Sin embargo, esta disminución en la incidencia de nuevos eventos trombóticos, no disminuye la mortalidad en estos pacientes en un seguimiento a medio plazo (65 días) y, por tanto, debemos pensar que existen otros factores con mayor impacto en la mortalidad.

Tabla I.

n 50		Evento trombótico		Mortalidad 30 % (15)
		Sí 46 % (23)	No 54 % (27)	
HBPM 100 % (50)	Profiláctica	56,6 % (13)	3,7 % (1)	21,4 % (3)
	Intermedia	34,7 % (8)	37 % (10)	27,7 % (5)
	Terapéutica	8,7 % (2)	59,2 % (16)	38,8 % (8)
Mortalidad 30 % (15)		30,4 % (7)	29,6 % (8)	

CO-203 Impacto de la profilaxis antitrombótica en los pacientes hematológicos con COVID-19

García Roa M, Martínez-Barranco P, Pérez Fernández E, Villalón L, Arribalzaga K, Ricard P, García Bueno MJ, Trelles-Martínez RO, Peñalver Párraga FJ

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Introducción: Los eventos tromboembólicos (ETEV) son una complicación de la infección por SARS-CoV-2. A falta de ensayos prospectivos, la experiencia clínica ha guiado el diseño de protocolos de profilaxis antitrombótica. Sin embargo, el uso preventivo de heparina de bajo peso molecular (HBPM) se ha mostrado insuficiente en un número considerable de pacientes. En este sentido, el paciente hematológico constituye un reto terapéutico debido a sus particularidades.

Realizamos un análisis del tratamiento antitrombótico y sus efectos en pacientes con patología hematológica con infección por COVID-19 en nuestra institución.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluye a los pacientes con patología hematológica en seguimiento activo e infección por SARS-CoV-2 desde el 28/02/20 al 02/06/20.

Los pacientes fueron anticoagulados conforme a nuestro protocolo (Fig. 1). Analizamos los datos del hemograma, dímero-D (DD), función renal, PCR y ferritina, así como las modificaciones en la terapia antitrombótica.

Resultados: Se recogieron 48 pacientes durante un periodo de 13 semanas. La mediana de edad fue 73 años (RIQ 60-80) y un 62 % (n = 30) eran varones. Ingresó el 79,2 % (n = 38) y 6 precisaron VMNI.

En cuanto a la tromboprofilaxis, el 41,7 % (n = 20) recibió dosis profilácticas estándar, el 12,5 % (n = 6) dosis intermedias y el 18,8 % (n = 9) dosis terapéuticas. Un 27 % (n = 13) no recibió profilaxis antitrombótica, 2 casos por trombopenia severa y el resto por infección leve. La incidencia de ETEV confirmada en prueba de imagen (angio-TAC) fue del 4,2 % (n = 2). Un caso se diagnosticó en el momento del ingreso por COVID-19.

En un 20,8 % de los casos (n = 10) hubo cambio en la dosis de HBPM basado en aumentos del DD durante el ingreso, realizándose angio-TAC en 3 de ellos y confirmándose ETEV en uno. En los 7 pacientes restantes no pudo realizarse prueba de imagen y se asumió el diagnóstico clínico de ETEV.

La mortalidad de la serie fue del 29,2 % (n = 14) (IC 95 %: 18,2-43,2 %), mayor a la reportada en población general en nuestro centro (17 %). La dosis de tromboprofilaxis no tuvo impacto en la mortalidad (p = 0,969). Fallecieron el 23,1 % (n = 3) de los pacientes sin tromboprofilaxis y en torno a un 30 % en cada uno de los grupos con las distintas dosis de HBPM (Tabla I). Ninguno de los dos pacientes con ETEV confirmada por angio-TAC falleció.

Tabla I.

		Éxitus		Total
		Sí	No	
Anticoagulación	Nada	3 (23,1 %)	10 (76,9 %)	13
	Profilaxis	6 (30 %)	14 (70 %)	20
	Intermedia	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	6
	Terapéutica	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	9
Total		14 (29,2 %)	34 (70,8 %)	48

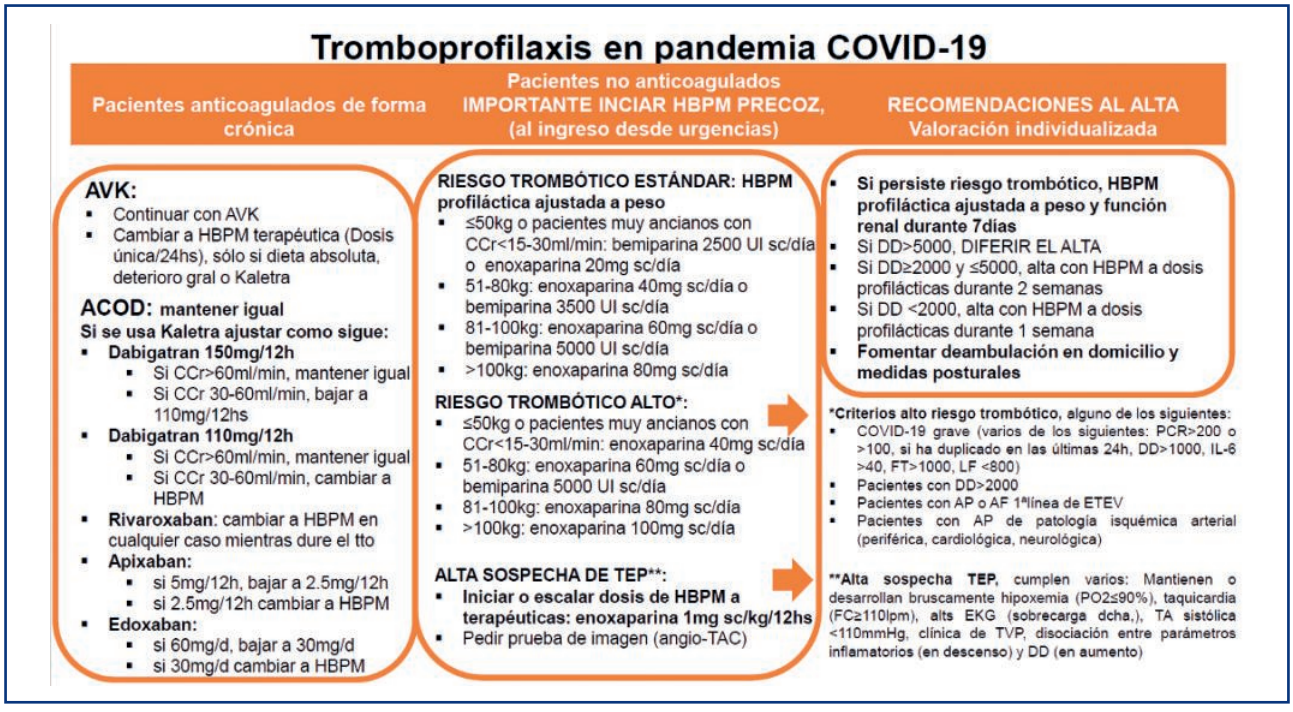


Figura 1.

La media del DD máximo durante el ingreso fue de 6283,49 ng/mL, mostrándose como factor de riesgo de mortalidad siendo más elevado en aquellos que fallecieron (p = 0,039) (Fig. 2). El riesgo relativo de mortalidad fue de 3,8 en pacientes con DD máximo = 2000 ng/mL (p = 0,024).

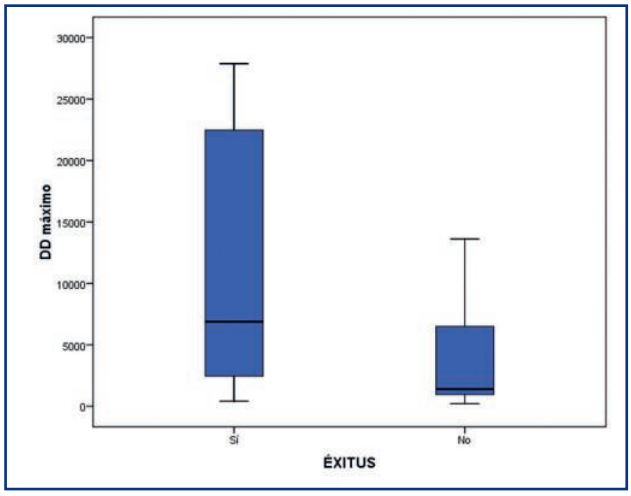


Figura 2.

Conclusiones: La elaboración precoz de un protocolo de terapia antitrombótica, ajustado a las características de los pacientes hematológicos (neoplasia en tratamiento activo y trombopenia fundamentalmente) justifica la menor frecuencia de ETEV de nuestra serie comparada con otras publicaciones relacionadas con COVID-19 en población general. Sin embargo, la terapia antitrombótica no ha demostrado tener impacto en la mortalidad. Por otro lado, los niveles elevados de DD se han mostrado como factor de riesgo de mortalidad y han guiado el tratamiento en un 20 % de los pacientes en los que no se pudo realizar angio-TAC y se asumió el diagnóstico clínico de ETEV.

CO-204 Manejo ambulatorio de pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos durante la pandemia COVID-19

Cabrero M, Pérez López E, Martín AF, López Corral L, Mateos MV, García Blázquez M, Luis I, Portal B, Vázquez L, Sánchez Guijo F, Baile M, Cabero A, Avendaño A, Rey B, Fonseca M, Azibeiro R, González M, Caballero D

Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca (HUSAL/IBSAL). Salamanca

Introducción y objetivos: El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 aparecido en China a finales de 2019 ha puesto en jaque a nuestro sistema sanitario durante los meses de marzo y abril, con la mayoría de los centros hospitalarios dedicados casi en exclusiva al manejo de los pacientes con COVID-19 y con la práctica totalidad de procedimientos no urgente pospuestos.

En este contexto, el manejo de los pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) supone un reto a la hora de conjugar la adecuada atención médica a paciente con alto riesgo de complicaciones junto con la minimización del riesgo de contagio en pacientes especialmente vulnerables.

Material y métodos: En la consulta ambulatoria de AloTPH del Hospital Universitario de Salamanca (HUS), elaboramos un protocolo para conseguir estos objetivos basado en el *screening* de síntomas a los pacientes que acudían al hospital de día, junto con un sistema de telemedicina que permitiera minimizar las visitas presenciales.

Del 16 de marzo al 31 de abril recogimos de forma prospectiva los datos de consultas realizadas, tanto presenciales como telefónicas, así como los datos de infecciones COVID-19 detectadas en nuestros pacientes con la finalidad de testar nuestro sistema. Como objetivo secundario quisimos validar nuestro sistema de telemedicina comparando retrospectivamente los datos de complicaciones detectados en este periodo de 2020 con aquellos de 2019.

Resultados: En este periodo 10 pacientes de AloTPH fueron diagnosticados de Covid-19, con confirmación por PCR o serología en 6 de ellos y con datos clínico-radiólogicos compatibles en 4. Hubo 3 muertes por COVID-19: dos casos de pacientes con esperanza de vida menor a 3 meses debido a linfoma no Hodgkin en recaída o carcinoma pulmonar metastásico y un tercer caso con patología cardiaca previa y falleció por una muerte súbita. Los restantes 7 pacientes presentaron buena evolución y 3 de ellos fueron manejados en su domicilio por síntomas leves. Ningún paciente precisó ventilación mecánica. En 2 de los casos de sospecha posible contagio hospitalario, siendo los 8 restantes contagios comunitarios. Además, se diagnosticaron 25 infecciones no COVID-19 con el *screening* clínico realizado.

Durante el periodo analizado se mantuvo el 90 % (584/635) de consultas planificadas previamente. El número de consulta presenciales de redujo en un 37 % respecto al mismo periodo del año anterior. La consulta presencial se mantuvo en el 100 % de pacientes en los primeros 100 días postrasplante, mientras que en aquellos pacientes de largo seguimiento solo el 43 % acudieron al hospital. La incidencia de EICH crónica diagnosticada mediante consulta telefónica fue similar a la documentada en consulta presencial durante el mismo periodo de 2019 (Tabla I) (Figs. 1 y 2).

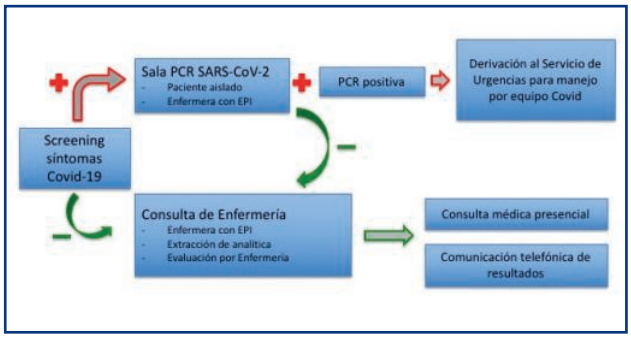


Figura 1. *Workflow* del protocolo aplicado en el hospital de día.

Tabla I. Características básicas de los pacientes de AloTPH con diagnóstico de COVID-19

Paciente	Edad	Tiempo pos-AloTPH	Diagnóstico SARS-CoV-2	Hospitalizado/UCI	Tratamiento inmunosupresor	Estado de la enfermedad	Comorbilidades	Evolución
1	48	3 meses	rt-PCR	Sí / No	Tacrolimus	RC	EICH agudo	Recuperación
2	45	6 meses	rt-PCR	Sí / No	Tacrolimus	Recaída	No	*Exitus*
3	64	5 años	rt-PCR	Sí / No	No	RC	EPOC	Recuperación
4	38	18 meses	rt-PCR	No / No	Tacrolimus	RC	No	Recuperación
5	59	3 años	ELISA	No / No	No	RC	No	Recuperación
6	69	10 años	rt-PCR	Sí / No	No	RC	Cáncer de pulmón	*Exitus*
7	70	18 meses	Dco clínico-radiológico	Sí / No	Sirolimus	RC	No	Recuperación
8	65	5 años	Dco clínico-radiológico	Sí / No	No	RC	Fibrilación auricular	*Exitus*
9	66	21 meses	Dco clínico-radiológico	Sí / No	No	RC	No	Recuperación
10	40	4 años	Dco clínico-radiológico	No / No	MMF	RC	No	Recuperación

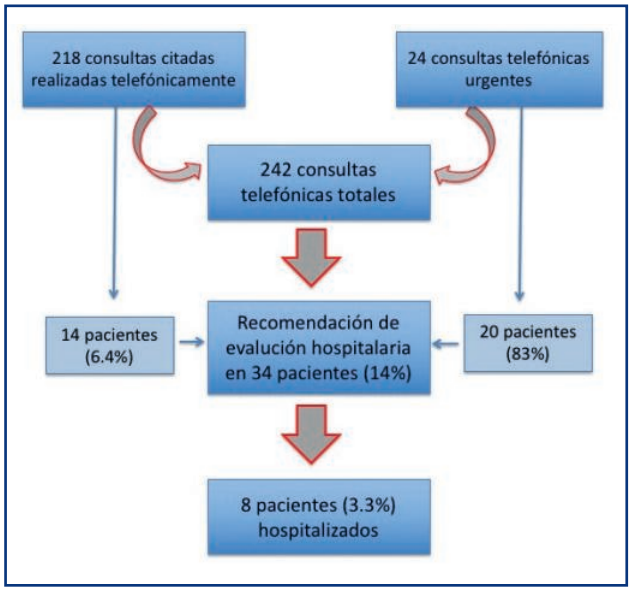


Figura 2. Resultados dela consulta telefónica en términos de evaluaciones e ingresos hospitalarios.

Conclusión: En conclusión, la combinación de un *screening* clínico junto con la potenciación de un sistema de telemedicina permite mantener la calidad asistencial reduciendo el riesgo de contagio hospitalario en pacientes receptores de AloTPH.

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

CO-205 Estudio del complejo factor von Willebrand/ ADAMTS13 como marcador de gravedad en pacientes con COVID-19

Marco Rico A, Tomás Menor L, Morillas Franco M, Gutiérrez Pastor N, Marco Vera P

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Introducción: La COVID-19 es una infección vírica asociada a un síndrome de fallo respiratorio con neumonía. Se ha descrito que los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de enfermedad trombótica arterial y venosa, especialmente el tromboembolismo pulmonar. Los estudios necrópsicos han mostrado la presencia de microtrombos en la microvasculatura pulmonar y signos claros de lesión endotelial con alto componente inflamatorio.

El dímero-D ha sido la proteína más valorada en la mayoría de los estudios, aunque hay datos en la literatura que sugieren que otros marcadores de lesión vascular podrían expresar un estado de hipercoagulabilidad asociado a microangiopatía trombótica. El desequilibrio hemostático entre el factor Von Willebrand / ADAMTS13 podría estar implicado en este cuadro y estar relacionado con el proceso inflamatorio agudo y en su evolución.

Objetivo: Estudiar el complejo factor Von Willebrand/ ADAMTS13 como marcador de lesión endotelial y de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19.

Material y métodos: Estudio prospectivo que incluye pacientes diagnosticados de COVID19 en seguimiento en nuestro hospital durante los meses de abril y mayo de 2020. Los pacientes

se estratificaron según precisasen o no ingreso hospitalario. Hemos analizado el estudio básico de hemostasia, dímero D, fibrinógeno, actividad de ADAMTS13 y factor von Willebrand antigénico. Análisis estadístico: T de student para comparación de medias de los parámetros de hemostasia en ambos grupos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los pacientes presentaron una prueba de PCR positiva para la COVID-19.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes ingresados durante los meses de abril y mayo de 2020 y 102 que no precisaron ingreso. Los pacientes ingresados eran de edad mayor (69 ± 14,3 frente a 59, 2,3 ± 13,4 años) con predominio de hombres (68 %) Observamos en los pacientes que requirieron hospitalización, un incremento del Factor Von Willebrand y disminución de la actividad del ADAMTS13 con significación estadística, así como como mayores niveles de fibrinógeno y de dímero-D, con un valor de $p < 0,001$ (Tabla I).

La ratio FvW antigénico/ADAMTS13 fue de 7,02 en pacientes que precisaron ingreso hospitalario frente a 1,9 en pacientes con seguimiento ambulatorio (Fig. 1).

Conclusión: En nuestra serie de pacientes con COVID-19, el desequilibrio en el complejo factor Von Willebrand /ADAMTS13, presenta una clara relación con la gravedad de la enfermedad y podría utilizarse como marcador evolutivo.

CO-206 Registro de pacientes con coagulopatías congénitas y COVID-19 en Madrid

Lázaro del Campo P, Álvarez Román MT, Butta Coll N, García Barcenilla S, De la Corte Rodríguez H, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, Cebanu T, González Zorrilla E, Acuña Butta P, Monzón Manzano E, De la Cruz Benito B, Ramírez López A, Trelles Martínez R, Gutiérrez Alvariño M, Blanco Bañares MJ, Rodríguez Merchán EC, Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La Comunidad de Madrid (CM) ha sido la más afectada del país por la pandemia provocada por el SARS-CoV-2, acumulando 1 de cada 4 casos de COVID-19. Presentamos el primer registro realizado en pacientes con coagulopatías congénitas y COVID-19, que se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario La Paz (HULP).

Objetivo: El objetivo es conocer la incidencia de COVID-19 en este grupo de pacientes en relación con la población general, cómo se presenta cuando se produce, así como el impacto psicosocial y laboral tanto de la infección como del confinamiento.

Métodos: Se incluyeron 346 pacientes diagnosticados de coagulopatías congénitas (246 de Hemofilia, 69 de EVW, 2 de

Tabla I. Comparación de parámetros de hemostasia en pacientes hospitalizados frente a no ingresados

	Dímero D (µg/ml)	Fibrinógeno (mg/dl)	ADAMTS13 %	FvW antigénico (%)
Ingresados (50 pacientes)	4,96 (3,45-6,47)	493,3 (450,21-536,43)	48,26 (41,97-54,56)	337,7 (296,21-379,19)
Ambulantes (102 pacientes)	0,69 (0,37-1,00)	348,5 (333,14-363,86)	62,80 (58,25-67,36)	133,16 (122,68-143,63)
p valor	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95 %.

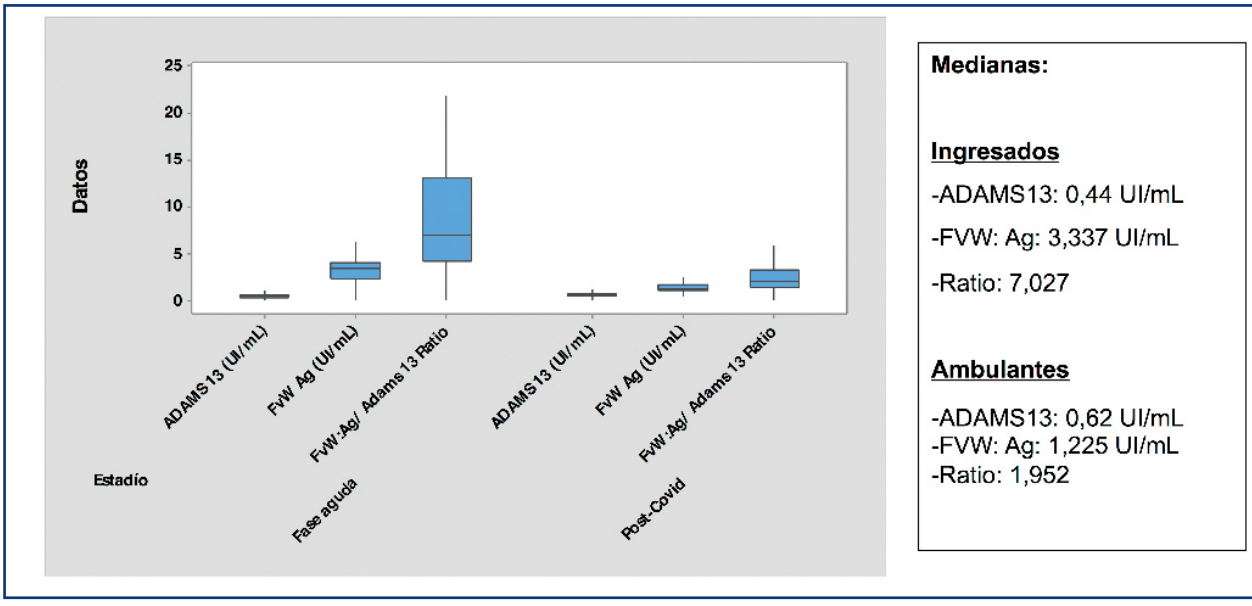


Figura 1.

otros trastornos raros de la coagulación y 28 portadoras de hemofilia), en seguimiento en el HULP. Mediante una encuesta telefónica, se recogieron las características demográficas, el número de pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19, la estrategia terapéutica utilizada, así como el impacto de la pandemia en los aspectos psicosociales y de calidad asistencial.

Resultados: De los 346 pacientes con coagulopatías congénitas, 42 habían presentado síntomas sugestivos de infección por COVID-19 y en 6 de ellos la enfermedad fue confirmada por PCR. La incidencia acumulada de nuestra serie fue significativamente más alta que la de la población general para el mismo período de tiempo (1,73 % frente a 0,06923 %). En cambio, entre los pacientes con hemofilia e infección por VIH no hubo mayor incidencia de COVID-19.

Ninguno de los pacientes precisó ingreso, y un 45 % de los pacientes que contactaron con algún profesional sanitario lo hicieron con Atención Primaria. Cabe destacar la complejidad en el manejo del COVID-19 en dos pacientes en profilaxis con emicizumab y concizumab, respectivamente.

La adherencia al tratamiento prescrito se mantuvo en el 95,5 %. El 75,4 % no consideró haber realizado un confinamiento más estricto que el resto de la población, haciéndolo el 86 % de ellos en familia. Aunque un 94 % de nuestra población era independiente para las actividades de la vida diaria, un 42,4 % tenía alguna discapacidad reconocida y un 58 % había precisado ayuda, prestada en el 75 % de los casos por la Asociación de Hemofilia de Madrid (*Ashemadrid*). El 16,7 % reconoció que su situación laboral o la de su entorno había empeorado. Respecto a la atención hospitalaria, el 32,4 % de las consultas se cancelaron, un 50 %, se pospusieron, un 13,2 % se realizaron por telemedicina y solo un 4,4 % se hicieron presenciales.

Conclusiones: La incidencia acumulada del COVID-19 fue mayor en los pacientes con coagulopatías congénitas que en la población general de la CM posiblemente por ser tener mayor seguimiento a través de programas de telemedicina en los que se ha buscado e identificado activamente los casos. Es fundamental que los centros de hemofilia identifiquen los pacientes con COVID-19 y estos sean tratados por un equipo especializado para hacer una correcta valoración del riesgo hemorrágico/trombótico. La COVID-19 ha tenido un gran impacto psicosocial, laboral y en la calidad asistencial del paciente con coagulopatías congénitas que deberá ser subsanado con adecuados planes de recuperación.

Conflicto de intereses: Víctor Jiménez Yuste ha recibido financiación por asistir a simposios/congresos y/o honorarios por ponencias o como consultor de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, NovoNordisk, Sobi, Roche, Octapharma y Pfizer. María Teresa Álvarez Román ha recibido honorarios como consultora para Bayer, Takeda, Roche, Pfizer, CSL Behring, Novartis, Novonordisk y Amgen, y como ponente en múltiples reuniones. Sara García Barcenilla ha recibido financiación por asistir como ponente a simposios/congresos y/o honorarios por ponencias o como consultor de Novo Nordisk, Takeda, Roche, Pfizer, CSL Behring, Novartis y Sobi. Elena Monzón Manzano recibe una beca predoctoral de investigación con la Fundación Española de Trombosis y Hemostasia (FETH-SETH).

El resto de autores no tienen conflicto de intereses.

CO-207 Valor predictivo de trombosis y mal pronóstico de la generación de trombina en pacientes con COVID-19

De la Morena-Barrio ME[1], Bravo-Pérez C[1], Miñano A[1], De la Morena-Barrio B[1], Fernández MP[1], De los Reyes-García AM[1], Águila S[1], Reguilón-Gallego L[1], González-Conejero R[1], Martínez C[1], Bernal E[2], Gómez JM[3], Herranz MT[3], Vicente V[1], Corral J, Lozano ML

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. [2]Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. [3]Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Durante 5 meses se han realizado importantes esfuerzos en conocer las características de la coagulopatía asociada a la COVID-19. Los primeros resultados sugerían particularidades que la diferenciaban de las coagulopatías asociadas con otras infecciones víricas o bacterianas. Pero todavía es necesario aportar nueva información y conocer nuevos elementos que puedan explicar el desarrollo de la misma y que aporten utilidad pronóstica en el riesgo vascular de estos pacientes.

Objetivo: Dado que apenas existen estudios que evalúen pruebas globales de hemostasia en pacientes COVID-19, el objetivo de este estudio fue analizar la generación de trombina al ingreso de pacientes COVID-19 y relacionarla con la evolución clínica y parámetros tromboinflamatorios.

Pacientes y métodos: El estudio incluyó 133 pacientes consecutivos ingresados en el hospital con diagnóstico COVID-19 mediante qRT-PCR y 24 pacientes con neumonía no COVID-19 que también requirieron ingreso. Las muestras se recogieron en los primeros tres días desde el ingreso, fueron procesadas con doble centrifugación (1100 g, 15 min) inmediatamente tras su extracción, y se congelaron a -80 °C. La generación de trombina se evaluó con un método fluorogénico (CAT) empleando factor tisular (5pM) como activador. Además, se recogieron marcadores de lisis celular y daño endotelial (LDH, ADN circulante libre (ADNcl), factor von Willebrand (FvW), coagulación (dímero-D, fibrinógeno), tromboinflamación (IL6, PCR, NET) y toda la evolución clínica, incluyendo escalas de gravedad clínica (Curb 65) y analítica (coagulación intravascular diseminada [CID] de la ISTH) y los siguientes eventos: trombosis confirmada por imagen (n = 7), ingreso en UCI (n = 39) y muerte (n = 14).

Resultados: Los pacientes COVID-19 presentaron menor generación de trombina que los pacientes con neumonía no COVID-19 (área de trombina generada [ETP]: 1254 ± 348 frente a 1496 ± 313 nM/min, respectivamente, p = 0,018). En pacientes COVID-19 se observó una correlación significativa entre el tiempo de inicio de generación de trombina (*lagtime*) y ETP con los parámetros de daño celular/endotelial, coagulación y tromboinflamación (Tabla I). Los pacientes con mayores niveles de estos marcadores iniciaban más tarde la generación de trombina y generaban menos trombina (Tabla I). Además, los pacientes más graves (Curb 65 = II), los que tenían distrés respiratorio (SDRA), los que ingresaban en UCI, los que sufrían trombosis, y los que morían, presentaban mayor *lagtime* y menor ETP (Tabla I). Observamos una asociación significativa entre el *lagtime* y ETP

Tabla I. Correlaciones clínico-biológicas de la generación de trombina inducida por factor tisular en muestras recogidas al ingreso de pacientes con COVID-19

Marcadores biológicos																
	LDH (UI/L)		ADNcl (ng/µl)		FvW (UI/dL)		PCR (mg/L)		IL-6 (pg/mL)		NET (D,O, 405 nM)		Fib (mg/dL)		D-D (mg/L)	
Mediana (n)	< 578 (n = 71)	> 578 (n = 62)	< 1,42 (n = 73)	> 1,42 (n = 60)	< 200 (n = 72)	> 200 (n = 61)	< 9,2 (n = 76)	> 9,2 (n = 57)	Mediana (n)	< 578 (n = 71)	> 578 (n = 62)	< 1,42 (n = 73)	> 1,42 (n = 60)	< 200 (n = 72)	> 200 (n = 61)	< 9,2 (n = 76)
Lag time	3,9 ± 1,2	4,6 ± 1,9	3,7 ± 1,0	4,8 ± 2,0	3,9 ± 1,3	4,5 ± 1,9	4,0 ± 1,4	4,4 ± 1,8	Lag time	3,9 ± 1,2	4,6 ± 1,9	3,7 ± 1,0	4,8 ± 2,0	3,9 ± 1,3	4,5 ± 1,9	4,0 ± 1,4
P	0,001		< 0,001		0,003		0,019		0,010		0,036		0,234		0,001	
Correlación Rho spearm p	0,236 0,009		0,446 < 0,001		0,319 < 0,001		0,215 0,020		0,401 < 0,001		0,211 0,018		0,156 0,083		0,347 < 0,001	
ETP	1328 ± 322	1212 ± 370	1335 ± 291	1200 ± 397	1272 ± 304	1276 ± 397	1248 ± 356	1308 ± 338	ETP	1328 ± 322	1212 ± 370	1335 ± 291	1200 ± 397	1272 ± 304	1276 ± 397	1248 ± 356
P	0,019		0,021		0,619		0,211		0,630		0,984		0,074		0,008	
Correlación Rho spearm p	-0,221 0,014		-0,260 0,004		-0,124 0,162		0,026 0,782		-0,037 0,706		-0,058 0,521		0,231 0,010		-0,270 0,002	

Evolución clínica										
	Curb 65		SDRA		UCI		*Exitus*		Trombosis	
	0-I (n = 79)	II-V (n = 54)	No (n = 90)	Sí (n = 43)	No (n = 99)	Sí (n = 34)	No (n = 121)	Sí (n = 12)	No (n = 126)	Sí (n = 7)
Lag time	3,9 ± 1,1	4,7 ± 2,1	3,9 ± 1,2	4,8 ± 2,2	4,0 ± 1,3	4,8 ± 2,3	4,2 ± 1,7	4,1 ± 0,8	4,1 ± 1,6	5,8 ± 2,3
P	0,001		0,009		0,024		0,674		0,013	
ETP	1340 ± 294	1177 ± 399	1321 ± 306	1176 ± 410	1319 ± 324	1143 ± 388	1299 ± 346	1020 ± 270	1300 ± 331	808 ± 355
P	0,001		0,005		< 0,001		0,002		0,001	

LDL: lactato deshidrogenasa; ADNcl: ácido desoxirribonucleico circulante libre; FvW: factor von Willebrand; PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleucina 6; NET: NETosis (histona 3 citrulinada); Fib: fibrinógeno; D-D: dímero D; SDRA: síndrome de *distress* respiratorio agudo; *Lag time:* tiempo de inicio de generación de trombina; ETP: trombina total generada; Rho spearm: coeficiente de correlación Rho de Spearman. D.O.: densidad óptica.

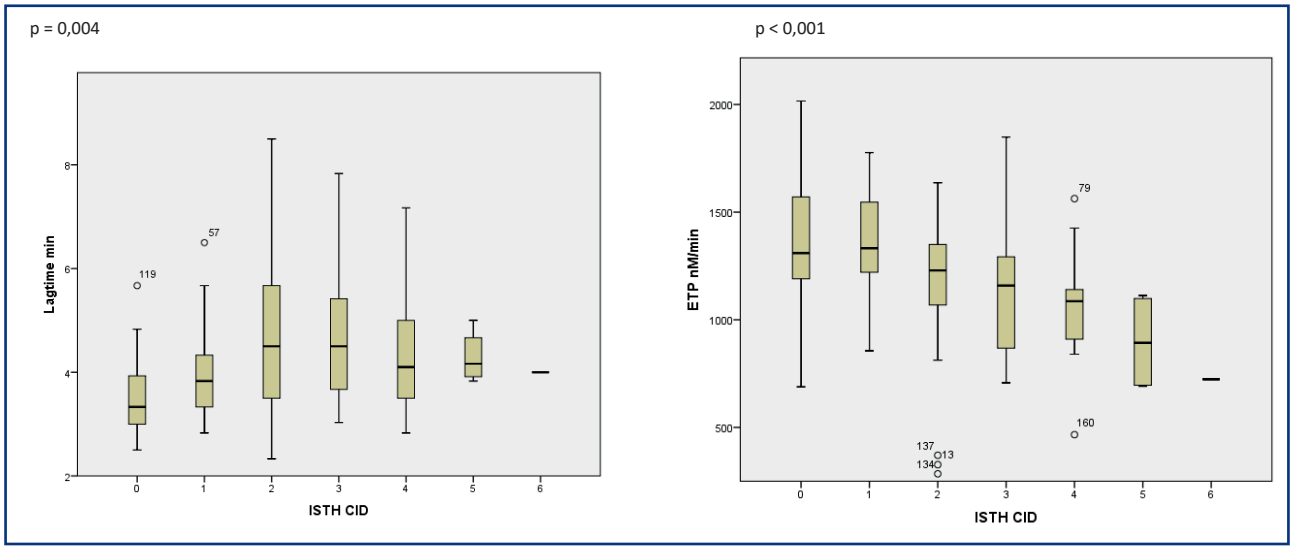


Figura 1. Análisis de varianza para el *lag time* (min) y ETP (área de generación de trombina, nM/min) con respecto a la escala CID de la ISTH en muestras recogidas al ingreso de pacientes COVID-19.

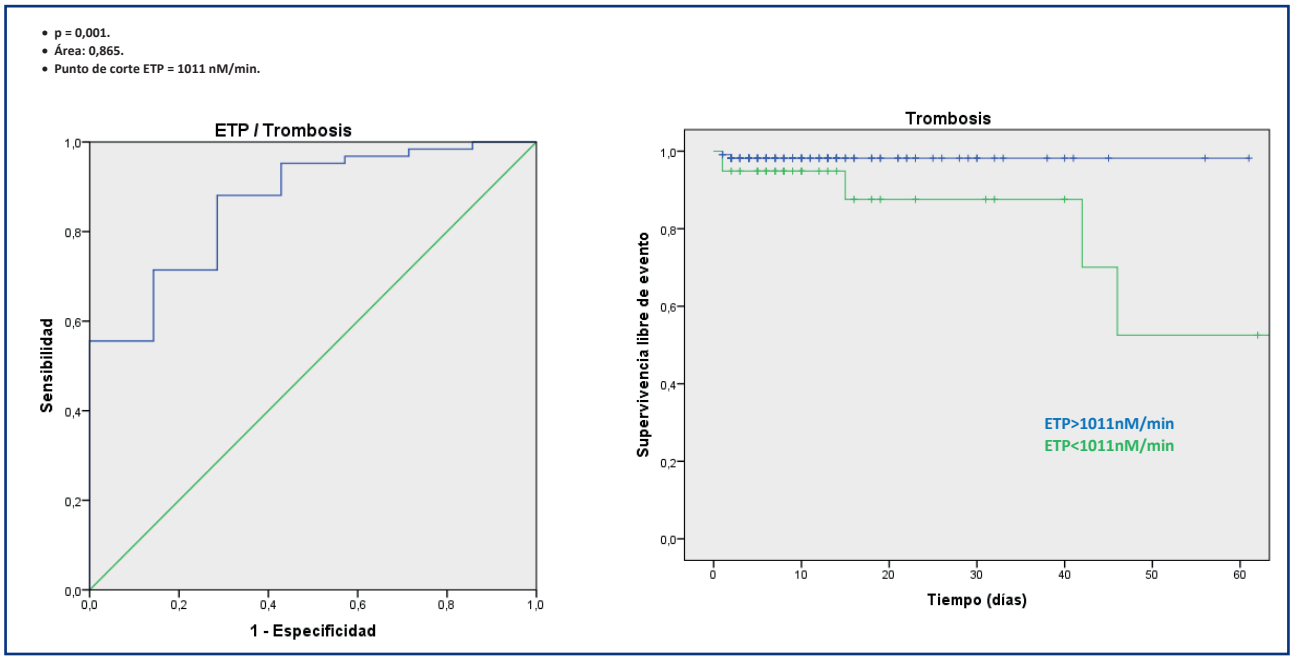


Figura 2. Curvas ROC y Kaplan Meier para desarrollo de trombosis atendiendo al ETP en muestras recogidas al ingreso de pacientes COVID-19.

con la escala CID ISTH (Fig. 1). El análisis univariable mediante regresión de Cox mostró que la generación de trombina (ETP) al diagnóstico fue un potente marcador pronóstico para el desarrollo de trombosis (HR = 0,996; p = 0,001), con alta especificidad y sensibilidad para predecir la aparición de eventos trombóticos (Fig. 2).

Conclusiones: Los pacientes COVID-19 producen menos trombina y tardan más en iniciar su generación posiblemente por consumo previo causado por un estado de hipercoagulabilidad. Este patrón de generación de trombina guarda relación con marcadores de lisis celular, activación de la coagulación y tromboinflamación, y constituye un elemento de mal pronóstico con alta capacidad predictiva del desarrollo de eventos trombóticos.

CO-208 Caracterización de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 en la Comunidad de Madrid: estudio multicéntrico

Martínez Alfonzo I[1], Arribalzaga Juaristi K[2], Rodríguez Rodríguez M[3], Rodríguez González R[4], Fernández Jiménez B[5], Vilches Moreno A[6], Pascual Izquierdo C[7], Sola Aparicio E[8], Gutiérrez Alvariño MM[9], Asenjo Correa S[10], Benito Parra L[11], Gómez Sanz E[12], Carmona Zabala I[13], Marín Mori K[14], Acedo Domínguez N[15], Gutiérrez Jomarrón I[16], García León L[17], Fernández Maqueda C[18], Marcheco Pupo A[19], Llamas Sillero P[1]

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid. [3]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [4]Hospital Universitario de Leganés. Leganés, Madrid. [5]Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. [6]Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. [7]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [8]Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. [9]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [10]Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. [11]Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. [12]Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey, Madrid. [13]Hospital del Henares. Coslada, Madrid. [14]Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [15]Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. [16]Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. [17]Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. [18]Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. [19]Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Introducción: Es un hecho recientemente conocido que la COVID-19 se asocia con complicaciones trombóticas (TEV). Estudios histopatológicos de pulmón muestran trombosis microvascular, así como marcados cambios inflamatorios.

Objetivo: Nuestro objetivo fue caracterizar los episodios de TEV en pacientes COVID-19. Objetivos secundarios: describir posibles factores de riesgo y régimen de HBPM previo al evento.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico, de cohorte retrospectivo que incluyó 801 pacientes adultos con COVID-19 probable o confirmada, que habían desarrollado un TEV, diagnosticado en urgencias u hospitalización, en 19 hospitales de la CM entre el 01/03/20 y el 30/05/20. Los datos demográficos, características de los eventos trombóticos (clínicas y analíticas), factores de riesgo vascular, tratamientos recibidos (incluida profilaxis antitrombótica) y mortalidad se registraron en RedCap anonimizado. Se realizó un análisis descriptivo y análisis de supervivencia mediante curva Kaplan-Meier. En el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS vs 25.0 Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados: El 64 % (n = 512) de los pacientes fueron varones, mediana de edad 66 años. En la tabla1 se observan las principales características. Como FRCV destacaron la HTA y dislipemia.

Setecientos setenta y dos (96,4 %) pacientes precisaron ingreso hospitalario, con mediana de síntomas COVID-19 previos al ingreso de 7 días (RIQ 5-11). 225 (28,1 %) requirieron ingreso en UCI. En un 73,7 % (n = 590) se confirmó el diagnóstico mediante PCR y el resto fueron casos probables. Un 61 % (489) recibió tromboprofilaxis durante el ingreso, la mayoría a dosis estándar (Tabla I), observándose diferencias entre los primeros y últimos meses de la pandemia.

Tabla I. Características los pacientes

Características	n = 801
Edad (mediana, Q_1 - Q_3)	66 (57-75)
Varón, n (%)	512 (64 %)
Antecedentes personales, n (%):	
Hipertensión arterial	375 (46 %)
Diabetes *mellitus*	159 (19,9 %)
Dislipemia	294 (36,7 %)
Obesidad	143 (17,9 %)
Patología cardiovascular	85 (10,6 %)
Accidentes cerebrales vasculares (ACVA)	25 (3,1 %)
Factores de riesgo para ETEV:	
Enfermedad tromboembólica previa	38 (4,7 %)
Cáncer	47 (5,9 %)
Anticoagulación previa	35 (4 %)
Antiagregación previa	109 (13,6 %)
Tromboprofilaxis	489 (61 %)
Estándar	399 (89,8 %)
Intermedia	64 (8 %)
Terapéutica	20 (2,5 %)

En la figura 1 se muestran los valores de dímero D al diagnóstico de la infección (> 40 % tenían DD entre 1000-2000 ug/L) y en el momento del evento tromboembólico (> 50 % DD > 3000 ug/L). La mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el TEV fue de 17 días (RIQ 11-25), el 40 % presentaron un CURB-65 > 2. El tromboembolismo pulmonar (TEP) fue el evento trombótico más frecuente (81 %), siendo el 71 % de alto riesgo (PESI simplificada). El 71 % de los TEV se diagnosticaron en el ingreso, 23 % en la Urgencia y 3,7 % tras el alta.

El 18,2 % pacientes fallecieron. Se realizó análisis de supervivencia que resulto estadísticamente significativo (LogRank 30,3, p < 0,0001) comparando grupos de edad (Fig. 2).

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes, el TEP fue el evento tromboembólico más frecuente diagnosticado durante el ingreso hospitalario. La instauración de la profilaxis mejoro en el tiempo, y la mayoría de los pacientes recibieron dosis estándar. Se observó un aumento de DD al desde la primera determinación hasta el evento trombótico. Es importante dilucidar qué pacientes precisan escalado de dosis de HBPM, así como analizar las ETV detectadas fuera del ámbito hospitalario.

Los autores del estudio no presentan conflictos de interés.

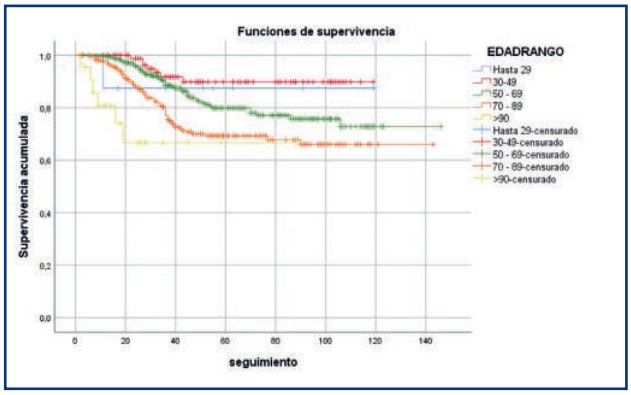


Figura 2. Análisis de supervivencia.

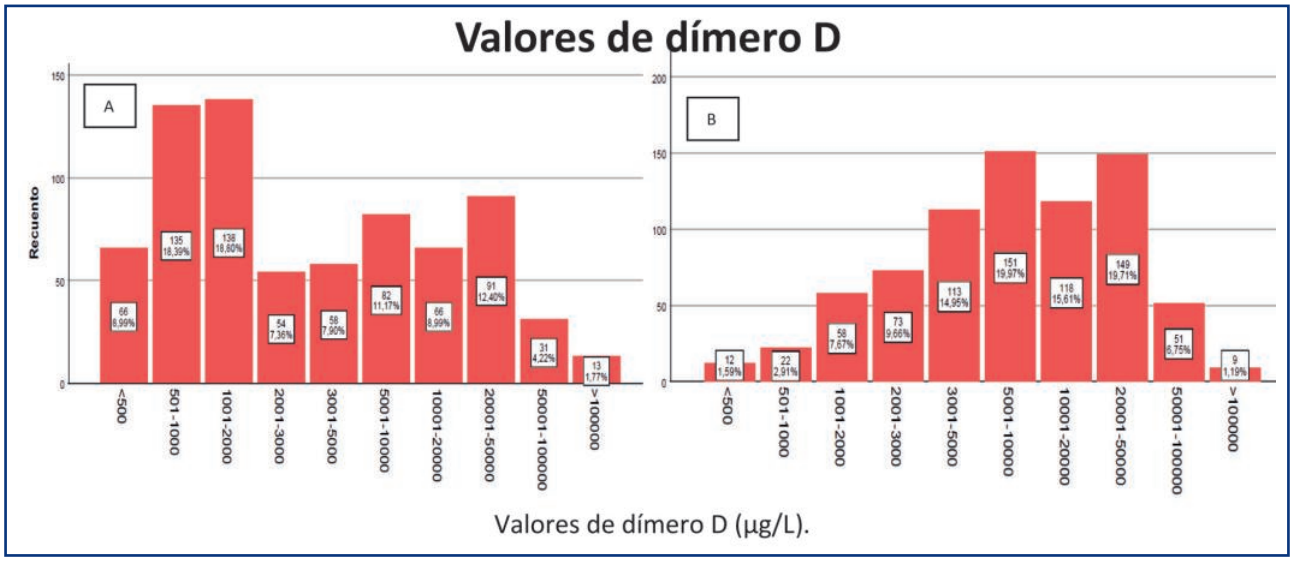


Figura 1. Valores de dímero D. A. diagnóstico de la infección; B. diagnóstico de TEV.

CO-209 Asociación entre el uso de tromboprofilaxis y desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 del Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid)

Vilches Moreno AS[1], Penalva Moreno MJ[1], Roldán Pérez A[1], Giménez Mesa E[1], Vázquez Paganini JA[1], Thuissard Vasallo IJ[2], Andreu-Vázquez C[2], Domínguez Franjo E[1], Madridano Cobo O[1], Martín del Pozo M[1], Mora Ortega G[1], Herráez García MR[1]

[1]Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid.
[2]Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid

Introducción: La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ya ha afectado a más de nueve millones de personas a nivel mundial. Se ha observado que en estos pacientes existe un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (ETEV), incluyendo el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Recientes estudios demuestran que el tratamiento anticoagulante, se asocia a menor mortalidad en pacientes con COVID-19.

Por este motivo, las diferentes sociedades científicas han ido recomendando progresivamente el uso de anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular para pacientes con Covid-19. Inicialmente se recomendó para los pacientes de mayor gravedad y posteriormente se ha generalizado su uso utilizando incluso en algunos hospitales dosis más elevadas que la profilaxis estándar habitual.

Objetivo: Identificar si el uso de tromboprofilaxis al menos durante 7 días en pacientes diagnosticados de COVID-19 previene el desarrollo de ETEV.

Métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal. Estudio tipo cohortes. Se incluye a los pacientes diagnosticados de COVID-19 que han ingresado en el Hospital Infanta Sofía entre el 1 de marzo y el 1 de mayo de 2020. Se establecen asimismo 2 grupos de pacientes en función de la administración o no de tromboprofilaxis con heparina en los 7 días previos o más antes de la realización de la prueba de imagen (angio-TAC y/o eco Doppler de miembros inferiores) para confirmar o descartar la presencia de ETEV. El análisis de los datos se ha realizado con el programa SPSS versión 21.0.

Resultados: Se han analizado 113 pacientes ingresados por COVID-19 a los que se les ha realizado una prueba de imagen (angio-TAC y eco Doppler) por sospecha de ETEV. 66 pacientes recibieron tromboprofilaxis con heparina durante al menos 7 días, mientras que 47 pacientes no recibieron tromboprofilaxis o se administró menos de 7 días. Se describen las características de ambos grupos en la tabla I.

Conclusiones: Los pacientes COVID-19 que reciben tromboprofilaxis con heparina al menos durante 7 días tienen menor incidencia de ETEV que aquellos que no la reciben. Además, los niveles de dímero D tanto al ingreso como al diagnóstico del episodio de ETEV son más elevados en pacientes que no reciben tromboprofilaxis. Sin embargo, no se observan diferencias en nuestro estudio en cuanto a la mortalidad entre los 2 grupos de pacientes.

Tabla I.

	Pacientes sin tromboprofilaxis o < 7 días	Pacientes con tromboprofilaxis > 7 días	p
Edad (años)	67,9 (rango 42-94)	66 (rango 40-97)	0,460
IMC (kg/m²)	29 ± 8,9	26 ± 7	0,008
HTA	72,3 %	51,5 %	0,026
DM	25,5 %	19,7 %	0,461
DL	38,3 %	37,9 %	0,964
Diagnóstico de ETEV	89,4 %	36,4 %	< 0,001
Dímero D al ingreso (ng/mL)	4140 (rango 190-68080)	1055 (rango 210-45860)	0,004
Dímero D al diagnóstico de ETEV	11705 (Rango 630-68080)	3340 (Rango 230-35200)	< 0,001
Hemorragia mayor	19,1 %	12,1 %	0,303
Ingreso en UCI	85,1 %	77,3 %	0,300
Estancia media (días)	16 (rango 1-108)	22,5 (rango 1-108)	0,030
Mortalidad	8,5 %	9,1 %	1

Bibliografía recomendada

1. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. Cattaneo M, Morici N.
2. Obe BH, Retter A, Mcclintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020.
3. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. Thromb Haemost 2020;120(6):949-56.
4. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Vol. 7, The Lancet Haematology. Elsevier Ltd; 2020. p. e362-3.

CO-210 Edoxabán frente a heparina de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados con fibrilación auricular e infección por SARS-CoV-2

Olivera Sumire P[1], Campoy Castaño D[1], Velásquez Escandón C[2], Flores Aparco K[3], Martínez Serra L[4], Johansson Barrón E[3], Canals Pernas T[4], Cerezo-Manchado J[5]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. [2]Servicio de Hematología. Fundació Sanitaria Hospital de Mollet. Barcelona. [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona. [4]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona. [5]Hospital Clínico Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia

Introducción: Durante la pandemia por SARS-CoV-2 el manejo anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular (FA) fue simplificado al uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por diferentes guías nacionales e internacionales. Estas recomendaciones se basaron en las posibles interacciones farmacológicas entre los anticoagulantes orales y la terapia empírica frente a la COVID-19. Edoxabán con escaso metabolismo hepático (< 4 %) es uno de los anticoagulantes orales con menos interacciones con la terapia que se utilizó frente a la COVID-19.

Objetivos: Evaluar la efectividad, seguridad y mortalidad en pacientes con FA anticoagulados con Edoxaban o HBPM *que recibieron de manera concomitante* tratamiento empírico contra la COVID-19.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico y de análisis retrospectivo en donde se incluyeron del 5 al 27 de abril del 2020, pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentaban el diagnóstico de FA, anticoagulados con edoxabán o HBPM. El inicio o la continuación de la terapia con edoxabán fue a criterio médico y con un seguimiento estrecho por las posibles interacciones. El uso de HBPM se realizó a dosis terapéutica e intermedias. El seguimiento mínimo fue de 30 días o hasta la muerte y se analizaron los eventos tromboembólicos (ETE), eventos hemorrágicos (EH), tiempo de hospitalización y muerte por todas las causas. Los factores clínicos y analíticos fueron comparados entre ambas cohortes.

Resultados: De un total de 232 pacientes (edad media 80,3 ± 7,7 años, 50,0 % hombres, CHA2DS2-VASc 4,1 ± 1,4; HAS-BLED 2,6 ± 1,0), 118 fueron tratados con edoxaban y 114 con HBPM. Las características biodemográficas y analíticas están resumidas en la tabla I. Durante la hospitalización, la mayoría de los pacientes recibieron azitromicina (98,7 %), hidroxicloroquina (89,7 %) y ritonavir/lopinavir (81,5 %). El tiempo medio de la hospitalización fue de 14,6 ± 7,2 días y el tiempo medio de seguimiento fue de 43,6 ± 13,4 días. El 12,9 % de los pacientes requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos, el 18,5 % de los pacientes fallecieron y el 9,9 % tuvo un EH (34,8 % con un EH mayor). El pico máximo del D-dímero fue mayor en aquellos pacientes que recibieron HBPM (3249,4 ± 5146,3 µg / L frente a 1691,7 ± 2240,8; p = 0,003). Excepto por la duración de la hospitalización que fue más larga en aquellos pacientes que tomaron HBPM (13,3 ± 6,5 frente a 16,0 ± 7,7 días; p = 0,005), el resto de los resultados ocurrieron de manera similar en pacientes tratados con edoxabán o HBPM (Tabla I).

Conclusiones: Las tasas de mortalidad, complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas no difirieron significativamente entre ambos grupos. En nuestra práctica clínica, edoxabán presenta un perfil terapéutico similar a la HBPM pudiendo proporcionar un beneficio adicional. Se necesitan más estudios para valorar si las interacciones son clínicamente relevantes.

Conflictos de interés: Pável Olivera: Honoraria for the participation in advisory board: Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Amgen, Daiichi Sankyo, Techdow. Consultancy/speaker fees: Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Amgen, Novartis.

Tabla I. Características clínicas y resultados en la población general del estudio y de acuerdo con el anticoagulante (edoxabán frente a HBPM)

Variable	Total (n = 232; 100 %)	Edoxabán (n = 118; 50,9 %)	LMWH (n = 114; 49,1 %)	p
Datos biodemográficos				
Edad, años	80,3 ± 7,7	79,6 ± 7,1	80,9 ± 8,2	0,20
Sexo, varones, n (%)	116 (50,0)	60 (50,8)	56 (49,1)	0,79
Tiempo de evolución de la FA, años	5,2 ± 4,5	4,9 ± 4,1	5,6 ± 4,8	0,20
Peso, kg ≤ 60 kg, n (%)	73,3 ± 13,3 41 (17,7)	72,0 ± 12,1 22 (18,6)	74,5 ± 14,5 19 (16,7)	0,15 0,69
CHA_2DS_2-VASc	4,1 ± 1,4	4,0 ± 1,5	4,2 ± 1,3	0,40
HAS-BLED	2,6 ± 1,0	2,5 ± 1,0	2,6 ± 1,0	0,30
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión, n (%)	206 (88,8)	103 (87,3)	103 (90,4)	0,46
Diabetes, n (%)	74 (31,9)	34 (28,8)	40 (35,1)	0,38
Enfermedades cardiovasculares				
Insuficiencia cardíaca, n (%)	83 (35,8)	38 (32,2)	45 (39,5)	0,29
Infarto de miocardio previo, n (%)	34 (14,7)	17 (14,4)	17 (14,9)	0,91
Ictus previo, n (%)	36 (15,5)	24 (20,3)	12 (10,5)	0,04
Arteriopatía, n (%)	23 (9,9)	7 (5,9)	16 (14,0)	0,39

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas y resultados en la población general del estudio y de acuerdo con el anticoagulante (edoxabán frente a HBPM)

Variable	Total (n = 232; 100 %)	Edoxabán (n = 118; 50,9 %)	LMWH (n = 114; 49,1 %)	p
Otras condiciones				
Sangrado previo, n (%)	39 (16,8)	26 (22,0)	13 (11,4)	0,03
Cáncer, n (%)	34 (14,7)	15 (12,7)	19 (16,7)	0,39
Tratamiento antitrombótico				
Tratamiento antitrombótico previo, n (%) Ninguno Antiagregación AVK Otros ACOD HBPM	 27 (11,6) 7 (3,0) 160 (69,0) 36 (15,5) 2 (0,9)	 15 (12,7) 5 (4,2) 78 (66,1) 19 (16,1) 1 (0,9)	 12 (10,5) 2 (1,8) 82 (71,9) 17 (14,9) 1 (0,9)	 0,76
Edoxabán, n (%) 60 mg 30 mg	 --	 65 (55,1) 53 (44,9)	 --	 --
Tiempo de us de edoxabán previo al ingreso, días	--	251,0 ± 338,0	--	--
Dosis de HBPM, n (%) *Intermedium* *Therapeutic*	 --	 --	 78 (50,9) 56 (49,1)	 --
Tipo de HBPM, n (%) Bemiparina Enoxaparina Tinzaparina	 --	 --	 22 (19,3) 86 (75,4) 6 (5,3)	 --
Antiagregación concomitante, n (%)	14 (6,0)	7 (5,9)	7 (6,1)	0,95
Tratamiento empírico para la COVID-19 durante la hospitalización				
Hidroxicloroquina, n (%)	208 (89,7)	108 (91,5)	100 (87,7)	0,34
Azitromicina, n (%)	229 (98,7)	117 (99,2)	112 (98,2)	0,54
Ritonavir/lopinavir, n (%)	189 (81,5)	104 (88,1)	85 (74,6)	0,008
Tocilizumab, n (%)	22 (9,5)	16 (13,6)	6 (5,3)	0,03
Anakinra, n (%)	6 (2,6)	4 (3,4)	2 (1,8)	0,43
Metilprednisolona, n (%)	85 (36,6)	35 (29,7)	50 (43,9)	0,03
Ceftriaxone, n (%)	174 (75,0)	95 (80,5)	79 (69,3)	0,049
Otros antibióticos, n (%)	53 (22,8)	27 (22,9)	26 (22,8)	0,54
Marcadores analíticos				
Hemoglobina, g/dL	12,1 ± 2,1	12,2 ± 1,9	12,0 ± 2,2	0,30
Leucocitos x 10^3 µl	7,9 ± 5,4	7,9 ± 4,8	7,9 ± 5,9	0,95
Plaquetas x 10^3 µl	235,5 ± 137,3	251,1 ± 151,0	219,4 ± 120,0	0,08
Aclaramiento de creatinina, ml/min ≤ 50 ml/min, n (%)	54,5 ± 22,4 110 (47,6)	54,5 ± 19,0 52 (44,4)	54,6 ± 25,5 58 (50,9)	0,98 0,33
AST, U/L	34,2 ± 27,3	32,1 ± 24,8	36,4 ± 29,6	0,23
ALT, U/L	30,9 ± 31,0	31,8 ± 36,6	30,1 ± 24,0	0,69
Bilirrubina total, mg/dL	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,6	0,74

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas y resultados en la población general del estudio y de acuerdo con el anticoagulante (edoxabán frente a HBPM)

Variable	Total (n = 232; 100 %)	Edoxabán (n = 118; 50,9 %)	LMWH (n = 114; 49,1%)	p
Albúmina, g/dL	3,7 ± 0,6	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,6	< 0,01
D-dimero pico, µg/L	2457,2 ± 4013,5	1691,7 ± 2240,8	3249,4 ± 5146,3	0,003
Ferritina pico, ng/mL	786,6 ± 719,4	818,6 ± 798,6	753,5 ± 628,7	0,49
Proteína C reactiva, mg/dL	9,6 ± 7,8	9,5 ± 7,3	9,6 ± 8,4	0,93
NT-proBNP, pg/mL	2900,6 ± 4221,5	3958,0 ± 5059,1	1806,0 ± 2748,3	< 0,001
Troponina	44,5 ± 75,4	52,9 ± 102,1	35,7 ± 26,3	0,08
Resultados				
Hospitalización, días	14,6 ± 7,2	13,3 ± 6,5	16,0 ± 7,7	0,005
Hospitalización (en los pacientes fallecidos), días	11,7 ± 5,8	11,5 ± 4,9	11,9 ± 6,7	0,82
Tiempo total de seguimiento, días	43,6 ± 13,4	46,9 ± 13,0	40,3 ± 13,7	0,15
Admisión en UCI	30 (12,9)	19 (16,1)	11 (9,6)	0,21
Sangrados totales, n (%)	23 (9,9)	9 (7,6)	14 (12,3)	0,24
Clasificación del sangrado, n (%) Leve No mayor clínicamente relevante Mayor	 4 (17,4) 11 (47,8) 8 (34,8)	 1 (11,2) 4 (44,4) 4 (44,4)	 3 (21,4) 7 (50,0) 4 (28,6)	 0,13
Sangrado intracraneal, n (%)	0	0	0	--
Ictus / Embolismo sistémico, n (%)	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,9)	0,98
Trombosis venosa / Embolia pulmonar, n (%)	4 (1,7)	1 (0,8)	3 (2,6)	0,30
Muerte, n (%) COVID Sangrado	43 (18,5) 41 (17,7) 2 (0,8)	22 (18,6) 22 (18,6) 0	21 (18,4) 19 (16,7) 2	0,96 0,69 0,54

CO-211 Experiencia en la utilización de plasma hiperinmune en enfermedad por COVID-19

Cubillas García de la Torre D, Sáez Serrano M, Martín Hernández MP, Alfayate Lobo A, Menéndez Cuevas M, Melisa D, Moreno Paredes DN, Calo Pérez A, Colás Lahuerta B, Gómez Álvarez M, Escribano Serrat S, Estival Monteliu P, Gulino H, Benavente Cuesta C

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: El plasma hiperinmune (PH) se ha utilizado en epidemias previas como las producidas por los virus SARS, gripe A, MERS, ébola, etc., con resultados alentadores, pero sin evidencia científica procedente de ensayos clínicos aleatorizados. Su uso se ha postulado como posible terapia en la infección por COVID-19.

Material y métodos: Evaluamos la efectividad y la seguridad del uso de PH en pacientes con infección grave o potencialmente grave por COVID-19. Se recogen los datos de todos los pacientes tratados con PH en nuestro centro (n = 16). Las variables recogidas se resumen en la tabla I.

Analizamos la supervivencia tras la administración de plasma según la escala de progresión de la OMS (Tabla II) y según la precocidad de inicio de tratamiento.

Resultados: De los 16 pacientes que recibieron PH, un 37,5 % fallecieron en los días posteriores a la administración del PH por complicaciones de la enfermedad por COVID-19. El 65,5 % restante presentaron mejoría tras la administración del PH. A día de hoy un paciente permanece ingresado en el hospital, aunque con franca mejoría, mientras que el 56,25 % fueron dados de alta.

Realizamos análisis de supervivencia por grupos en función de la escala de progresión de la OMS. Aquellos que presentaban una enfermedad grave (puntuación en la escala = 6) suponían el 56,25 %, de los cuales el 55,55 % fallecieron por complicaciones derivadas de la enfermedad por COVID-19, mientras que el 44,5 % presentaron mejoría significativa, a pesar de que uno de ellos continúa ingresado a día de hoy. El 43,75 % presentaban una enfermedad leve (puntación = 5), de los cuales el 85,71 % presentó una evolución favorable de la enfermedad, con mejoría clínica y analítica y posterior salvo un paciente que falleció por una hepatitis aguda colestásica grave probablemente secundaria a enfermedad por COVID-19 (Fig. 1A).

Tabla I. Datos de interés de los pacientes tratados con PH

Sexo	Edad	Antecedentes personales	Día de transfusión	Escala OMS	*Exitus*
Varón	46	Trasplante renal	+ 28	9	Sí
Mujer	77	Diabetes *mellitus* tipo II	+ 18	6	Sí
Mujer	46	Sin interés	+ 6	5	No
Mujer	74	Ca de mama	+ 27	6	No
Mujer	80	Tiroidectomía	+ 11	6	Sí
Varón	53	Obesidad	+ 23	6	No
Varón	54	Sin interés	+ 18	9	Sí
Varón	65	Hipotiroidismo	+ 30	8	Sí
Varón	57	Sin interés	+ 31	8	No
Varón	43	Enfermedad de Crohn	+ 8	5	No
Mujer	58	HTA/IAM	+ 6	5	Sí
Varón	38	VIH, TBC	+ 9	6	No
Mujer	33	Neoplasia diseminada	+ 10	5	No
Varón	86	HTA/IRC. Miocarditis	+ 4	4	No
Mujer	89	HTA/IRC	+ 4	4	No
Varón	71	Miocardiopatía	+ 1	5	No

Tabla II. Escala de progresión de la OMS

Escala de progresión. OMS	Descripción	Puntuación
No infectado	No infectado; no detección RNA viral	0
Ambulatorio	Asintomático; detección RNA viral	1
Ambulatorio	Sintomático. Independiente	2
Ambulatorio	Sintomático. Necesidad de asistencia	3
Hospitalizado. Enfermedad leve	Hospitalizado. Sin oxígeno	4
Hospitalizado. Enfermedad leve	Hospitalizado. Oxígeno con mascarilla o puntas nasales	5
Hospitalizado. Enfermedad grave	Hospitalizado. Oxígeno por NIV o flujo alto	6
Hospitalizado. Enfermedad grave	Intubación o ventilación mecánica. PO2/FIO2 ≥ 150. O SpO2/FO2>0200	7
Hospitalizado. Enfermedad grave	Ventilación mecánica (p02/FIO2 < 150, o SpO2/FIO2 < 200), o vasopresor (norepinefrina > 0,3 µg/kg/min)	8
Hospitalizado. Enfermedad grave	Ventilación mecánica. PO2/FIO2 < 150 y vasopresor (norepinefrina > 0,3 µg/kg/min) o diálisis o ECMO	9

Analizamos también supervivencia en relación a la precocidad en la administración del plasma desde el ingreso. El 50 % de los pacientes recibieron administración de PH precoz (= 10 días), con una supervivencia del 87,5 %; mientras que el 50 % recibió una administración tardía con una supervivencia del 37,5 % (Fig. 1B).

En cuanto a la administración de PH sólo uno de ellos presentó un efecto adverso relacionado con la misma consistente en urticaria que se resolvió con antihistamínicos.

Conclusiones: A pesar de contar con un reducido número de pacientes, podemos afirmar que la administración de PH es un procedimiento seguro en nuestro centro, al igual que demuestran series de casos más amplias, donde la incidencia de efectos adversos relacionados con su administración es similar a la infusión de plasma no hiperinmune, a día de hoy muy baja.

Por otro lado, en cuanto a la efectividad del mismo, no podemos obtener conclusiones robustas debido a que carecemos de grupo control comparativo y al escaso número de pacientes.

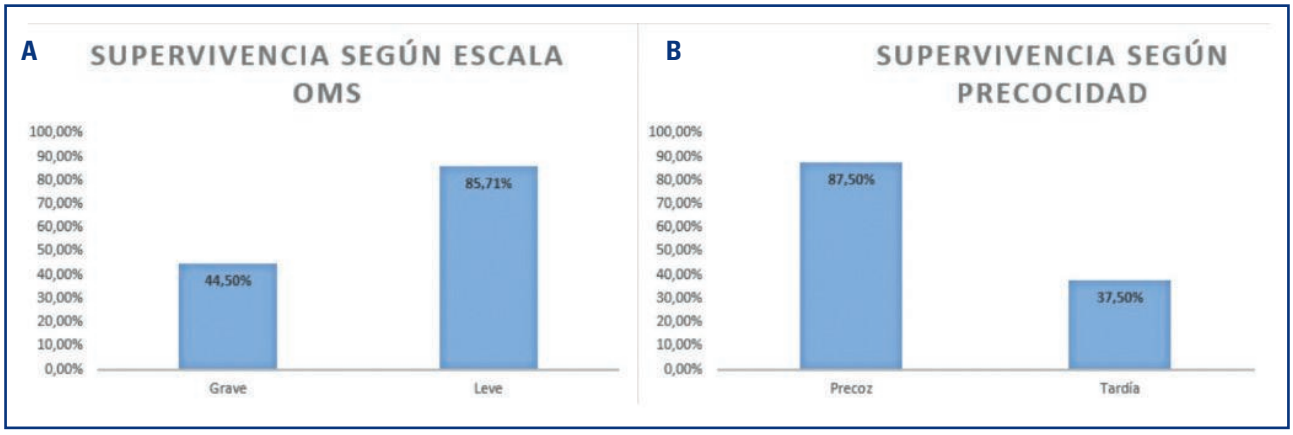


Figura 1. A. Supervivencia según la escala de la OMS. B. Supervivencia según precocidad.

No obstante, en nuestra serie de casos, se recoge que la infusión de PH en aquellos pacientes considerados leves por la escala de progresión de la OMS, al igual que una infusión precoz, podrían ser beneficiosos en la evolución de la infección por COVID-19, ya que en ambos casos se observan mejorías importantes en términos de supervivencia.

No existe conflicto de intereses.

CO-212 Los ensayos clínicos en hemofilia durante la pandemia de la COVID-19

Cebanu T, García-Barcenilla S, González-Zorrilla E, Martín-Salces M, Rivas-Pollmar I, Butta-Coll N, García Arias-Salgado E, Monzón-Manzano E, Acuña-Butta P, Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción: El Hospital Universitario La Paz es centro de tratamiento para la hemofilia (CTH), con un equipo de ensayos de la Unidad de Trombosis y Hemostasia (UTH) que llevan a cabo un total de 59 ensayos clínicos (EC) y registros activos con 211 pacientes incluidos. Debido a la crisis sanitaria provocada por el SARS-CoV-2, se han tenido que adaptar todos los procedimientos de EC mediante la telemedicina (TM), para reducir el riesgo de contagio.

Materiales y métodos: Se estableció un protocolo para continuar en la medida de lo posible con las visitas de forma telemática y suministrar medicación a los pacientes.

Resultados: Tras una serie de sucesos relacionados con la pandemia COVID-19 descritos en la figura 1, el 15 de marzo se estableció el estado de alarma por las Autoridades. Seguidamente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció el 16 de marzo una nota informativa con medidas excepcionales aplicables a los EC. Desde nuestra unidad, en el periodo de un mes de confinamiento, se organizó un total de 7 envíos de medicación para los pacientes de EC, 6 fueron enviados dentro de la Comunidad de Madrid (CM) y uno a Andalucía. Todos los envíos, coincidieron con las visitas telefónicas realizadas por el investigador. Los datos recogidos en estas visitas se refirieron a la condición general del paciente, incluyendo el estado emocional; la medicación concomitante, los eventos adversos, los sangrados, los ajustes de dosis y signos sugestivos de trombosis. Dichos datos, se recogieron remotamente a través de una red privada del hospital para acceder a la historia de los pacientes y cumplir con la Ley de Protección de Datos vigente.

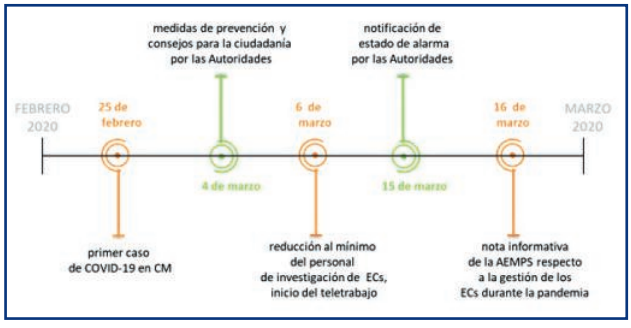


Figura 1. Cronología de la pandemia COVID-19.

Cabe destacar que a primeros de marzo hubo visitas presenciales de dos pacientes para recoger la medicación y que, durante el confinamiento, otros dos pacientes acudieron a las consultas de enfermería para el tratamiento profiláctico.

Durante el estado de alarma, el equipo investigador contactó de manera telemática con los pacientes. La enfermera de EC solucionó por teléfono dudas de 32 pacientes y, en función de la situación, los pacientes fueron referidos al médico o a Urgencias del CTH. La coordinadora de ensayos, contactó con 17 pacientes para coordinar los suministros de medicación y la recogida de datos de infusión y sangrados.

Conclusión: En EC siempre se hizo un manejo telemático de los datos. La monitorización de estos datos ayudó a verificar el estado del paciente, la medicación y trazabilidad de la misma. La TM no puede sustituir la atención asistencial al paciente, sin embargo, en esta situación de crisis, minimiza el riesgo de contagio de la población y mitiga la alta carga de trabajo en el hospital. En nuestro hospital en menos de 4 semanas, un 95 % de su actividad fue dedicada a pacientes con SARS-CoV-2. Las medidas adoptadas para realizar los EC durante el estado de alarma posibilitaron el cumplimiento de las visitas por protocolo con un servicio interactivo y flexible que fue aceptado favorablemente por los pacientes y que sigue teniendo aplicabilidad a día de hoy.

Sin declaración de conflicto de interés.

CO-213 Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con trombopenia inmune primaria: evolución clínica y analítica

De la Cruz Benito B[1], Rivas Pollmar MI[2], Álvarez Román MT[2], Lázaro del Campo P[1], Ramírez López A[1], Trelles Martínez R[1], Martín Salces M[2], García Barcenilla S[2], Cebanu T[2], Acuña Butta P[2], Monzón Manzano E[2], González Zorrilla E[2], Jiménez Yuste V[2], Butta N[2]

[1]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [2]Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) se define como una enfermedad adquirida caracterizada por la destrucción periférica de las plaquetas, ante la pérdida de tolerancia inmune. Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, la trombocitopenia, generalmente leve, se ha identificado como una complicación frecuente de dicha infección, sin haber podido determinar hasta la actualidad los mecanismos que la explican. Dados estos hallazgos, nuestro objetivo es describir la evolución clínica y analítica de los pacientes con PTI e infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 en el que se han analizado 142 pacientes con PTI. Todos los pacientes con diagnóstico de PTI e infección por SARS-CoV-2 fueron incluidos. De todos ellos, se han recogido características demográficas y clíni-

cas, así como el método diagnóstico de COVID-19 (reacción en cadena de la polimerasa o PCR de frotis naso-faríngeo o serología en aquellos casos con PCR negativa, pero síntomas compatibles).

Resultados: Durante el periodo de estudio, 10 pacientes de nuestra cohorte fueron diagnosticados de COVID-19. Sus características demográficas y clínicas, así como las estrategias terapéuticas específicas para PTI y para la infección por SARS-CoV2- se recogen en la tabla I.

El 50 % de los pacientes presentaba una cifra de plaquetas inferior a 100×10^9/L en el momento del diagnóstico de COVID-19, incluyendo entre ellos 2 pacientes con PTI en recaída y 2 pacientes con PTI de nuevo diagnóstico. Se realizó seguimiento analítico en 7 pacientes, no siendo posible en el resto dado el contexto epidemiológico con restricción de visitas hospitalarias o el diagnóstico retrospectivo de COVID-19. La figura 1A muestra la evolución en la cifra de plaquetas durante la primera semana tras el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Todos los pacientes presentaban una cifra superior a 100×10^9 plaquetas/L en el día 7 tras el diagnóstico, documentándose trombocitosis (plaquetas $> 400 \times 10^9$/L) en 5 pacientes. Dicha trombocitosis requirió reducción de dosis del tratamiento específico para PTI, e incluso su suspensión, en varios pacientes. La figura 1B muestra la evolución y ajuste de tratamiento en uno de ellos. Aquellos pacientes con PTI en recaída o PTI de nuevo diagnóstico (todos ellos con cifra de plaquetas $< 30 \times 10^9$/L) en el momento del diagnóstico de COVID-19 presentaron muy buena respuesta al tratamiento, con normalización de la cifra de plaquetas en menos de 7 días.

Conclusiones: A diferencia de lo observado en la población general, donde la infección por SARS-CoV-2 se relaciona frecuentemente con el desarrollo de trombocitopenia leve, se ha observado una tendencia a la trombocitosis en pacientes con diagnóstico de PTI y COVID-19. Dicha trombocitosis se muestra tanto en pacientes con PTI crónica como en pacientes con PTI en recaída o de nuevo diagnóstico, lo que permite la suspensión precoz del tratamiento. Son necesarios más estudios para conocer el mecanismo por el que se produce esta respuesta.

Conflicto de intereses: Víctor Jiménez Yuste ha recibido financiación por asistir a simposios/congresos y/o honorarios por ponencias o como consultor de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, NovoNordisk, Sobi, Roche, Octapharma y Pfizer. María Teresa Álvarez Román ha recibido honorarios como consultora para Bayer, Takeda, Roche, Pfizer, CSL Behring, Novartis, Novonordisk y Amgen y como ponente en múltiples reuniones. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

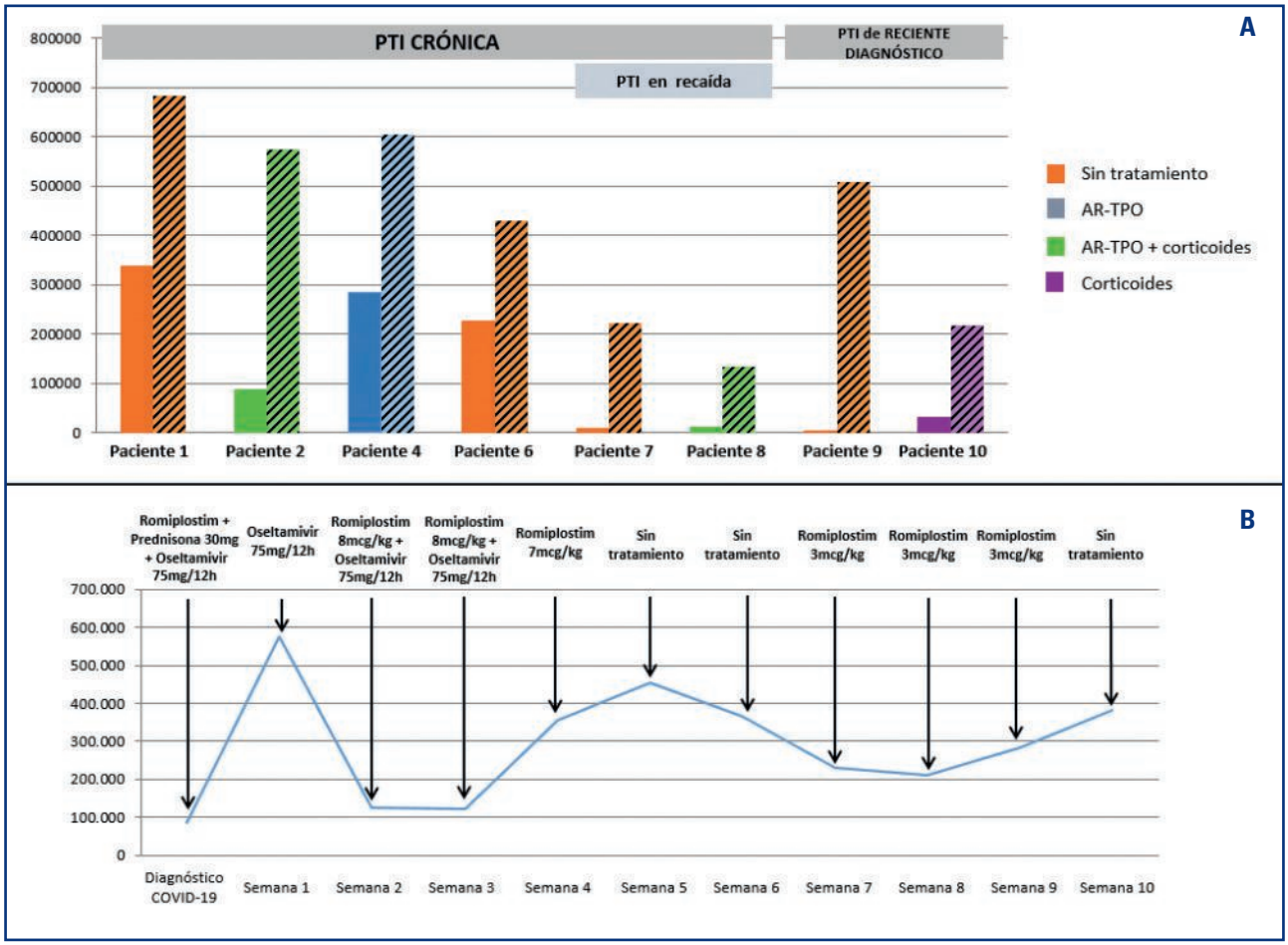


Figura 1. A. Cifra de plaquetas en día 1 (columnas lisas) y día 8 (columnas rayadas) tras el diagnóstico de COVID-19. B. Evolución de cifra de plaquetas y ajuste de tratamiento en paciente 2.

Tabla I. Características clínicas y demográficas de los pacientes con PTI y COVID-19

	Edad	Tipo de PTI	Tratamiento para PTI en el momento del diagnóstico de COVID-19	Comorbilidades	Fiebre	Odinofagia	Tos persistente	Disnea	Anosmia	Disgeusia	Mialgias/artralgias	¿Ha sido realizada PCR?	Resultado de PCR	Resultado de test serológico	Ingreso hospitalario	Tratamiento para COVID-19
Paciente 1	83	Crónica	Ninguno	Ninguna	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Positiva		No	HCQ + Azitromicina
Paciente 2	56	Crónica	Corticoides + Romiplostim + Oseltamivir	VIH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Positiva		Sí	HCQ
Paciente 3	79	Crónica	Eltrombopag	Ninguna	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Positiva		No	Ninguno
Paciente 4	84	Crónica	Eltrombopag	Dislipemia, fibrilación auricular	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Positiva		Sí	HCQ+ Azitromicina
Paciente 5	67	Crónica	Ninguno	Dislipemia, diabetes *mellitus* tipo 2, SAHS	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Negativa	Positiva (IgM, IgG)		Ninguno
Paciente 6	74	Crónica	Ninguno	Dislipemia, asma	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Positiva		Sí	HCQ + Azitromicina + Tocilizumab
Paciente 7	94	Crónica	Ninguno	HTA, EPOC	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Positiva		Sí	HCQ
Paciente 8	76	Crónica	Corticoides + Romiplostim	Diabetes *mellitus* tipo 2, HTA	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Positiva		No	Ninguno
Paciente 9	55	Reciente diagnóstico	Ninguno	Dislipemia	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Positiva		Sí	HCQ
Paciente 10	41	Reciente diagnóstico	Corticoides	Ninguna	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	-	Positiva (IgM, IgG)		Ninguno

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; SAHS: síndrome de apnea e hipopnea del sueño; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HCQ: hidroxicloroquina.

CO-214 Coagulación en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19: impacto pronóstico, manifestaciones trombóticas y hemorrágicas

López-Menargues P[1], Uribe BM[1], Mompel O[1], García-Serra R[2], Orero MT[1], Hernández F[1], Mena A[1], Roig M[1], Lis MJ[1], López-Pavia ME[1], Pérez PL[1], Collado R[1], Javier K[1], Ibáñez F[1], Cerveró A[1], Linares M[1]

[1]Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. [2]Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Fundación Investigación Hospital General Universitario. Valencia

Introducción: Dada la global pandemia por COVID-19, hay necesidad de conocer las manifestaciones trombóticas y hemorrágicas asociadas con la coagulopatía por COVID-19, así como la utilidad clínica de los parámetros de la coagulación para predecir riesgo de hemorragia, trombosis y gravedad de la enfermedad. En este sentido, valores elevados de dímero D (DD) así como tiempo de protrombina prolongado (TP) se han asociado con una supervivencia menor y una mayor de necesidad de cuidados intensivos.

Objetivos: a) Describir la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19; y b) investigar el impacto pronóstico de los parámetros de la coagulación y su relación con hemorragia y trombosis.

Pacientes y métodos: Se han incluido 286 pacientes con infección de COVID-19 ingresados en nuestro hospital desde el 1 marzo al 31 mayo de 2020. El diagnóstico se confirmó mediante PCR de exudado nasofaríngeo y/o detección de los anticuerpos en suero. La mediana de edad fue de 71 años (18-100), incluyendo 153 hombres y 133 mujeres. Se analizaron los siguientes parámetros de coagulación: TP, TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado), fibrinógeno, DD, criterios de coagulación intravascular diseminada (CID) según ISTH. Se dividió a los pacientes en los siguientes subgrupos: UCI frente a no-UCI, vivo frente a *exitus*, neumonía frente a no neumonía. Asimismo, se correlacionaron los parámetros de la coagulación con manifestaciones hemorrágicas, trombóticas y con la estancia hospitalaria en los 226 supervivientes. Los pacientes recibieron de forma rutinaria profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

Resultados: En nuestra serie 10 pacientes (3,5 %) presentaron trombosis: 9 pacientes desarrollaron tromboembolismo pulmonar (TEP) siendo en 5 secundario a TVP (trombosis venosa profunda) en miembros inferiores y 1 paciente sufrió un episodio de TVP al diagnóstico; en 9 de los 10 pacientes con trombosis hubo asociación con elevación de DD y fibrinógeno. Respecto a las manifestaciones hemorrágicas, 3 pacientes (1,1 %) sufrieron episodios de hemorragia gástrica asociándose con alargamiento del TP. 5 pacientes (1,8 %) cumplían criterios analíticos de CID sin correlacionarse con severidad de la enfermedad (UCI y/o mortalidad), hemorragia ni trombosis. El impacto pronóstico (UCI, exitus, neumonía y días de hospitalización) de los diferentes parámetros hemostáticos se encuentra reflejado en la tabla I y en la figura 1, destacando una elevación de DD en pacientes con neumonía, ingreso en UCI y *exitus*. El TP se mostró más prolongado en pacientes que fallecieron y el fibrinógeno más elevado en pacientes que desarrollaron neumonía. El ingreso fue significativamente más prolongado en pacientes con fibrinógeno elevado.

Tabla I. Impacto pronóstico de los parámetros hemostáticos

n =	Neumonía Sí 242	Neumonía No 44	UCI Sí 42	UCI No 244	*Exitus* Sí 60	*Exitus* No 226
TP (segs)*[1]	12,8	12,8 p = 0,9	13,2	12,8 p = 0,2	13,7	12,6 p < 0,0001
TTPA (segs)*[1]	29	29 p = 0,7	28,1	29 p = 0,7	29	29 p = 0,5
Fibrinógeno (mg/dL)[1]	599	525 p < 0,0001	621	587 p = 0,37	607	587 p = 0,2
Dímero D (ng/mL)[1]	588	366 p = 0,04	612	371 p = 0,04	718,5	345 p < 0,0001
Criterios de CID[2] Sí	4 (1,7)	1 (2,3)	0 5 (2)		0 5 (2)	
No	238 (98,3)	43 (97,7) p = 0,77	42 (100)	239 (98) p = 0,35	60 (100)	221 (98) p = 0,2

Conclusiones:

1. Los alteraciones en parámetros de hemostasia al ingreso pueden ser identificadores tempranos de progresión desfavorable en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.
2. La elevación de DD es el parámetro que muestra un mayor impacto pronóstico adverso en los aspectos analizados, mostrando también el alargamiento del TP y elevación del fibrinógeno asociación con evolución desfavorable.
3. La incidencia de CID fue baja (1,8 %), así como la frecuencia de manifestaciones hemorrágicas (1,1 %).
4. La incidencia de complicaciones trombóticas fue de un 3,5 %, inferior a lo referido en otras series probablemente debido al beneficio de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

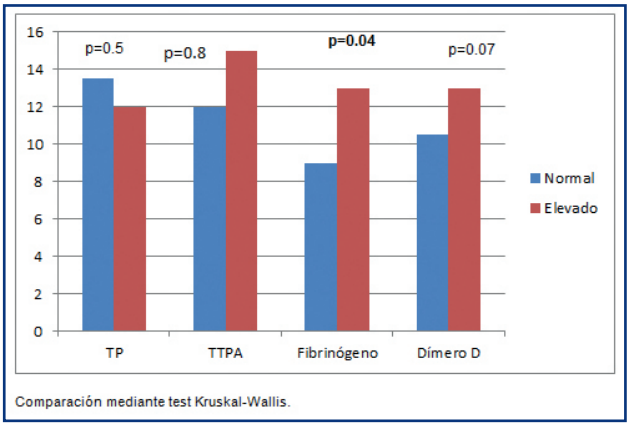


Figura 1. Días de ingreso según parámetros hemostáticos en los 226 supervivientes.

CO-215 Alta incidencia de trombosis en los pacientes con infección grave por COVID-19: la HBPM a dosis intermedias no reduce el riesgo de trombosis, pero se asocia a menor mortalidad

Perea Durán G, Muñoz Marín L, Subirana Bofill R, Valle Beltrán A, Solanich Valldaura MT, Artigas Soler A, Reyes Kim K, Gasulla Rodríguez A, Castro Ríos JG, Oliva Morera JC
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Sabadell, Barcelona

Introducción: La infección por el virus SARS-CoV 2 (COVID-19) se asocia a una activación sistémica de la coagulación y a complicaciones trombóticas, en especial en pacientes (pcs) graves. El uso de dosis intermedias de heparina de bajo peso molecular (HBPMDI) para prevenir la trombosis en este contexto es controvertido. En este estudio se ha analizado la incidencia de trombosis en pcs COVID-19 ingresados en UCI y se ha evaluado el valor del dímero D (DD) y el efecto de la HBPMDI sobre la trombosis y la mortalidad.

Métodos: Se han incluido todos los pcs ingresados en la UCI por distrés respiratorio grave por COVID-19 entre marzo y mayo del 2020. Todos los pcs recibieron profilaxis con HBPM desde el ingreso y los tratamientos (tto) para la infección según los protocolos vigentes. A partir del mes de abril en los pcs con cifra de DD > 3000 ng/mL (DD > 3000) se recomendó el uso de HBPMDI (enoxaparina 0,5 mg/12 horas o cada 24 horas si insuficiencia renal). Se ha comparado la incidencia de trombosis y mortalidad entre los pcs con DD > 3000 que recibieron HBPMDI y los que no.

Resultados: Se incluyeron 124 pcs (94H/30M) con una media de edad de 61 años (31-82). La mediana de días de ingreso en la UCI fue de 12 días (1-99). Como factores de riesgo cardiovascular: 50 % HTA, 18 % diabetes, 42 % dislipemia y 27 % obesidad. Destaca que el 21 % de los pcs no presentaba ningún factor de riesgo cardiovascular. El 80 % (n = 99) de los pcs presentó un DD > 3000 y el 94 % DD >1500.

La mortalidad fue del 38 % (n = 47) y la incidencia de trombosis fue de 26,6 % (n = 33). El total de eventos trombóticos fueron 39: 5 pcs presentaron más de uno. Las trombosis venosas representaron el 79 % de los eventos trombóticos y las arteriales el 21 %. Trombosis venosas: TEP (n = 15, el 53 % segmentarios/subsegmentarios), trombosis cáteter (n = 11) y TVP EEII 4 % (n = 5). Trombosis arteriales: IAM (n = 2), AVC isquémico (n = 3), necrosis distal (n = 2) y una isquemia intestinal. La media de días entre el ingreso en la UCI y la trombosis fue de 11 días (1-46).

Ningún pcs con DD < 1500 presentó trombosis ni éxitus. Sólo 2 (8 %) pcs con DD < 3000 presentó trombosis frente a 31 (31 %) con DD > 3000 (p = 0,018) y la mortalidad fue de 16 % y 44 % respectivamente (p = 0,01). El 57 % de los pcs con DD > 3000 recibieron HBPMDI. En comparación con los pcs con DD > 3000 que solo recibieron dosis profilácticas, no se observaron diferencias en la incidencia de trombosis entre ambos grupos. Sin embargo, la mortalidad en los pcs tratados con HBPMDI fue significativamente inferior que la de los pcs con DD>3000 tratados con dosis profilácticas 31 % frente a 62 % (p = 0,01). En el análisis multivariado las variables que se asociaron a una mayor mortalidad fueron la diabetes (OR = 17,7; IC 95 % = [1,9-161,3]), la edad (OR = 1,1; IC 95 % = [1,02-1,18]), el DD elevado (1,007; IC 95 % = [1,002-1,012]) y la probabilidad de fallecer fue 20 veces superior en los pcs que no recibieron tto con HBPMDI (OR = 19,5; IC 95 % = [3,2-111,1]). No se observó ninguna hemorragia grave en los pcs tratados con HBPMDI.

Conclusiones: La incidencia de complicaciones trombóticas es elevada en los pcs COVID19 graves (26,6 %) especialmente en forma de TEP y trombosis de cáteter. La elevación del DD > 3000 ng/mL se correlaciona con mayor incidencia de trombosis y mortalidad. El tto con HBPMDI no redujo el riesgo de trombosis pero se asoció con una menor mortalidad.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CO-216 ¿Es la anticoagulación crónica previa un factor protector en la infección por COVID-19? Estudio Corona

Corrochano M[1], Acosta R[1], Miqueleiz S[2], Rodríguez D[2], Quijada MA[3], Fraga E[4], Soria JM[5], Jiménez I[2], Martínez V[1], Castillo M[6], Amaro K[3], Albiol N[1], Souto JC[1]
[1]Unidad de Trombosis y Hemostasia, [2]Área de Ensayos Clínicos (AGDAC) y [3]Servicio de Farmacología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [4]ALBA Synchrotron. Barcelona. [5]Unidad de Genómica en Enfermedades Complejas. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona. [6]Centro de Investigación del Medicamento. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona

Introducción: Los eventos tromboembólicos venosos (TEV) son una complicación claramente documentada en pacientes con infección por coronavirus 19 (COVID-19), especialmente en casos severos. La incidencia de TEV es alrededor del 27 % en pacientes críticos y es aún mayor cuando se realiza un cribado con ecografía para TEV, aumentando hasta un 69 %. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la principal causa de muerte en los pacientes con COVID-19, pero la evaluación post mortem ha demostrado que la embolia pulmonar puede ser la causa directa de muerte hasta en un 30 % de los casos.

Estudios observacionales sugieren que la anticoagulación sistémica puede estar asociada con mejores resultados entre los pacientes hospitalizados. El objetivo principal de este estudio es evaluar la mortalidad de los pacientes anticoagulados y/o antiagregados por otros motivos previo al ingreso por COVID-19. Nuestra hipótesis es que la anticoagulación crónica previa podría tener un efecto protector en estos pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo con pacientes que ingresaron por COVID-19 en nuestro centro en un periodo de 3 meses (marzo-mayo 2020). Se incluyó a todo sujeto con un resultado positivo para SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y que permaneciera ingresado un mínimo de 24 horas en una planta de hospitalización convencional y/o UCI con enfermedad moderada-grave. El proyecto fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

Resultados: Se analizaron un total de 1707 pacientes. La mediana de edad fue 67 años, un 47 % de los pacientes eran mujeres.

La mayoría de los pacientes no recibían tratamiento anticoagulante ni antiagregante previo al ingreso (n = 1194), 190 (11 %) se encontraban anticoagulados (AC) y 339 (20 %) antiagregados (AA).

La incidencia de eventos trombóticos en los pacientes no AC ni AA fue de un 3,19 %, en el grupo de pacientes AC fue de 2.63 % (p = 0,41) y en los pacientes AA aún menor (1,2 %, p = 0,01).

La mortalidad global fue de un 20 % en los pacientes ingresados por COVID-19 moderado-grave, siendo mayor en el grupo de pacientes anticoagulados (36,8 %, p < 0,001) y antiagregados (36,8 %, p < 0,001) respecto a los pacientes no tratados. Los resultados principales se resumen en la tabla I.

Conclusiones: Las covariables como la edad, el índice de Charlson, la obesidad y el EPOC son claramente diferentes en los grupos analizados. Para intentar reducir el probable efecto confusor de estas variables aplicamos un análisis tipo *"propensity score matching"*. Se compararon 134 pacientes de cada grupo con similares características basales y en estos la mortalidad fue de un 27,6 % en el grupo no AC ni AA y de 32,09 % en el grupo de pacientes AC, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,5) entre ambos grupos.

CO-217 Estudio de la incidencia y características de la infección por COVID-19 en pacientes con SMD incluidos en el registro del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Tormo M[1], Díaz Beyá M[2], Gil A[3], De Paz R[4], Font P[5], Quispe I[6], Izuzquiza M[7], Pérez MA[8], Requena MJ[9], Muñoz-Novas C[10], Ricard MP[11], Ramos F[12], Muntion S[13], Escolano C[14], Gómez M[15], Arnán M[16], Medina F[17], Benlloch L[18], Díez-Campelo M[13], GESMD[19]

[1]Hospital Clinico Universitario. Instituto de investigación sanitaria INCLIVA. Valencia. [2]Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. Barcelona. [3]Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. [4]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [5]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [6]Complejo Universitario de Navarra. Pamplona. [7]Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona. [8]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [9]Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. [10]Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [11]Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Alcorcón, Madrid. [12]Hospital de León. León. [13]Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [14]Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. [15]Hospital Parc Taulí de Sabadell. Sabadell, Barcelona. [16]ICO. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [17]Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [18]Gestión de Datos e Investigación Clínica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). [19]Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Introducción: La pandemia producida por la infección del SARS-CoV-2 (COVID-19) ha modificado también el curso clínico y la atención de los pacientes con síndrome mielodisplásicos (SMD). Aunque la información es escasa, los pacientes con cáncer (incluyendo neoplasias hematológicas) presentan un mayor riesgo de infección, una evolución más compleja y una mortalidad superior a la de otros pacientes infectados.

Objetivo: Analizar las características y la evolución de pacientes con SMD incluidos en el registro del GESMD (RESMD) que han tenido una infección COVID-19.

Pacientes y métodos: Desde el GESMD se solicitó información retrospectiva durante el período de tiempo de marzo a junio de 2020 acerca de las características clínicas y biológicas de los pacientes infectados por COVID-19 además de las características relativas a la infección padecida, tratamiento recibido y su evolución. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables recogidas.

Resultados: En este estudio han participado 28 centros del GESMD que han reportado datos de 105 pacientes con CO-

Tabla I.

	Población total	No AC ni AA	Población anticoagulada (AC)		Población antiagregada (AA)	
	n = 1707	n = 1194	n = 190	p*	n = 340	p*
Edad (mediana y RIC)	67 (55 - 81)	61 (50 - 73)	82 (74 - 87)	< ,001	79 (70 - 87)	< ,001
Índice Charlson (media y DS)	3,36 (2,64)	2,5 (2,21)	5,95 (2,4)	< ,001	5,56 (2,21)	< ,001
Género (femenino)	808 (47 %)	605 (51 %)	79 (42 %)	0,02	128 (38 %)	< ,001
Obesidad (sí)	253 (14,9 %)	164 (15 %)	41 (21,6 %)	0,006	53 (15,6 %)	0,43
EPOC (sí)	246 (14,4 %)	124 (10,4 %)	57 (30 %)	< ,001	69 (20,3 %)	< ,001
Eventos trombóticos (TEP/TVP)	59 (3,46 %)	50 (4,19 %)	5 (2,63 %)	0,41	4 (1,2 %)	0,01
Mortalidad**	334 (20 %)	148 (12,4 %)	70 (36,8 %)	< ,001	125 (36,8)	< ,001

*Los p-valores se han calculado para los grupos de anticoagulados y antiagregados contra el grupo de pacientes sin tratamiento. Para las variables continuas, hemos aplicado Welch Two Sample t-test para la diferencia de medias y para contrastar la igualdad de proporciones 2-sample t-test.
**9 pacientes se encontraban anticoagulados y antiagregados.

VID-19 y SMD. La mediana de edad de los pacientes fue de 80 años (53-100), siendo el 70 % mujeres (67/105). La clasificación OMS 2008 en los 37 pacientes de los que se dispone a día de hoy de información en el RESMD fue: 2 CRDU tipo ARS, 10 CRDM, 5 SMD con del(5q), 11 AREB-1, 4 AREB-2, 4 LMMC y 1 SMP no LMMC. Con respecto al tratamiento de la mielodisplasia, 63 pacientes (60 %) estaban recibiendo algún tratamiento en el momento del episodio: 25 (25,3 %) azacitidina, 16 (16,1 %) eritropoyetina, 11 (11,1 %) trasfusiones regulares de hematíes, 4 (4 %) lenalidomida, 2 (2 %) decitabina, 1 (1 %) ATG y 4 (4 %) otros. El 85 % de los pacientes presentaban comorbilidades con una mediana de 2 por paciente (1-7). Con respecto a la infección COVID-19 (Tabla I), un 84.2 % de los pacientes presentaron neumonía y solo un 13,9 % fueron asintomáticos. Los síntomas presentados en el episodio fueron: fiebre (82,7 %), disnea (66,3 %), tos (62,4 %), diarrea (12,5 %), nauseas y/o vómitos (6,7 %), odinofagia (5,6 %), rinorrea (5,5 %), cefalea (4,4 %), anosmia (1,1 %) y ageusia (1,1 %). El origen de la infección fue desconocido en el 72,6 % de los pacientes, contagio familiar en el 17,6 % y nosocomial en el 9,8 %. Requirieron hospitalización el 82,7 % de los pacientes con una mediana de 10 días (1-44) de duración del ingreso. Recibieron tratamiento específico para el COVID-19 el 84,7 % de los pacientes (n = 89). El tratamiento del SMD tuvo que interrumpirse en el 36,1 % de los pacientes. Fallecieron por COVID-19 un total de 46 (43,8 %) pacientes. Únicamente 1 de los 25 pacientes que requirieron cuidados intensivos ingresó en la UCI y en otros 24 pacientes se desestimó su ingreso.

Tabla I. Características y tratamientos recibidos por los pacientes con COVID-19

Características de los pacientes			Tratamiento recibido COVID-19	
Variable	**Mediana**	**Rangos**	**Variable**	**(%)**
Edad (años)	80	53-100	Hidroxi/ cloroquina	88,3
Hb (g/dL)	10,5	5,0-14,0	HBPM profilaxis	61,4
Neutrófilos (× 10^9/L)	3	0-21	Lopinavir/ Ritonavir	51,8
Linfocitos (× 10^9/L)	1,0	0-6,0	Azitromicina	49,4
Plaquetas (× 10^9/L)	157	22-441	Corticoides	43,9
LDH (U/L) (× 10^9/L)	285	27-30457	Tocilizumab	6,3
Ferritina máx. (ng/mL)	1581	43-15638	HBPM tratamiento	3,1
Troponina máx. (ng/mL)	3,5	0-1683	Anakinra	2,6
IL6 máx. (ng/mL)	44	0-284	Ensayo clínico	2,6
Dímero D máx, (ng/mL)	1027	0-35000	Remdesivir	1,3
Sat, O2 mín, (%)	92	70-100	Plasma convaleciente	0

Conclusiones: Los pacientes con SMD representan un grupo vulnerable para la infección por COVID-19 al tratarse de pacientes mayores con comorbilidades. La mayoría de los pacientes precisan de ingreso hospitalario y presentan una elevada mortalidad, en parte motivada por la limitación terapéutica. Se continúa recogiendo información clínica de los casos incluidos para su presentación definitiva durante el congreso.

Los autores del presente trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

CO-218 Desarrollo y validación de un modelo predictivo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 basado en la edad, género y marcadores de coagulopatía

Velasco Rodríguez D, Alonso Domínguez JM, Vidal Laso R, Laínez González D, García Raso A, Martín Herrero S, Herrero González A, Martínez Alfonzo I, Jiménez Barral E, Serrano López J, Askari E, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2, 2019-nCoV (COVID-19), aunque es similar a otros síndromes virales, puede potencialmente producir un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, microtrombosis diseminadas, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico y shock, especialmente en pacientes ancianos con comorbilidades. Nuestro objetivo fue evaluar, en pacientes con COVID-19 que precisan hospitalización, el riesgo de variables demográficas, antecedentes médicos y parámetros de laboratorio en urgencias para predecir mortalidad.

Métodos: Evaluamos de forma retrospectiva 2879 pacientes con COVID-19 moderada/grave de 4 hospitales de la Comunidad de Madrid: Hospital General de Villalba (Collado Villalba), Hospital Infanta Elena (Valdemoro), Hospital Universitario Rey Juan Carlos (Móstoles) y Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Se recogieron datos de su evolución clínica hasta el 17 de abril de 2020. Sólo se analizaron aquellos pacientes que habían sido dados de alta y aquellos que habían fallecido durante el ingreso. Criterios de exclusión: pacientes que permanecían ingresados en el momento del análisis y aquellos anticoagulados de forma crónica. Se analizó la relación de varios factores de riesgo previamente publicados (edad, género, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, tabaquismo, obesidad (índice de masa corporal >30 kg/m^2), insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular estimada 2), patología cardiovascular y/o pulmonar, ferritina sérica, recuento de linfocitos, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina (TP), fibrinógeno, dímero-D y recuento de plaquetas) con mortalidad intrahospitalaria mediante regresión logística multivariable. Utilizando variables categorizadas (para aumentar su reproducibilidad), se creó un modelo predictivo, siendo éste posteriormente validado en una cohorte independiente.

Resultados: Un total de 2070 pacientes COVID-19 hospitalizados fueron finalmente incluidos en el análisis multivariable. Tasa de mortalidad intrahospitalaria: 16,81 %.

La edad entre 61-70 años (p < 0,001; *odds ratio* [OR]: 7,69; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 2,93-20,14), edad 71-80 años (p < 0,001; OR: 14,99; IC 95 %: 5,88-38,22), edad > 80 años (p < 0,001; OR: 36,78; IC 95 %: 14,42-93,85), género masculino (p < 0,001; OR: 1,84; IC 95 %: 1,31-2,58), niveles de dímero-D > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (p = 0,003; OR: 1,79; IC 95 %: 1,22-2,62), y un TP >14 segundos (p < 0,001; OR: 2,18; IC 95 %: 1,49-3,18) se asociaron de forma independiente con un aumento de mortalidad intrahospitalaria (Tabla I). La fórmula matemática del modelo es= EXP {-4,585 + (0,610 si género masculino) + (0,581 si dímero-D >2 LSN) + (0,778 si TP alargado) + [(0,855 si 51-60 años) o (2,04 si 61-70 años) o (2,708 si 71-80 años) o (3,605 si > 80 años)]}. El modelo, con punto de corte arbitrario de 0,076, mostró un área bajo la curva de 0,81 en la cohorte de desarrollo (n = 1270), sensibilidad 95,83 %, especificidad 41,46 %, valor predictivo negativo 98,01 % y valor predictivo positivo 24,85 %. Estos resultados fueron validados en una cohorte independiente (n = 800) (Tabla II).

Conclusiones: Hemos desarrollado y validado un modelo predictivo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 moderado/grave basado en la edad, género, TP y dímero-D. El uso de esta herramienta pronóstica puede identificar un subgrupo de bajo riesgo de mortalidad que podría beneficiarse de alta precoz o derivación a centros sanitarios de apoyo, para evitar así el colapso de hospitales de enfermos agudos.

Tabla I. Características de los pacientes con COVID-19 a su llegada a Urgencias y análisis univariable

Variables	Pacientes totales (n = 2070)	Dados de alta (n = 1677)	Fallecidos (n = 393)	p	Odds ratio (IC 95 %)
Edad (años)	65,68 ± 16,84	62,55 ± 16,28	79,05 ± 11,90	< 0,001	
Rango	20-104	25-104	20-100		
Edad categorizada					
≤ 50 años	403 (19,48)	392 (97,27)	11 (2,73)	< 0,001	
51-60 años	379 (18,32)	360 (95,00)	19 (5,00)	< 0,001	1,88 (0,88-4,01)
61-70 años	413 (19,96)	363 (89,89)	50 (12,11)	< 0,001	4,91 (2,52-9,57)
71-80 años	437 (21,12)	325 (74,37)	112 (25,63)	< 0,001	12,28 (6,49-23,21)
> 80 años	437 (21,12)	237 (54,23)	200 (45,77)	< 0,001	30,07 (16,05-56,35)
Género					
Hombres	1186 (57,29)	938 (79,08)	248 (20,92)	0,008	1,36 (1,08-1,70)
Mujeres	884 (42,71)	740 (83,71)	144 (16,29)	0,008	1,36 (1,08-1,70)
Comorbilidades- n (%)					
No	752 (36,32)	686 (91,20)	66 (8,80)	< 0,001	3,42 (2,58-4,53)
Sí	1318 (63,68)	992 (75,30)	326 (24,70)	< 0,001	3,42 (2,58-4,53)
Hipertensión arterial- n (%)					
No	1140 (55,37)	1006 (88,24)	134 (11,76)	< 0,001	2,88 (2,29-3,63)
Sí	919 (44,63)	664 (72,25)	255 (27,75)	< 0,001	2,88 (2,29-3,63)
Diabetes *mellitus*- n (%)					
No	1650 (80,13)	1380 (83,63)	270 (16,37)	< 0,001	2,09 (1,63-2,69)
Sí	409 (19,87)	290 (70,90)	119 (29,10)	< 0,001	2,09 (1,63-2,69)
Obesidad- n (%)					
No	707 (70,56)	588 (83,17)	119 (16,83)	0,664	1,08 (0,76-1,55)
Sí	295 (29,44)	242 (82,03)	53 (17,97)	0,664	1,08 (0,76-1,55)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes con COVID-19 a su llegada a Urgencias y análisis univariable

Variables	Pacientes totales (n = 2070)	Dados de alta (n = 1677)	Fallecidos (n = 393)	p	Odds ratio (IC 95 %)
Tabaquismo- n (%)					
No	1971 (95,86)	1599 (81,13)	372 (18,87)	0,795	1,07 (0,62-1,85)
Sí	85 (4,14)	68 (80,00)	17 (20,00)	0,795	1,07 (0,62-1,85)
Patología cardiovascular- n (%)					
No	1732 (84,24)	1446 (83,49)	286 (16,51)	< 0,001	2,32 (1,78-3,03)
Sí	324 (15,76)	222 (68,51)	102 (31,49)	< 0,001	2,32 (1,78-3,03)
Patología pulmonar- n (%)					
No	1716 (83,42)	1406 (81,93)	310 (18,07)	0,028	1,37 (1,03-1,81)
Sí	341 (16,58)	262 (76,83)	79 (23,17)	0,028	1,37 (1,03-1,81)
Insuficiencia renal- n (%)					
No	1665 (95,91)	1439 (86,42)	226 (13,58)	< 0,001	4,39 (2,68-7,20)
Sí	71 (4,09)	42 (59,15)	29 (40,85)	< 0,001	4,39 (2,68-7,20)
Linfocitos absolutos (× 10^9/l) (RN 1,2-5)	**1,13 ± 1,62**	**1,11 ± 0,59**	**1,22 ± 3,52**	**0,539**	
Rango	0-57	0-8	0,10-57,00		
Recuento de plaquetas (× 10^9/l) (RN 140-450)	228,50 ± 101,16	232,88 ± 101,43	209,45 ± 97,80	< 0,001	
Rango	3-863	3-863	8-649		
Trombopenia					
No	1701 (84,62)	1411 (83,00)	290 (17,00)	< 0,001	1,87 (1,42-2,48)
Sí	309 (15,38)	223 (72,16)	86 (27,84)	< 0,001	1,87 (1,42-2,48)
TP (segundos) (RN 10-14)	13,28 ± 3,70	13,04 ± 1,84	14,37 ± 7,57	0,001	
Rango	9,10-105,00	9,30-49,70	9,10-105,00		
TP prolongado					
No	1517 (80,35)	1264 (83,32)	253 (16,68)	< 0,001	1,79 (1,37-2,34)
Sí	371 (19,65)	273 (73,58)	98 (26,42)	< 0,001	1,79 (1,37-2,34)
TTPA (segundos) (RN 26-36)	33,08 ± 7,89	30,99 ± 5,93	31,44 ± 13,45	0,549	
Rango	23,20-253,10	23,20-162,2	25,00-253,10		
Fibrinógeno (mg/dl) (RN 200-400)	703,36 ± 206,29	706,17 ± 207,47	691,02 ± 200,82	0,220	
Rango	145-2126	198-2196	145-1876		
Dímero-D (µg/l) (RN 70-500)	1869,49 ± 7999,87	1339,29 ± 5096,60	4482,97 ± 15620,02	0,001	
Rango	70-146992	67-94735	10-146992		
Dímero-D elevado (>2 LSN)					
No	1185 (70,62)	1052 (88,77)	133 (11,23)	< 0,001	3,46 (2,66-4,50)
Sí	493 (29,38)	343 (69,57)	150 (30,43)	< 0,001	3,46 (2,66-4,50)
Ferritina sérica (ng/ml) (RN 30-400)	1110,59 ± 1245,49	1071,90 ± 1183,60	1316,05 ± 1519,70	0,028	
Rango	13-14515	13-14515	31-10209		

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes con COVID-19 a su llegada a Urgencias y análisis univariable

Variables	Pacientes totales (n = 2070)	Dados de alta (n = 1677)	Fallecidos (n = 393)	p	Odds ratio (IC 95 %)
Hiperferritinemia					
No	373 (28,15)	313 (83,91)	60 (16,09)	0,883	0,97 (0,70-1,35)
Sí	952 (71,85)	802 (84,24)	150 (15,76)	0,883	0,97 (0,70-1,35)
Días de ingreso	6,80 ± 5,76	6,87 ± 5,86	6,51 ± 5,25	0,232	
Rango	0-41	0-41	0-35		

dl: decilitro; IC: intervalo de confianza; LSN: límite superior de la normalidad; l: litro; mg: miligramos; ml: mililitro; ng: nanogramos; RN: rango de normalidad; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tabla II. Comparativa entre ambas cohortes: distribución de variables, área bajo la curva, mortalidad, sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Variables	Cohorte de desarrollo	Cohorte de validación
Pacientes en los que faltan datos	n = 1270 270	n = 800 185
Área bajo la curva	0,81	0,81
Sensibilidad - % (IC 95 %)	95,83 (91,65-97,97)	92,52 (85,94-96,16)
Especificidad - % (IC 95 %)	41,46 (38,16-44,85)	41,34 (37,14-45,67)
VPP - % (IC 95 %)	24,85 (21,67-28,31)	24,94 (20,93-29,42)
VPN - % (IC 95 %)	98,01 (95,95-99,03)	96,33 (92,93-98,13)
Mortalidad (%)	16,81	17,39
Edad - n (%)		
≤ 50 años	244 (19,23)	159 (19,88)
51-60 años	245 (19,32)	134 (16,75)
61-70 años	238 (18,75)	175 (21,87)
71-80 años	273 (21,51)	164 (20,50)
> 80 años	269 (21,19)	168 (21,00)
Género - n (%)		
Hombres	729 (57,40)	457 (57,12)
Mujeres	541 (42,60)	343 (42,88)
Hipertensión arterial - n (%)		
No	694 (54,86)	446 (56,17)
Sí	571 (45,14)	348 (43,83)
Diabetes *mellitus* - n (%)		
No	999 (78,97)	651 (81,98)
Sí	266 (21,03)	143 (18,02)

Continúa en la columna siguiente

Tabla II (Cont.). Comparativa entre ambas cohortes: distribución de variables, área bajo la curva, mortalidad, sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Variables	Cohorte de desarrollo	Cohorte de validación
Patología pulmonar - n (%)		
No	1049 (83,05)	667 (84,01)
Sí	214 (16,95)	127 (15,99)
Patología cardiovascular - n (%)		
No	1061 (84,07)	671 (84,51)
Sí	201 (15,93)	123 (15,49)
Insuficiencia renal - n (%)		
No	1011 (96,19)	654 (95,47)
Sí	40 (3,81)	31 (3,53)
Trombopenia - n (%)		
No	1048 (84,17)	565 (79,58)
Sí	197 (15,83)	137 (20,42)
TP alargado - n (%)		
No	952 (80,81)	565 (79,58)
Sí	226 (19,19)	145 (20,42)
Dímero-D elevado (> 2 LSN) - n (%)		
No	728 (70,47)	457 (70,85)
Sí	305 (29,53)	188 (29,15)

IC: intervalo de confianza; LSN: límite superior de la normalidad; TP: tiempo de protrombina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

CO-219 Coagulopatía y COVID-19. ¿Estamos ante una coagulopatía de consumo?

Martín-Rojas R[1], Pérez-Rus G[1], Delgado-Pinos V[1], Domingo-González A[1], Regalado-Artamendi I[1], Alba-Urdiales N[1], Demelo-Rodríguez P[2], Monsalvo S[1], Rodrígez-Macías G[1], Ballesteros M[1], Osorio-Prendes S[1], Díez-Martín JL[1], Pascual C[1]

Servicios de [1]Hematología y [2]Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La neumonía por COVID-19 se manifiesta con alteraciones de la coagulación que se asocian a un peor pronóstico. Aunque el mecanismo de la coagulopatía por COVID-19 continúa en estudio, se ha sugerido que podría tratarse de una forma de coagulación intravascular diseminada (CID), como sucede en otras infecciones.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue analizar los parámetros de coagulación de pacientes con neumonía por COVID-19, determinar si existe consumo de factores de la coagulación e identificar potenciales marcadores pronósticos de la enfermedad.

Material y métodos: Se llevó a cabo un reclutamiento en el laboratorio de hemostasia de muestras de sangre consecutivas de pacientes adultos ingresados con neumonía COVID-19 desde el 3 de abril al 3 de mayo de 2020. En cada muestra incluida, se realizó un estudio de coagulación, incluyendo estudio básico, cuantificación de factores y proteínas inhibidoras. Los datos de laboratorio se compararon con datos clínicos y pronóstico. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 24. Este estudio fue aprobado por el comité de Ética de nuestro centro.

Resultados: Se recogieron muestras consecutivas de 212 pacientes, de los cuales 6 se excluyeron por haber recibido tratamiento con acenocumarol en los 10 días previos al estudio de coagulación, lo que podría haber afectado nuestros resultados. Por tanto, se analizaron 206 pacientes (63,6 % varones).

El 97,1 % de los pacientes recibió tromboprofilaxis desde el ingreso, frente al 2,9 % que recibió anticoagulación a dosis terapéuticas por estar previamente anticoagulados con HBPM o ACOD. El protocolo local de tromboprofilaxis consistió en enoxaparina 40 mg/día o bemiparina 3500 UI/día.

El dímero D estaba particularmente elevado (mediana 450 ng/ml; RI 222,5-957,3) y esto se asoció con peor pronóstico ($p = 0,004$), así como el tiempo de protrombina prolongado ($p < 0,01$). Los niveles de proteína S libre estaban por debajo del rango normal (mediana 56,6 %; RI 43,6-68,9), con un 33 % de pacientes con niveles por debajo del 50 %, mientras que los niveles de proteína C y antitrombina se mantenían dentro de la normalidad (Tabla I).

Los niveles de los factores de la coagulación estaban dentro del rango normal, aunque el factor VIII mostró una tendencia ascendente (mediana 173,4 %; RI 144,1-214,9) en nuestra muestra y niveles menores de factor II, VII y X se asociaron con un aumento de mortalidad ($p < 0,05$).

23 pacientes (11,1 %) desarrollaron eventos trombóticos a pesar de una adecuada tromboprofilaxis, sin encontrar diferencias entre anormalidades de los parámetros de coagulación y riesgo de trombosis, excepto el aumento de D-dímero ($p < 0,01$) (Tabla II).

Conclusiones: La neumonía por COVID19 se asocia a una coagulopatía que se correlaciona con un peor pronóstico. Sin embargo, parece que esta coagulopatía no es una forma de CID, ya que no se ha demostrado un consumo de factores de la coagulación en nuestra cohorte. Sería necesario ampliar este estudio, incluyendo un análisis de la vía fibrinolítica y otros parámetros de coagulación como ADAMTS13 o factor von Willebrand, para explorar otros posibles mecanismos de producción de la coagulopatía por COVID-19.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla I. Características demográficas y clínicas y parámetros de laboratorio de pacientes con neumonía por COVID-19

Variables	Valores normales	Resultados (n = 206)	*Exitus* (n=18)	No *exitus* (n = 188)	p-valor
Variables clínicas y demográficas					
Edad (años)	-	63,6 ± 13,4	76,0 ± 12,3	62,4 ± 12,9	< 0,001*
Sexo (varón/mujer)	-	131/75	11/7	120/68	0,81
Comorbilidades (sí/no)	-	161/45	18/0	143/45	0,015*
CID (sí/no)	-	11/195	4/14	7/181	0,001*
Laboratorio de rutina					
Hemoglobina (g/dL)	12-16	13 (11,5-14,2)	11,5 (10,2-13,7)	13,1 (12,1-14,3)	0,021*
Plaquetas (× 10^3/mL)	140-400	279,69 (186,5-365)	203 (104-365,7)	262 (190-370)	0,013*
Leucocitos (× 10^3/mL)	4-10	7,2 (5,4-9,9)	9,9 (7,8-13,6)	6,9 (5,3-9,5)	0,001*
Neutrófilos (× 10^3/mL)	1,8-7,5	5,5 (3,3-8,1)	8,6 (6,4-12,8)	5,3 (3,2-7,9)	< 0,001*
Linfocitos (× 10^3/mL)	1,3-3,5	1 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	1 (0,7-1,4)	0,007*

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características demográficas y clínicas y parámetros de laboratorio de pacientes con neumonía por COVID-19

Variables	Valores normales	Resultados (n = 206)	*Exitus* (n=18)	No *exitus* (n = 188)	p-valor
Laboratorio de rutina					
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0-0,5	2.9 (0.8-8.6)	8.4 (4.02-26.02)	2.8 (1.1-8.7)	0,043*
Procalcitonina (mg/L)	0-0,5	0,07 (0,03-0,14)	0,11 (0,05-0,38)	0,06 (0,03-0,13)	0,011*
Ferritina (mg/L)	5-204	710 (404-1389)	763 (598,2-1354,5)	731 (405-1425)	0,331
Interleucina 6 (pg/mL)	0-4,3	34,4 (7,6-90,4)	139,2 (80,3-195,5)	32,5 (6,6-60,6)	< 0,001*
Parámetros de coagulación					
TP (s)	10,5-13,5	12,8 (12,1-13,6)	14 (12,7-15,6)	12,7 (12-13,4)	< 0,001*
INR	0,8-1,2	1,15 (1,09-1,23)	1,25 (1,2-1,4)	1,13 (1-1,2)	< 0,001*
APTT(s)	27-38	29,7 (26,8-32,6)	29,9 (26,4-30,8)	29,5 (27,3-32,5)	0,181
Fibrinógeno (mg/dL)	200-400	571,2 ± 187,7	526,9 ± 226,5	575 ± 183,7	0,389
Dímero D (ng/ml)	0-250	450 (222,5-957,3)	1472,5 (390,8-3238,5)	385 (214-916,8)	0,004*
Proteína S Libre (%)	70-140	56,6 (43,6-68,9)	50,7 (38,9-59,9)	56,1 (43,7-67,8)	0,477
Proteína C (%)	70-140	123 (105-155)	107 (76,5-119,8)	128 (107-159,3)	0,001*
Antitrombina (%)	70-140	105 (92-117,3)	86 (69-101,3)	107 (93-118)	0,008*
Factor II (%)	60-140	99,7 (87,7-110,9)	82,7 (75-94)	102,3 (89,4-110,9)	< 0,001*
Factor V (%)	60-140	111,6 (94,4-135,8)	115,9 (103,8-138,6)	111,6 (92,2-135,8)	0,460
Factor VII (%)	60-140	81,7 (68,3-100,7)	66,2 (51,7-76,2)	81,9 (69,5-102,4)	0,02*
Factor VIII (%)	50-200	173,4 (144,1-214,9)	167,7 (143,2-181,8)	173,4 (140,2-215,4)	0,105
Factor IX (%)	60-140	142,8 (122,6-170,6)	147,1 (123,5-178,1)	142,8 (124,2-169,9)	0,522
Factor X (%)	60-140	109,1 (92,9-126,8)	86,3 (79,4-112,9)	111,1 (98,1-128)	0,007*
Factor XI (%)	60-140	125,8 (104,2-147,6)	147,1 (123,5-178,1)	128,7 (107,1-148,6)	0,522
Factor XII (%)	60-140	115,1 (87,1-149,1)	110 (91,8-137,3)	119 (92,5-153,9)	0,21

Tabla II. Características de pacientes con neumonía por COVID-19 con y sin trombosis

Variables	Trombosis (n = 23)	No trombosis (n = 183)	*p-valor*
Variables clínicas y demográficas			
Edad (años)	64,1 ± 13,3	64,4 ± 13,5	0,789
Sexo (varón/mujer)	17/6	114/69	0,275
Comorbilidades (sí/no)	22/1	139/44	0,03*
CID (sí/no)	3/20	8/175	0,081
Exitus (sí/no)	3/20	15/168	0,438

Continúa en la página siguiente

CO-220 Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos: encuesta multicéntrica de 19 centros españoles. Estudio ECOVIDEHE

De Ramón C[1], Hernández-Rivas JA[2], Rodríguez-García JA[3], Ocio EM[4], Gómez-Casares MT[5], López Jiménez J[6], Solano C[7], Martínez-López J[8], Sureda A[9], Jurado M[10], Córdoba R[11], Benavente C[12], Marco P[13], Pérez-Simón JA[14], Moraleda JM[15], Figuera A[16], Pardal E[17], Pascual C[18], García-Sanz R[1]

[1]Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [2]Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [3]Hospital Universitario de León. León. [4]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [5]Complejo Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Santa Cruz de Tenerife. [6]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. [7]Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. [8]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [9]Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona. [10]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [11]Hospital Universitario Fundación

Tabla II (Cont.). Características de pacientes con neumonía por COVID-19 con y sin trombosis

Variables	Trombosis (n = 23)	No trombosis (n = 183)	*p-valor*
Laboratorio de rutina			
Hemoglobina (g/dL)	13,15 (11,4-13,9)	13 (11,5-14,1)	0,046*
Plaquetas (× 10^3/mL)	230,5 (191,5-362)	257 (176,5-366,5)	0,224
Leucocitos (× 10^3/mL)	7,5 (5,5-10,3)	6,9 (5,4-9,3)	0,183
Neutrófilos (× 10^3/mL)	6 (3,9-8,2)	5,3 (3,4-7,6)	0,211
Linfocitos (× 10^3/mL)	0,9 (0,6-1,4)	1 (0,6-1,4)	0,590
Proteína C reactiva (mg/dL)	2,2 (0,3-5,7)	3,3 (1,1-8,9)	0,721
Procalcitonina (mg/L)	0,45 (0,03-0,6)	0,07 (0,03-0,1)	0,233
Ferritina (mg/L)	615,5 (309,3-1435,5)	710 (412,5-1298)	0,874
Interleucina 6 (pg/mL)	49,8 (16-254,5)	34,4 (8,1-77,1)	0,105
Parámetros de coagulación			
TP (s)	12,7 (11,9-13,5)	12,7 (12-13,5)	0,156
INR	1,11 (1,08-1,22)	1,15 (1,09-1,22)	0,259
APTT(s)	31 (27-41,2)	29,6 (27,3-31,9)	0,085
Fibrinógeno (mg/dL)	513,6 ± 231,3	578,5 ± 180,9	0,206
Dímero D (ng/ml)	1447,5 (547,7-2718,5)	380 (211,5-770,5)	< 0,001*
Proteína S libre (%)	60,9 (46,3-69,4)	53,2 (42,1-66,9)	0,429
Proteína C (%)	140 (122,3-163,5)	122 (105-157,5)	0,419
Antitrombina (%)	98 (84,3-107,3)	108 (92,5-120)	0,099
Factor II (%)	102,3 (88,3-107,3)	99,7 (87,7-110,9)	0,6
Factor V (%)	130,8 (108,3-166,3)	108,9 (92,2-132,5)	0,356
Factor VII (%)	82,25 (66,7-97,7)	81,7 (69,5-101)	0,078
Factor VIII (%)	199,9 (162,3-231,6)	167,3 (130,5-208,3)	0,054
Factor IX (%)	147,1 (110,7-188,8)	144,4 (126,1-169,8)	0,984
Factor X (%)	104,7 (89,9-119,5)	112,5 (99-131,5)	0,011*
Factor XI (%)	126,8 (103,8-150,5)	126,4 (105,7-147,3)	0,611
Factor XII (%)	109,3 (94,5-134,9)	118,4 (87,3-154,7)	0,189

Jiménez Díaz. Madrid. [12]Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [13]Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. [14]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [15]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. [16]Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. [17]Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres. [18]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La enfermedad de la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 puede afectar de forma más severa a los pacientes hematológicos. Hay datos que sugieren que son más vulnerables, con peor evolución y mayor mortalidad que en los afectados de la población general. Sin embargo, los datos disponibles son de series pequeñas y no están claros los factores pronósticos.

Objetivo: Identificar factores de riesgo clínicos y biológicos y analizar el impacto de la hemopatía y el tratamiento en estos pacientes.

Metodología: Estudio retrospectivo multicéntrico en 19 centros españoles. Se incluyeron un total de 491 pacientes con diagnóstico hematológico e infección por SARS-CoV-2 entre el 8 de marzo y el 9 de junio de 2020. Los datos se recogieron en el momento de la evaluación del paciente en urgencias o al ingreso hospitalario. La comparación entre variables se hizo mediante χ^2 y U de Mann-Whitney y la supervivencia global se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: La distribución geográfica fue similar a la de la pandemia global (Fig. 1). La mediana de edad fue 71 años con ligero predominio masculino (56,6 %). El 68,8 % de los pacientes tenía al menos una comorbilidad asociada. La mayoría eran neoplasias linfoides (63,5 %), y el 51,7 % bajo tratamiento activo. El diagnóstico de COVID-19 fue confirmado en el 94,3 % por PCR de SARS-Cov2 en frotis nasofaríngeo o serología, siendo el 15 % nosocomiales. La sintomatología más frecuente fue fiebre (59,1 %), tos (53,8 %) y disnea (46 %) con neumonía asociada en el 70 % de los casos. La mayoría de los pacientes requirieron ingreso hospitalario (89 %) y el 6,3 % en UCI.

La mortalidad fue del 35,8 %. Los pacientes que fallecieron fueron mayores y con un índice de Charlson y ECOG más elevados. La mortalidad se asoció también al diagnóstico de leucemia

Figura 1. Mapa del territorio español con los casos aportados al estudio ECOVIDEHE.

aguda mieloblástica (LAM) o síndrome mielodisplásico (SMD) y presencia de hemopatía activa/en progresión. Haber sido trasplantado se asoció a mayor supervivencia. Otros datos relacionados con mal pronóstico fueron: bajos recuentos de linfocitos y plaquetas o elevación de LDH, PCR y procalcitonina (Tabla I). Por otra parte, no se observó relación entre supervivencia y tratamiento administrado, aunque el empleo de corticoides se asoció con mayor mortalidad, probablemente porque no se utilizaran en los casos más leves. El análisis multivariante mostró que los principales factores de riesgo de muerte fueron: edad avanzada, ECOG = 2, LDH elevada y PCR = 12 mg/L.

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 produce una enfermedad más grave y mortal entre los pacientes con hemopatías, particularmente con LAM/SMD, y en los que tienen la hemopatía activa/en progresión. Además, la edad avanzada, las comorbilidades, el mal estado general y la elevación de LDH y PCR se asociaron con peor supervivencia. Es probable que esta peor evolución a la depresión del sistema inmune causada por la hemopatía o su tratamiento, algo a tener muy presente ya que se trata de una población muy expuesta al contagio debido a la alta frecuencia con que necesitan acudir al hospital.

La primera autora no declara conflictos de interés.

Tabla I. Características clínicas y analíticas de los pacientes

	n	No *exitus* n (%)	*Exitus* n (%)	p
Total	491	315 (64,2)	176 (35,8)	
Edad, mediana (RIQ)				
	71 (57-79)	67 (53-76)	76 (67-83)	0,000
Género				
Masculino	278 (56,6)	175 (62,9)	103 (37,1)	0,525
Femenino	213 (43,4)	140 (65,7)	73 (34,3)	
Tipo de enfermedad hematológica				
LMA/SMD	96 (19,6)	51 (53,1)	45 (46,9)	0,040
Resto de neoplasias hematológicas	356 (72,5)	237 (66,6)	119 (33,4)	
Otras hemopatías	39 (7,9)	27 (64,2)	12 (30,8)	
Estado de la enfermedad hematológica al diagnóstico				
Respuesta completa	154 (34,8)	122 (79,2)	32 (20,8)	0,000
Respuesta parcial/Enfermedad estable	188 (42,4)	118 (62,8)	70 (37,2)	
Enfermedad activa/Progresión	101 (22,8)	51 (50,5)	50 (49,5)	
Tratamiento de la enfermedad hematológica al diagnóstico				
Tratamiento activo				0,840
Sí	254 (51,7)	160 (63,0)	94 (37,0)	
No	194 (39,5)	124 (63,9)	70 (36,1)	
Trasplante de PH				
No trasplante	413 (84,1)	252 (61,0)	161 (39,0)	0,009
Trasplante autólogo	38 (7,7)	31 (81,6)	7 (18,4)	
Trasplante alogénico	40 (8,1)	32 (80,0)	8 (20,0)	
Comorbilidades				
Alguna comorbilidad				0,060
Sí	338 (68,8)	209 (61,8)	129 (38,2)	
No	94 (19,1)	68 (72,3)	26 (27,7)	
Score de Charlson	4 (2-5)	3 (2-5)	5 (3-6)	0,000
ECOG	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (1-2)	0,000
Diagnóstico de COVID-19				
Caso confirmado	463 (94,3)	298 (64,4)	165 (35,6)	0,750
Caso probable	21 (4,3)	13 (61,9)	8 (38,1)	
Caso posible	6 (1,2)	3 (50)	3 (50)	

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas y analíticas de los pacientes

		n	No *exitus* n (%)	*Exitus* n (%)	p
Método diagnóstico PCR en muestra nasofaríngea Serología Otros		450 (91,6) 11 (2,2) 19 (3,9)	287 (63,8) 8 (72,7) 14 (73,7)	163 (36,2) 3 (27,3) 5 (26,3)	0,570
Fuente de infección Comunidad Nosocomial		373 (83,6) 73 (16,4)	251 (67,3) 40 (54,8)	122 (32,7) 33 (45,2)	0,040
Parámetros analíticos					
Neutrófilos × 10^9/L		3,50 (2,0-5,9)	3,50 (2,1-5,7)	3,52 (1,7-6,0)	0,993
Linfocitos × 10^9/L		0,72 (0,4-1,7)	0,85 (0,5-1,6)	0,6 (0,4-1,5)	0,003
Plaquetas × 10^9/L		143 (70-216)	152 (81-232)	132 (39-189)	0,000
LDH U/l		318 (224-469)	296 (212-429)	388 (252-554)	0,000
PCR mg/L		12,1 (4,5-39,4)	9,3 (3,8- 33,2)	20 (7,7-53,6)	0,000
Procalcitonina ng/mL		0,18 (0,08-6,06)	0,14 (0,07-0,43)	0,25 (0,13-1-15)	0,000
Ferritina mcg/dl		1076 (390-2381)	855 (346-2002)	1915 (583- 3011)	0,001
Dímero D mcg/mL		482 (1,65-1309,25)	421,5 (1,13-1142,5)	641,5 (2,08-1542,75)	0,251

CO-221 Incidencia, características y evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) en España

Mingot Castellano ME[1], Alcalde Mellado P[1], Pascual Izquierdo C[2], Pérez Rus G[2], Martínez MP[3], Abalo Pérez L[4], López Jaime F[5], Calo Pérez A[6], Caparrós Miranda IS[7], González López TJ[8], López Fernández F[9], Moreno Beltrán ME[10], Rubio Escuin R[11], Jiménez Bárcenas R[1], Pedrote Amador B[1], GEPTI[12]

[1]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [3]Complejo Asistencial de Ávila. Ávila. [4]Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. [5]Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. [6]Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [7]Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. [8]Hospital Universitario de Burgos. Burgos. [9]Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña. [10]Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga. [11]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. [12]Grupo Español de PTI

Introducción: Los pacientes con PTI, tratados con esteroides en su mayoría, podrían estar predispuestos a padecer cuadros infecciosos. Se desconoce si la inmunosupresión condiciona la infección por coronavirus en sujetos con PTI tratados con inmunosupresores. No disponemos de evidencia sobre la influencia de SARS-CoV-2 y su tratamiento en posibles recaídas en pacientes con PTI.

Objetivos: a) Definir la incidencia de infección por COVID en sujetos con PTI en nuestro medio; b) describir el perfil clínico de la infección por COVID 19 en sujetos con PTI; c) evaluar si la infección por SARS-COV-2 y/o los tratamientos usados para esta infección modifican el perfil clínico de la PTI en los sujetos afectos; y d) describir la morbimortalidad de la infección por SARS-CoV-2 en sujetos con PTI.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, de ámbito nacional desarrollado en el seno de Grupo Español de PTI (GEPTI). Se incluyen paciente con PTI según la definición ASH 2011, mayores de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR o serología entre febrero y junio de 2020.

Resultados: Hemos reclutado un total de 24 pacientes, mediana de edad de 65 años (rango intercuartílico RIQ, 52-81), 61 % mujeres y 73 % con factores de riesgo vascular asociado. EL 8,7 % de la serie está en tratamiento con IECAs o ARA-2, 30 % insuficiencia cardiaca/cardiopatía y el 4,3 % oxígeno domiciliario.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de PTI al de COVID-19 es de 41 meses (RIQ, 6 a 266), siendo el 70 % PTI crónica con una mediana de líneas de tratamiento previas de 1 (RIQ, 0-2). El 100 % ha recibido esteroides, 8,6 % análogos del receptor de la trombopoietina y 4.3 % rituximab. El 13 % de los sujetos cumplen criterios de paciente inmunodeprimido en el momento del diagnóstico de COVID-19. La clínica más frecuente es fiebre (78 %), tos (78 %) y disnea (61 %) precisando hospitalización el 65 %. El 48 % presenta agudización de la PTI, siendo el tratamiento empleado para ello corticoides y/o Inmunoglobulinas en el 70 % de los casos. La COVID-19 ha sido tratada con cloroquina 70 %, y azitromicina en el 40 % de los casos, solo un sujeto usó Tocilizumab. Ningún paciente ingresado en UCI pese a que el 40 % ha precisado soporte ventilatorio. El 13 % de los pacientes presentaron infecciones nosocomiales durante una mediana de tiempo de ingreso de 15 días (RIQ, 12 a 25,5 días). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de COVID-19 hasta su negativización fue de 23 días (RIQ, 13,5 a 37,5 días). Dos *exitus*, ambos mayores de 80 años a los 8 y 14 días de iniciados los síntomas.

El 35 % de los pacientes ha recibido profilaxis primaria tromboembólica. No se ha descrito ningún caso de trombosis/isquemia, frente a un 12 % de hemorragias de grado 1 o mayor de la OMS.

Conclusiones: La incidencia de COVID-19 en pacientes con PTI parece mayor de la inicialmente esperada en nuestro medio, ya que sobre una prevalencia de PTI de 5000 a 20.000 sujetos debería ser de 3-12 sujetos y hemos incluido 24 pacientes. La evolución de la infección por SARS-CoV-2 ha sido agresiva en la mayoría de los casos dado la alta incidencia de ingresos, agudizaciones de PTI y soporte ventilatorio en la muestra analizada. El tiempo hasta la negativización podría ser mayor del descrito en la población general.

CO-222 Infección por COVID-19 y complicaciones trombóticas en pacientes con neoplasias hematológicas. Experiencia del Grupo Castellano-Manchego de Trombosis y Hemostasia

Gil Pérez A[1], Díaz Jordán B[2], Herrero Martín S[1], Rodríguez Alén A[3], Parrilla Navamuel L[3], Martínez Velandia A[4], Picó Rico L[5], Buenasmañanas Cervantes D[6], Nebro Luque MM[6], Ustáriz Moneo MI[7], García Vela MJ[7], Varo Castro MJ[8], Serrano Martínez A[8], Cerveró Santiago C[9], López Riñón MM[10], López-Quiñones Pimentel AR[11], Panadero Moratalla C[12], Del Rey Luján AD[13], Perona Blázquez A[14]

[1]Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. [2]Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. [3]Hospital Virgen de la Salud. Toledo. [4]Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real. [5]Hospital General La Mancha Centro-Alcázar de San Juan. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. [6]Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. [7]Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo. [8]Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. [9]Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.[10]Hospital Público General de Tomelloso. Tomelloso, Ciudad Real. [11]Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real. [12]Hospital General de Villarrobledo. Villarrobledo, Ciudad Real. [13]Hospital de Hellín. Hellín, Albacete. [14]Hospital Público General de Almansa. Almansa, Albacete

Introducción: Los pacientes con neoplasias hematológicas son más susceptibles a la infección por COVID-19. Desarrollan formas más graves y presentan un mayor riesgo de sufrir complicaciones trombóticas condicionando un peor pronóstico. Para intentar disminuir la mortalidad de estos pacientes, se ha recomendado el uso de tratamiento anticoagulante.

Objetivo: El objetivo de este estudio es presentar la experiencia en el manejo de pacientes con neoplasias hematológicas y COVID-19, la incidencia de complicaciones trombóticas y el impacto de la tromboprofilaxis.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, analítico y multicéntrico realizado entre el 15 de marzo y el 30 de abril 2020, en el que se revisó la historia clínica de los pacientes oncohematológicos que habían precisado ingreso hospitalario por infección por COVID-19 en los hospitales del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Todos los pacientes incluidos tuvieron PCR de muestra nasofaríngea positiva. Se ha llevado a cabo un análisis estadístico descriptivo e inferencial (a través de chi cuadrado) comparando las variables cualitativas de la muestra con mortalidad y eventos trombóticos confirmados durante el ingreso.

Resultados: Fueron incluidos un total de 119 pacientes (Tabla I). Al diagnóstico de COVID-19, el 14 % de los pacientes tenían antecedentes de trombosis y estaban recibiendo tratamiento anticoagulante. Durante el ingreso, el 73 % de los pacientes recibieron profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 67 %, 20 % y 13 % a dosis profiláctica, terapéutica e intermedia respectivamente. El 27 % (32/119) no recibió HBPM debido a eventos hemorrágicos (n = 3), trombopenia (n = 17) y otras causas (n = 12). La incidencia de complicaciones trombóticas en la serie fue baja (1,7 %). El tratamiento con HBPM redujo la incidencia de muerte (p = 0,017) y de complicaciones trombóticas (p = 0,025). La tasa de muerte durante la hospitalización fue del 43 %, presentando mayor riesgo los varones (p = 0,039), antecedentes de trombosis (p = 0,002), neoplasias linfoides (p = 0,009), infección grave por COVID-19 (p < 0,001), D-dímero > 500 ng/ml al ingreso (p = 0,016) e ingreso en UCI (p = 0,022).

Conclusiones: La incidencia de complicaciones trombóticas fue muy baja en nuestra serie, observándose una menor tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron HBPM. A pesar de esto, la mortalidad fue del 43 % en los 45 días del estudio y, posiblemente, hubiera sido superior con un mayor tiempo de seguimiento.

No existe conflicto de intereses.

Tabla I.

		Total (n = 119)	Vivos (n = 68)	Muertos (n = 51)	Historia de trombosis (n = 17)	Vivos (n = 4)	Muertos (n = 13)
Edad (años)	Mediana	72 (21, 95)	72 (21, 95)	72 (46, 88)	70 (46, 85)	62 (54, 77)	72 (46, 85)
	18 - < 40	1	1	0	0	0	0
	40 - < 50	3	1	2	1	0	1
	50 - < 60	20	11	9	4	2	2
	60 - < 70	28	17	11	3	1	2
	70 - > 80	31	17	14	6	1	5
	≥ 80	36	21	15	3	0	3

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.).

		Total (n = 119)	Vivos (n = 68)	Muertos (n = 51)	Historia de trombosis (n = 17)	Vivos (n = 4)	Muertos (n = 13)
Género	Hombre	69	34	35	12	8	4
	Mujer	50	34	16	5	1	4
Diagnóstico	LMA	6	1	5	1	0	1
	SMD	12	7	5	1	0	1
	LLA	5	3	2	1	1	0
	NMP	13	12	1	1	1	0
	SLP/LNH-BG	32	17	15	3	1	2
	LNH-AG	25	13	12	5	0	5
	LH	4	1	3	1	0	1
	MM/DCP	19	11	8	4	1	3
	Otros	3	3	0	0	0	0
Estado de la enfermedad hematológica	Diagnóstico inicial	21	7	14	3	1	2
	Crónico o mantenimiento	41	33	8	6	3	3
	Recaída	7	2	5	3	0	3
	Paliativo o soporte	8	5	3	0	0	0
	Sin tratamiento	38	21	17	5	0	5
	Otros	4	0	4	0	0	0
Gravedad de la COVID-19							
	Leve	17	17	0	1	1	0
	Moderado	37	32	5	3	2	1
	Severo	65	19	46	13	1	12
Ingreso en UCI		9	2	7	3	1	2
D-dímero (ng/dl)	< 500	26	18	8	5	3	2
	500-1000	31	22	9	4	1	3
	1000-1500	19	12	7	1	0	1
	1500-2000	7	2	5	2	0	2
	2000-3000	6	4	2	0	0	0
	3000-6000	14	7	7	3	0	3
	> 6000	8	3	5	1	0	1
	ND	8	0	8	1	0	1

DCP: discrasia de células plasmáticas; LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfobástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH-AG: linfoma no Hodgkin alto grado; LNH-BG: linfoma no Hodgkin de bajo grado; MM: mieloma múltiple; ND: no disponible; NMP: neoplasia mieloproliferativa; SLP: síndrome linfoproliferativo; SMD: síndrome mielodisplásico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

CO-223 Monitorización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Universitari Vall d'Hebron

Suito Alcántara MA, Tabares Cardona E, Martínez García MF, Cortina Giner V, Cambra López Y, Díaz Bernal JJ, Soria Chico R, Gironella Mesa M, Bosch Albareda F, Benítez Hidalgo O
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La HBPM es el tratamiento de elección en la ETEV debido a su facilidad de administración y dosificación, así como a sus limitadas interacciones y mayor seguridad. Sin embargo, en situaciones como alteración de la función renal, pesos extremos, edades extremas, embarazadas y en el paciente crítico (PC), es recomendable la monitorización de los niveles de anti-Xa (aXa) para asegurar un adecuado efecto antitrombótico sin añadir riesgo hemorrágico. En el período de marzo-abril de 2020, con el aumento de ingresos por SARS-CoV-2 y un gran número de pacientes en estado crítico, se vio incrementado el uso de HBPM y la cantidad de peticiones para su monitorización.

Métodos: Estudio descriptivo, cuyos objetivos fueron identificar los pacientes diagnosticados de ETEV que requirieron monitorización de niveles de aXa en el período de marzo-abril de 2020 en el contexto de infección por SARS-CoV-2, determinar los criterios de monitorización y los resultados de esta.

Resultados: Durante el período de estudio, 146 pacientes requirieron monitorización de niveles de aXa y 90 (61,6 %) estaban diagnosticados de SARS-CoV-2, de los cuales 3 recibían dosis profiláctica, 3 intermedia (por complicaciones hemorrágicas) y 84 terapéutica. Todos los pacientes anticoagulados en el contexto de infección por SARS-CoV-2 requirieron de cuidados críticos por neumonía grave: 42 pacientes (50 %) fueron diagnosticados de ETEV, 31 pacientes (36,9 %) únicamente cumplían el criterio de PC y los 11 restantes (13,1 %) tenían otros motivos de anticoagulación.

De los pacientes anticoagulados por infección grave por SARS-CoV-2 y ETEV, 40,5 % (17) llegaron a rango terapéutico en el primer control (15 con función renal normal e indicación únicamente por ser PC), 14,3 % en el segundo control (3 obesidad, 2 fracaso renal y 1 PC) y 14,3 % entre el tercer y quinto control. Un 30,9 % (13) no llegaron a rango y de estos, 6 (46,1 %) tenían filtrado glomerular > 130 ml/min y únicamente se monitorizaban por ser PC. Además, se observó que de los 90 pacientes anticoagulados por COVID con o sin ETEV, ninguno de los que tenían FG >130 ml/min (12) llegó a rango.

Tras el inicio de monitorización en los pacientes con SARS-CoV-2, se observó que 3 pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas (3,3 %) con dosis terapéutica, 3 con dosis infraterapéutica y ninguno tuvo complicaciones trombóticas añadidas durante el ingreso.

Conclusiones: En los meses estudiados se vio un incremento de peticiones de monitorización de niveles de aXa, la mayoría en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 asociada o no a ETEV. Se conoce que los pacientes críticos pueden presentar un aumento del FG y cambios en el volumen de distribución que pueden afectar a la dosificación de HBPM. Si bien hace falta investigar más al respecto, nuestros hallazgos resaltan la importancia de vigilar el FG en pacientes con enfermedades trombogénicas como la infección por SARS-CoV-2 y, en caso de encontrar datos de hiperfiltración, considerar una dosis de inicio de HBPM superior a la habitual y monitorizarla, con la intención de asegurar una adecuada potencia anticoagulante a nivel de tratamiento y posiblemente también a nivel de profilaxis.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores presenta conflictos de interés con la industria farmacéutica.

CO-224 Embolismo pulmonar en pacientes con neumonía COVID-19: la utilidad del dímero D

Rodríguez Sevilla JJ, Rodríguez-Chiaradía DA, Rodó-Pin A, Espallargas I, Villar-García J, Molina L, Pérez Terán P, Khilzi Álvarez KH, Vázquez Sánchez A, Ramón Masclans J, Zuccarino F, Diez-Feijoo R, Román OD, Flores Morán MS, Salar A, Jiménez C
Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: El dímero D es un biomarcador validado que, junto al contexto clínico apropiado, nos guía en el algoritmo de diagnóstico de la embolia pulmonar (EP). Posteriormente, se requiere la evaluación de la angiografía pulmonar por la tomografía computarizada (CTPA) para el diagnóstico definitivo de EP. Se han notificado niveles elevados de dímero D en pacientes con neumonía por COVID-19, especialmente en los casos más graves.

Objetivo: Evaluar los valores de dímero D que se correlacionan mejor con el diagnóstico de EP en pacientes con neumonía por COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a los 52 pacientes con neumonía por COVID-19 que ingresaron en el hospital y que fueron sometidos a exploraciones de CTPA debido a sospecha clínica de EP. Se recogió la información de datos de laboratorio e imágenes de CTPA. Utilizamos la curva de característica operativa del receptor (ROC), la sensibilidad, la especificidad y la razón de probabilidad, con el objetivo de determinar el valor de dímero D óptimo durante la hospitalización para confirmar o descartar EP en pacientes con neumonía por COVID-19.

Resultados: Se confirmaron 23 EP agudos (44 % de pacientes) por CTPA. El valor del dímero D de 2000 µg/L fue el mejor punto de corte de sensibilidad para el diagnóstico de EP (Fig. 1). El valor de dímero de D 30000 µg/L representó el mejor valor de especificidad para predecir la EP en pacientes con neumonía por COVID-19. Por otra parte, un incremento de 4000 µg/L en el dímero D desde el ingreso respecto a otros registros durante la hospitalización fue el mejor valor para indicar CTPA por la alta correlación diagnóstica con la EP. Mientras que los niveles de dímero D se mantuvieron estables en pacientes sin EP, encontramos diferencias significativas en los valores más altos de dímero D antes de realizar CTPA en pacientes con EP [14240 (5140-31550) µg/L, p = 0,007] (Fig. 2). El incremento medio respecto al valor al ingreso frente a antes de CTPA para pacientes con EP fue de 9406 (2917) µg/L.

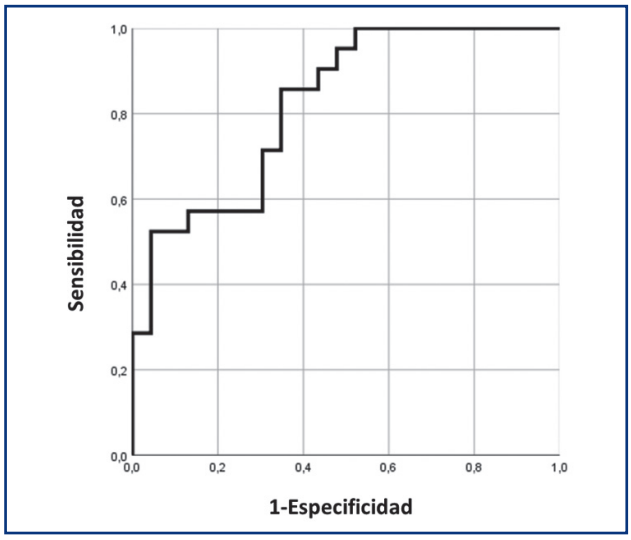


Figura 1. Área bajo la curva (curva ROC) de los valores más elevados de dímero-D para el diagnóstico de EP (rango 0,66-0,91; p = 0,0001).

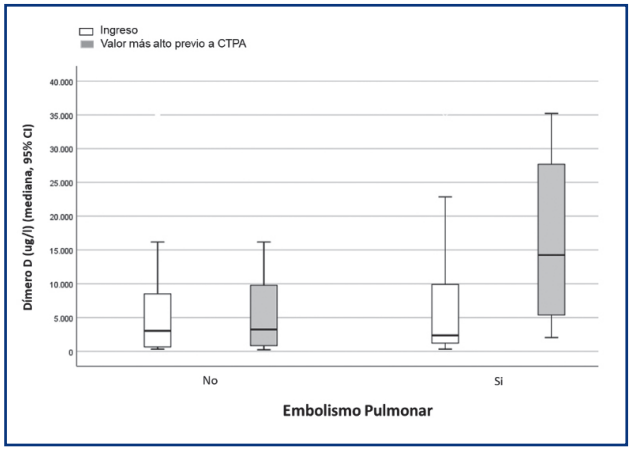


Figura 2. Niveles del dímero D desde el ingreso hasta el valor más alto durante el ingreso en los pacientes hospitalizados con COVID-19 sometidos a CTPA.

Conclusión: El dímero D es una herramienta que ayuda en la toma de decisiones para guiar el proceso de diagnóstico de EP en los pacientes con neumonía por COVID-19, y también para monitorizar el riesgo de EP durante la hospitalización.

CO-225 Frecuencia, características clínicas y evolución de los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica (LAL) e infección por COVID-19 en España: estudio de PETHEMA y GETH

Ribera Santasusana JM[1], Morgades de la Fe M[1], Coll Jordà R[2], López Lorenzo JL[3], Montesinos P[4], Varela Gómez MR[5], Cabrero Calvo M[6], Gómez-Centurión I[7], Morales Sanz MD[8], García Guiñón A[9], Bautista Carrascosa G[10], Herrera Puente P[11], Llorente González L[12], García Cadenas I[13], Barba Suñol P[14], Calbacho Robles M[14], Gil Cortés C[15], Foncillas García MA[16], Artola Uraín MT[17], Piñana Sánchez JL[4]

[1]Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, Barcelona. [2]Institut Català d'Oncologia. Hospital Doctor Josep Trueta. Girona. [3]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [4]Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [5]Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña. [6]Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. [7]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [8]Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. [9]Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. [10]Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. [11]Hospital Universsitario Ramón y Cajal. Madrid. [12]Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid. [13]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [14]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [15]Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. [16]Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [17]Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián

Introducción y objetivo: La pandemia por SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto en España. En pacientes (pts) con cáncer se ha registrado una mortalidad superior a la de la población normal, pero existe poca información en la LAL. El objetivo del estudio fue analizar la frecuencia, características clínicas y evolución de los pts con LAL infectados por SARS-CoV-2.

Métodos: Entre el 1-3-2020 y el 31-5-2020 se activaron registros de PETHEMA y GETH, que incluían pacientes con LAL e infección COVID-19 confirmada por PCR. Para el de PETHEMA se tomó como base el de la ASH *(www.ashresearchcollaborative.org/covid-19-registry*) y el GETH elaboró un registro propio, y ambos se fusionaron para este estudio. Se contactó con 84 centros españoles y se enviaron recordatorios semanales hasta el 19-5-2020. Se analizaron las características demográficas, las comorbilidades, las características de la infección COVID-19 y la evolución hasta el 10 de julio de 2020.

Resultados: Respondieron a la encuesta 56 de los 84 centros y en 17 se identificaron pts con LAL e infección COVID-19 (n = 28), especialmente en marzo (n = 11) y abril (n = 15). La edad mediana (límites) fue de 46,5 (20-78) años y 19 tenían más de 40 años. Quince pts eran varones y 9 presentaban comorbilidades (tabaquismo activo [n = 1], diabetes [n = 1], hipertensión [n = 5], cardiopatía [n = 2] e hipogammaglobulinemia [n = 1]). La LAL era de fenotipo B en 18 pts (6 con LAL Ph+) y T en 10. Veintiséis se hallaban en tratamiento de la LAL (inducción [n = 10], consolidación [n = 3], mantenimiento [n = 1], TPH [n = 5], tratamiento de rescate [n = 6], tratamiento paliativo [n = 1]). Ocho pts habían recibido previamente aloTPH, CAR T [n = 1] o inmunoterapia con inotuzumab [n = 4] y 21 recibían tratamiento inmunodepresor en el momento de la infección (prednisona en 11 y fludarabina en 4, entre otros). En 11 pts había neutropenia <0,5 × 10^9/L y en 18 linfocitopenia <0,5 × 10^9/L. La mediana de PCR fue de 28,7 mg/L (0,9-311,7) y la de dímero D de 690 ng/mL (120-31200). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección COVID-19 fueron fiebre (n=18), tos (n = 16), disnea (n = 9) y astenia (n = 11). Cinco pts estaban asintomáticos. El tratamiento más empleado fue hidroxicloroquina/cloroquina (n = 23), combinado o no

con lopinavir/ritonavir. Se administró tocilizumab a 8 pts. Doce pts precisaron oxigenoterapia y 7 requirieron tratamiento en UCI (mediana de ingreso 16 [1-47] días). En 18 pts la infección COVID-19 se resolvió satisfactoriamente, aunque 5 pts presentaron persistencia de PCR+ (mediana 25 [16-91] días) una vez resueltos los síntomas. Fallecieron 9 pts (infección COVID-19 [n = 6], COVID-19 y progresión de la LAL [n = 2] y COVID-19 e infección por *Pseudomonas* [n = 1]).

Conclusión: La frecuencia de pts adultos con LAL e infección COVID-19 puede considerarse alta, habida cuenta la rareza de la LAL en el adulto. Hubo predominio de infección en pacientes de edad avanzada y durante el tratamiento de la LAL. La frecuencia de formas graves y la mortalidad fueron elevadas.

Diátesis hemorrágica

CO-226 Estudio del papel de las variantes genéticas de los receptores de las células *natural killer* en la predisposición a padecer hemofilia a adquirida

Martín-Fernández L[1], Closa L[2], García-Martínez I[1], Ferrero A[3], Marzo C[3], Rubio M[4], Solanich X[4], Mitjavila F[4], González-Porras JR[5], Bastida JM[5], Astigarraga I[6], Carrasco M[7], Mateo J[7], Bernardo A[8], Corrales I[1], Pardos-Gea J[9], Vidal F[10]

[1]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma (VHIR-UAB). Barcelona. [2]Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Laboratori d'Immunogenètica i Histocompatibilitat. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. [4]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [5]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [6]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya. [7]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. [8]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [9]Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques. Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona. [10]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: La hemofilia A adquirida (AHA) es un trastorno hemorrágico en el que se generan autoanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII) endógeno. Esta enfermedad autoinmune es de difícil manejo y la mitad de los casos son idiopáticos. Previamente, la AHA se ha asociado con el *F8* y con genes de la respuesta inmune (*CTLA4* y clúster HLA), pero la base genética subyacente sigue siendo desconocida. Recientemente, se ha descrito la implicación de las células *natural killer* (NK) del sistema inmunitario innato en la autoinmunidad.

Objetivo: En este contexto, el principal objetivo del presente estudio fue analizar el papel de las NK en la AHA mediante secuenciación masiva (NGS) de los genes que codifican para los receptores KIR y sus ligandos HLA, así como para el receptor NKG2D.

Métodos: Para este estudio se reclutaron 42 pacientes diagnosticados de AHA. La amplificación de genes de los clústeres KIR y HLA se realizó mediante dos protocolos de diseño propio basados en PCR múltiplex largas (Thermo Fisher Scientific) y a continuación se prepararon las librerías mediante fragmentación enzimática (GenDx). En concreto, se incluyeron 14 genes y 2 pseudogenes KIR y los genes *HLA –A*, *–B* y *–C*. Por otra parte, se amplificó la región 3'UTR del gen codificante para NKG2D (*KLRK1*) y se incorporaron simultáneamente índices y adaptadores (Fluidigm). La secuenciación de las librerías se realizó en el sistema MiSeq (Illumina) y se llevó a cabo el análisis bioinformático correspondiente para identificar variantes genéticas. Finalmente, se aplicó la prueba exacta de Fisher en entorno R (v.3.6.2) para comparar los resultados con los de la población control de KIR/HLA (PMID: 31702113) y de *KLRK1* (población IBS, PMID: 26432245).

Resultados: Los genes KIR se secuenciaron en 40 pacientes con AHA. El 40 % (n = 16) presentaba el haplotipo KIR inhibidor (AA) y el 60 % (n = 24) el activador (Bx). Esta distribución difiere de la hallada en la población control ($p = 3{,}82 \times 10^{-2}$), con una frecuencia del haplotipo AA muy inferior (24,49 %). De entre las combinaciones KIR/HLA evaluadas, se identificó que las frecuencias de *KIR2DL2*/HLA-C1 y *KIR2DS2*/HLA-C1 (n = 10; 25 % en ambos casos) difieren significativamente de las de la población control ($p = 7{,}78 \times 10^{-3}$ y $p = 7{,}62 \times 10^{-3}$, respectivamente). Estas diferencias son atribuibles exclusivamente a la menor frecuencia en la cohorte con AHA de los genes en desequilibrio de ligamiento *KIR2DL2/KIR2DS2* ($p = 7{,}38 \times 10^{-3}$ y $p = 6{,}93 \times 10^{-3}$, respectivamente). El análisis de la variante rs1049174 en *KLRK1* se realizó en 38 pacientes con AHA. La mayoría (60,98 %; n = 25) fueron heterocigotos, mientras que el 31,71 % (n = 13) fueron homocigotos para el genotipo marcador de baja actividad citotóxica de las NK (C > G/G, LNK) y ninguno presentó el genotipo de alta actividad (C > C/C, HNK). Estas frecuencias son significativamente distintas a las de la población control ($p = 7{,}69 \times 10^{-3}$).

Conclusiones: La aplicación de la NGS ha identificado haplotipos KIR, combinaciones KIR/HLA y genotipos LNK/HNK en 42 pacientes con AHA cuyas frecuencias difieren en las poblaciones control. Los resultados obtenidos sugieren una potencial menor actividad citotóxica de las NK en la AHA y destaca el presumible papel protector de *KIR2DL2*/*KIR2DS2*. Estudios moleculares y funcionales adicionales de estos genes y otros relacionados con la respuesta inmune ayudarán a esclarecer la base genética que predispone a padecer AHA, con potenciales repercusiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe", Proyecto Shire (now a part of Takeda) IIR-ESP-002171, Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-227 Caracterización del perfil clínico de una cohorte de 42 pacientes con hemofilia A adquirida y asociación con alelos de riesgo del complejo HLA

García-Martínez I[1], Martín-Fernández L[1], Enrich E[2], Ferrero A[3], Marzo C[3], Rubio M[4], Solanich X[4], Mitjavila F[4], González-Porras JR[5], Bastida JM[5], Astigarraga I[6], Carrasco M[7], Mateo J[7], Bernardo A[8], Corrales I[1], Vidal F[9], Pardos-Gea J[10]

[1]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. [2]Laboratori d'Immunogenètica i Histocompatibilitat. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. [4]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [5]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [6]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya. [7]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. [8]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [9]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid. [10]Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques. Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona

Introducción: La hemofilia A adquirida (AHA) está causada por la formación de anticuerpos contra el factor VIII (FVIII) y se caracteriza por hemorragias espontáneas y potencialmente graves. Su incidencia anual es baja (1,2-1,5 casos/millón), y presenta una alta comorbilidad y un elevado riesgo de mortalidad.

El conocimiento sobre la etiología de la AHA y el perfil clínico de estos pacientes es limitado. Se han identificado variantes genéticas implicadas en su desarrollo en el gen del FVIII (*F8*) y en genes relacionados con la respuesta inmune. En una primera fase del presente estudio (n = 31), se identificaron 9 alelos de riesgo para la AHA en genes del complejo HLA (LXI Congreso Nacional de la SEHH y XXXV de la SETH).

Objetivo: El objetivo es caracterizar una cohorte de pacientes con AHA y explorar, mediante estadística inferencial, las relaciones entre las principales características clínicas, así como con los alelos de riesgo del complejo HLA.

Metodología: Se han recogido más de 300 campos de información clínica de una cohorte de 42 pacientes con AHA. El análisis se ha centrado en la descripción de 10 variables clínicas (Tabla I), y en la evaluación de las relaciones entre ellas mediante correlación y modelos de regresión.

Por otro lado, se ha analizado la variabilidad genética del complejo HLA mediante amplificación multiplexada de fragmentos largos (Thermo Fisher Scientific), fragmentación (GenDx) y secuenciación masiva (Illumina). Asimismo, se han identificado los alelos HLA cuyas frecuencias divergen respecto a la población española (http://www.allelefrequencies.net/) y se ha analizado su asociación con las características clínicas de los pacientes.

Los análisis se han realizado en R, fijando la significación en $p < 0,05$.

Resultados: Las características clínicas de la presente cohorte de 42 pacientes con AHA son similares a las reportadas en estudios previos (Tabla I). No obstante, destaca la mayor proporción de pacientes con enfermedad asociada conocida (77,5 %) y el menor porcentaje de casos idiopáticos (22,5 %), así como la elevada proporción de pacientes con malignidades (~30 %) o enfermedades autoinmunes asociadas (~30 %).

Tabla I.

Muestra de AHA completa	Estado actual Total n = 42	Comparación con estudios previosa
Sexo (n [%])	**Total n = 42**	
Mujer	18 (42,9)	ND (55-57, 38)
Hombre	24 (57,1)	ND (42,62-45)
Razón hombre:mujer	1:0,75	1:0,54 a 1:1,33
Edad en el diagnóstico (años)	**Total n = 40**	
Media	66,5	ND
Mediana (RIQ)	72,5 (58,7-78,3)	64-80
Patología relacionada (n [%])	**Total n = 40**	
Idiopático	9 (22,5)	ND (43,6-79)
Patología asociada conocida	31 (77,5)	ND
Malignidad	6 (15,0)	Malignidad total ND (4,1-18,4)
Malignidad y trastorno autoinmune	3 (7,5)	
Malignidad y entidad autoinmune incompleta	3 (7,5)	
Enfermedad autoinmune	8 (20,0)	Enfermedad autoinmune total ND (9-25)
Enfermedad Ig40	1 (2,5)	
Trastorno dermatológico	1 (2,5)	ND (3,3)
Entidad autoinmune incompleta	5 (12,5)	ND
Infección	1 (2,5)	ND
Trastorno endocrino	1 (2,5)	ND
Embarazo	2 (2,0)	ND (2-15)
Titulación del inhibidor contra el FVIII en el diagnóstico (BU)	**Total n = 40**	
Media	218,5	ND
Mediana (RIQ)	18,5 (5,5-53)	10-19,4 (ND)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.).

Muestra de AHA completa	Estado actual Total n = 42	Comparación con estudios previosa
Titulación del inhibidor contra el FVIII en el diagnóstico (BU)[b]	**Total n = 39**	
Media	44,6	ND
Mediana (RIQ)	18 (5,3-49)	10-19,4 (ND)
Cinética del inhibidor contra el FVIII (n [%])	**Total n = 40**	
Tipo I	17 (42,5)	ND
Tipo II	23 (57,5)	ND
Actividad del FVIII (FVIII:C) en el diagnóstico (%)	**Total n = 40**	
Media	3,82	ND
Mediana (RIQ)	1 (0,3-3,6)	2-2,5 (ND)
Causa de sangrado (n [%])	**Total n = 32**	
Espontánea	27 (64,29)	ND (77,4)
Cirugía	2 (4,76)	ND (8,4)
Trauma	3 (7,14)	ND (8,2)
ISTH Bleeding score	**Total n = 32**	
Media	8,9	ND
Mediana (RIQ)	8 (7-11)	ND
Estadio de remisión (n [%])	**Total = 38**	
Completo	29 (76,3)	ND (60-74)
Parcial	7 (18,4)	ND
No conseguido	2 (5,3)	ND
Exitus	Total n = 42	
Todos los casos (n [%])	9 (21,4)	ND (7,9-25)
Edad (años)		
Media	72,7	ND
Mediana (RIQ)	75,5 (69,8-79,8)	75-81 (ND)
Supervivencia (meses desde el diagnóstico hasta el exitus)		
Media	19	ND
Mediana (RIQ)	8 (4-26)	ND

Continúa en la columna siguiente

Se detectó una asociación entre una mayor titulación de inhibidor y una menor actividad del FVIII (p = 3,2e-05). Asimismo, aunque no alcanzó la significación estadística, se observó una menor

Tabla I (Cont.).

Muestra de AHA completa	Estado actual Total n = 42	Comparación con estudios previosa
Casos AHA (n [%])	4 (9,5)	ND (10-15)
Edad (Años		
Media	74,5	80,7
Mediana (RIQ)	74,5 (73,5-76)	ND
Supervivencia (meses desde el diagnóstico hasta el *exitus)*		
Media	10	ND
Mediana (RIQ)	4 (2,75-10,75)	ND
Casos no AHA (n [%])	5 (11,9)	ND
Edad (años)		
Media	82,4	ND
Mediana (RIQ)	80 (80-84)	ND
Supervivencia (meses desde el diagnóstico hasta el *exitus)*		
Media	27	ND
Mediana (RIQ)	22 (8-26)	ND

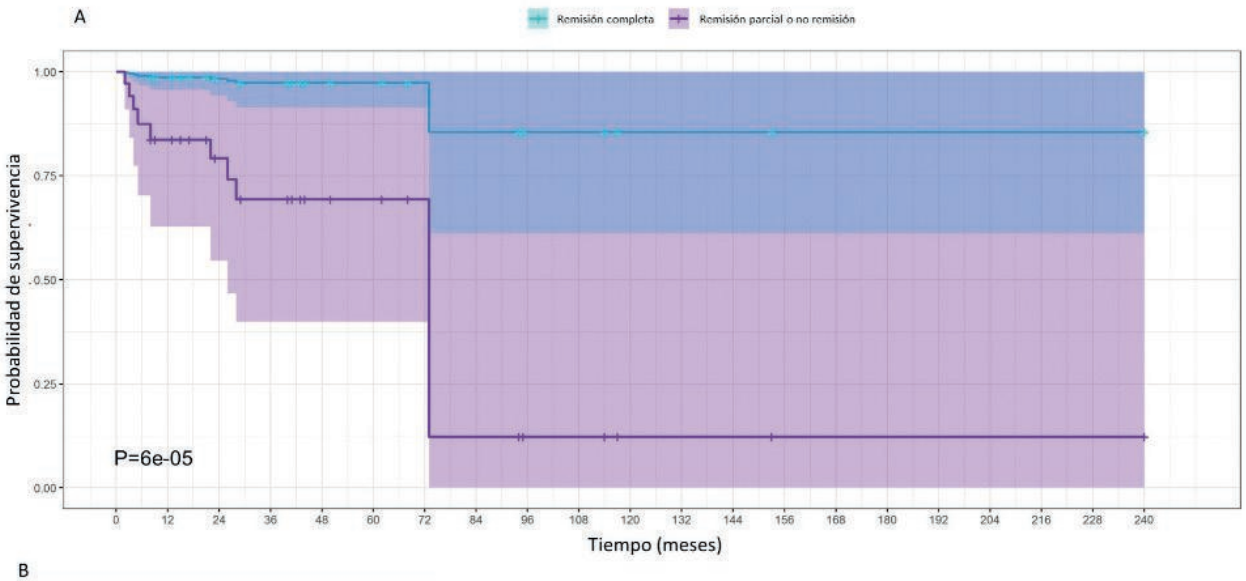
AHA: hemofilia A adquirida; N: muestra total con información en cada campo; n: número de pacientes con la característica evaluada; ND: no disponible; RIQ: rango intercuartílico; BU: unidades Belthesda; FVIII: factor VIII.
[a]Referencias (DOI): 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x; 10.1182/blood-2006-06-029850; 10.1002/ajh.24777; 10.11055/s-0029-1245109; 10.1111/j.1365-2516.2011.02647.x; 10.1016/j.jfma.2013.01.006
[b]Excluyendo el paciente con valor extremo de titulación de inhibidor del FVIII (7.000 BU).

supervivencia corregida por edad relacionada con una mayor titulación de inhibidor (p = 0,098) y una menor actividad del FVIII (p = 0,065). Se observó, también, una menor supervivencia corregida por edad en aquellos pacientes que no alcanzaron la remisión completa (p = 6e-05) (Fig. 1). De los 12 alelos HLA con frecuencias diferenciadas de la población general española, se detectó una asociación entre *DRB1**11:02 y una mayor titulación de inhibidor (p = 0,022), así como con una menor actividad del FVIII (p = 0,014).

Conclusiones: Esta estrategia ha permitido evaluar de forma exhaustiva el perfil clínico de una cohorte de 42 pacientes con AHA, haciendo posible la identificación de la enfermedad asociada en una mayor proporción de individuos. Asimismo, ha permitido ratificar el elevado riesgo de muerte asociado a esta enfermedad y detectar la relación entre el fenotipo de estos pacientes y uno de los alelos de riesgo del complejo HLA identificados previamente, el *DRB1**11:02. Estos resultados resaltan la necesidad de realizar estudios adicionales y en cohortes más grandes para caracterizar a los pacientes con AHA y determinar los factores etiológicos subyacentes.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe", Proyecto Shire (parte de Takeda) IIR-ESP-002171, Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.



B

Característica	HR	95%CI	P
Edad en el diagnóstico	1,15	1,03-1,30	0,016
Estado de remisión			
Completa	-	-	-
Parcial o no remisión	13,4	2,59-69,5	1,9e-03

HR, Hazar Ratio o riesgo proporcional. CI, intervalo de confianza.

(A) Análisis multivariante de supervivencia en la muestra de 42 pacientes con AHA, aplicando modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales. El eje X corresponde al tiempo, en meses, y el eje Y, a la probabilidad de supervivencia. Las curvas corresponden, respectivamente, a los grupos de pacientes que presentan remisión completa y aquellos que presentan remisión parcial o no han remitido. El valor de P corresponde a la significación global del modelo según la prueba no paramétrica de log-rank (o logaritmo-rango). (B) Tabla resumen de los riesgos proporcionales del modelo multivariante de supervivencia de Cox y el valor de P de los coeficientes.
La significación estadística se fijó en P<0,05.

Figura 1.

CO-228 Asociación terapéutica de emicizumab (Hemlibra®) y FVIII/FVW (Fanhdi®): nuevo paradigma en la inmunotoleracia en pacientes con hemofilia A grave con inhibidor

Martín Salces M, Álvarez Román MT, Rivas Pollmar I, Butta Coll N, Gutiérrez Alvariño MM, García Barcenilla S, González Zorilla E, Cebanu T, Acuña Butta P, Manzano Monzón E, García Arias-Salgado E, Del Campo Lázaro P, De la Cruz Benito B, Ramírez López A, Dos santos Orta A, García Pérez E, Jiménez Yuste V
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El tratamiento de inmunotolerancia (ITI) es el único que ha demostrado ser capaz de erradicar los inhibidores en pacientes con hemofilia A (HA) e inhibidor. A pesar de que las tasas de éxito oscilan entre 60-80 %, la necesidad de un tiempo prolongado (hasta 33 meses) y la persistencia de sangrado durante la ITI, con la consiguiente necesidad de tratamiento con agentes bypass, son algunas de las limitaciones actuales. La asociación de un agente que permita una importante disminución de los episodios hemorrágicos como emicizumab asociado a un concentrado de FVIII con contenido de factor von Willebrand (FVIII/FVW), que ha demostrado una mayor tasa de respuesta y una ITI rápida y mantenida en el tiempo, supone una aproximación novedosa.

Métodos: En octubre de 2019 se instauró en nuestro Centro el siguiente protocolo de ITI en pacientes con HA e inhibidor para cualquier tipo de gravedad. Emicizumab (Hemlibra®): dosis de carga 3 mg/kg/semanal × 4 dosis, seguido de 1,5 mg/kg/semanal. Tras las 4 primeras dosis de carga se inicia FVIII/FVW (Fanhdi®): 50 UI/kg/tres veces semanal.

Resultados: Se han analizado de forma prospectiva los tres casos incluidos durante este periodo de tiempo en el protocolo. Las características y evolución de los pacientes se muestran en la tabla I.

Conclusión: La asociación de emicizumab y FVIII/FVW ha demostrado ser segura sin complicaciones trombóticas. En términos de control del sangrado, no hemos observado sangrado asociado en ningún paciente y por lo tanto no ha sido necesario la asociación de agentes bypass. A pesar de la limitada experiencia, se ha obtenido en los dos casos de HA grave una disminución de los niveles de inhibidor rápida, convirtiendo esta asociación en una aproximación terapéutica prometedora en pacientes con HA e inhibidor.

Tabla I. Características y evolución de los pacientes

Diagnóstico	Edad (años)	Días de exposición previo a inhibidor	Título previo a ITI	Título máximo inhibidor en ITI	Tiempo en ITI (meses)	Título en actual (julio/20)	Sangrado (TAS)	Complicaciones asociadas
HAG	3	14	1	1400	5	2,7	0	No
HAG	1,5	9	12	16	9	0	0	No
HAL	64	> 50	35	134	1	134	0	No

HAG: hemofilia A grave; HAL: hemofilia A leve; TAS: tasa anualizada de sangrado.

CO-229 Estudio retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad del concentrado plasmático factor VIII con factor von Willebrand en pacientes con enfermedad von Willebrand en España. Resultados intermedios

Jiménez Yuste V
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Diversos estudios clínicos han confirmado resultados positivos con Fanhdi® (Grifols), un concentrado plasmático de Factor VIII con Factor von Willebrand, en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (EVW). Sin embargo, se necesitan estudios observacionales basados en datos de la práctica clínica habitual, para cubrir una población de pacientes más amplia y representativa. El objetivo principal del estudio observacional fue evaluar retrospectivamente, la eficacia clínica y la seguridad de Fanhdi® en la práctica clínica estándar en pacientes con EVW en España.

Métodos: Se incluyeron pacientes diagnosticados con EVW y tratados con Fanhdi® para el tratamiento de hemorragias y tratamiento y profilaxis de sangrado quirúrgico cuando el tratamiento solo con desmopresina no fue efectivo o estaba contraindicado. Los datos de los pacientes desde enero de 2011 hasta diciembre de 2017 fueron recolectados retrospectivamente. La eficacia hemostática de Fanhdi® se evaluó durante los episodios hemorrágicos (dosis media ± DS: 45,33 ± 8,24 UI/kg) y en la prevención de hemorragias quirúrgicas (dosis media ± DS: 36,66 ± 11,28 UI/kg) de acuerdo con los siguientes criterios: excelente, bueno, regular y sin respuesta. La seguridad de Fanhdi® se evaluó mediante el análisis de efectos adversos relacionados.

Resultados: Tras realizar el estudio de viabilidad a diferentes centros españoles, 14 confirmaron datos disponibles de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión (Fig. 1). Se estimó que aproximadamente 82 pacientes serían evaluados. El periodo de inclusión de pacientes finalizó en diciembre 2019. Se analizaron un total de 36 pacientes (hombres [n = 14]; mujeres, [n = 22]) con EVW tipo 1 (n = 10), tipo 2 (n = 17) y tipo 3 (n = 9). La mediana de edad (P25; P75) fue de 34,5 (19,5; 50,0) años. Se analizaron un total de 61 episodios hemorrágicos y 28 procedimientos quirúrgicos. La terapia sustitutiva con Fanhdi® demostró una eficacia clínica excelente y buena en el 96,7 % de los episodios hemorrágicos y en el 100 % en la prevención del sangrado durante los procedimientos quirúrgicos (Tabla I). No se observaron efectos adversos relacionados durante las 318 infusiones.

Figura 1. Mapa de los centros con datos de pacientes tratados con Fandhi®. Los números indican el número de pacientes por centro.

Tabla I. Eficacia clínica del tratamiento con Fanhdi

Situación clínica	n (%) episodios	Eficacia del tratamiento con Fanhdi®	
Episodios de sangrado	61 (61,6%)	Excelente	41 (67,2 %)
		Bueno	18 (29,5 %)
		Regular	2 (3,3 %)
		Sin respuesta	0 (0,0 %)
Prevención de sangrado quirúrgico	28 (28,3%)	Excelente	19 (67,9 %)
		Bueno	9 (32,1 %)
		Regular	0 (0,0 %)
		Sin respuesta	0 (0,0 %)

Conclusión: El análisis intermedio del estudio apunta que Fanhdi® puede ser eficaz y seguro en el tratamiento de episodios hemorrágicos y en la prevención del sangrado excesivo durante la cirugía en pacientes con EVW. El análisis final del estudio permitirá conocer en más detalle la eficacia y seguridad de Fanhdi® en el tratamiento de la EVW en España.

El trabajo es presentado en representación de los centros participantes.

Declaración de intereses: VJY ha recibido pagos por consultorías y becas de investigación por parte de Grifols.

CO-230 Aplicación de herramientas de análisis de datos masivos y aprendizaje automatizado para identificar patrones genéticos subyacentes a coagulopatías adquiridas

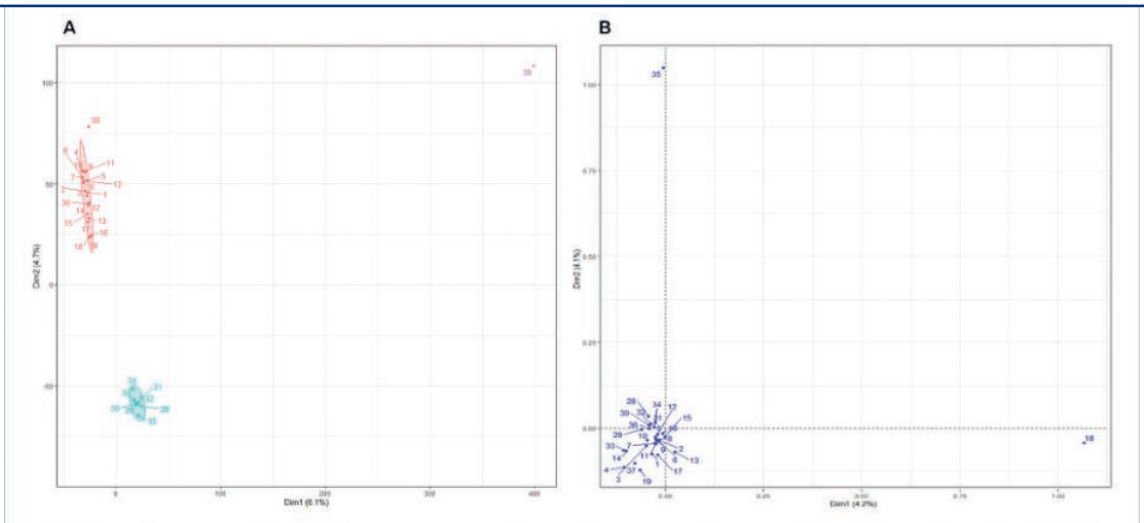
Sánchez-Peña D[1], García-Martínez I[2], Martín-Fernández L[2], Ferrero A[3], Marzo C[3], Rubio M[4], Solanich X[4], Mitjavila F[4], González-Porras JR[5], Bastida JM[5], Astigarraga I[6], Carrasco M[7], Mateo J[7], Ramírez L, Comes N, Corrales I[2], Pardos-Gea J[8], Vidal F[9]

[1]Facultat d'Informàtica de Barcelona. Facultat Politècnica de Catalunya. Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. [2]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. [4]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [5]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [6]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya. [7]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. [8]Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques. Departament de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona. [9]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: La hemofilia A Adquirida (AHA) y el síndrome de Von Willebrand adquirido (SVWA) son enfermedades hemorrágicas raras, causadas por la formación de anticuerpos contra el Factor VIII (FVIII) o el Factor von Willebrand (VWF). Su etiología es compleja y poco conocida, donde se combinan una base genética de predisposición y un ambiente desencadenante. Aproximadamente, el 50 % de los casos son idiopáticos, aunque en ocasiones se asocia a neoplasias, enfermedades autoinmunes o embarazo, entre otras condiciones. Por ello, y dada su baja prevalencia, las estrategias clásicas de análisis genético resultan ineficaces para abordar su heterogeneidad y complejidad.

Se utilizaron herramientas de minería de datos y aprendizaje automatizado sobre la información de secuenciación del exoma de una cohorte de pacientes con coagulopatías adquiridas con el objetivo de desvelar patrones genéticos subyacentes a los perfiles clínicos asociados a estas.

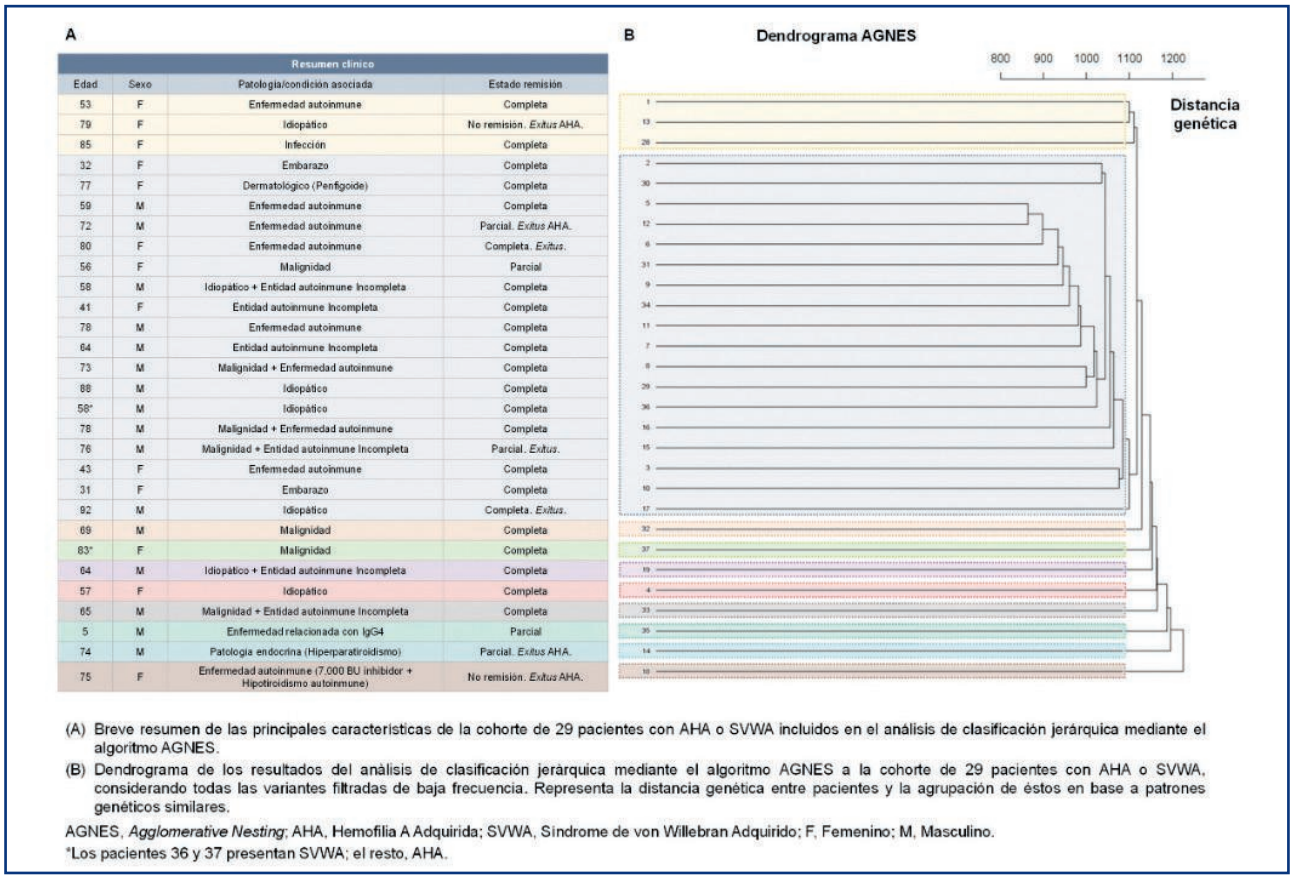
Métodos: Se secuenció el exoma de 31 pacientes con AHA (n = 27) o SVWA (n = 4) utilizando dos metodologías (*Nextera DNA Exome, Illumina/xGEN hybridization DNA libraries, IDT; Nextera Flex for Enrichment, Illumina*). El alineamiento de secuencias y la identificación y anotación de variantes se realizó mediante los programas *BWA Genome Alignment*, *GATK Variant Caller* y *VariantStudio* (*Illumina*). Se analizaron las variantes ubicadas en región codificante (± 3; *RefSeq*) cubiertas por ambas metodologías, y se filtraron por calidad y frecuencia poblacional europea



(A) Ejemplo de representación del análisis de agrupación y reducción de dimensionalidad de la cohorte de 31 pacientes con AHA o SVWA, considerando todas las variantes genéticas ubicadas en regiones codificantes (+/-3; *RefSeq*) cubiertas por ambas metodologías de secuenciación (*Nextera DNA Exome, Illumina/xGEN hybridization DNA libraries, IDT; Nextera Flex for Enrichment, Illumina*) y tras aplicar únicamente filtros de calidad. Se observan los pacientes de SVWDA 38 y 39, de etnia no-caucásica, muy alejados del resto de la cohorte. Por ello, fueron excluidos de análisis sucesivos. Asimismo, se aprecian dos agrupaciones que corresponden a los individuos analizados con cada una de las técnicas de NGS utilizadas, a pesar de que se han interrogado exactamente las mismas regiones genómicas en todos ellos.

(B) Ejemplo de representación del análisis de agrupación y reducción de dimensionalidad de 29 pacientes con AHA o SVWA, considerando las variantes genéticas ubicadas en regiones codificantes (+/-3; *RefSeq*) analizadas por ambas metodologías de secuenciación (*Nextera DNA Exome, Illumina/xGEN hybridization DNA libraries, IDT; Nextera Flex for Enrichment, Illumina*) y tras aplicar los filtros de calidad y frecuencia, e imputar la información genética perdida mediante el algoritmo *missForest*. Gracias a la reducción del sesgo técnico y el ruido, se pueden observar los dos de los casos clínicamente más divergentes de esta cohorte: el paciente de 5 años (media=66,5) con Enfermedad relacionada con IgG4 y remisión parcial, y el paciente con nivel de inhibidor de 7.000 unidades Bethesda (media=44,6) y *exitus* específicamente debido a la AHA.

Figura 1.



Resumen clínico			
Edad	Sexo	Patología/condición asociada	Estado remisión
53	F	Enfermedad autoinmune	Completa
79	F	Idiopático	No remisión. *Exitus* AHA.
85	F	Infección	Completa
32	F	Embarazo	Completa
77	F	Dermatológico (Penfigoide)	Completa
59	M	Enfermedad autoinmune	Completa
72	M	Enfermedad autoinmune	Parcial. *Exitus* AHA.
80	F	Enfermedad autoinmune	Completa. *Exitus*.
56	F	Malignidad	Parcial
58	M	Idiopático + Entidad autoinmune Incompleta	Completa
41	F	Entidad autoinmune Incompleta	Completa
78	M	Enfermedad autoinmune	Completa
64	M	Entidad autoinmune Incompleta	Completa
73	M	Malignidad + Enfermedad autoinmune	Completa
88	M	Idiopático	Completa
58*	M	Idiopático	Completa
78	M	Malignidad + Enfermedad autoinmune	Completa
76	M	Malignidad + Entidad autoinmune Incompleta	Parcial. *Exitus*.
43	F	Enfermedad autoinmune	Completa
31	F	Embarazo	Completa
92	M	Idiopático	Completa. *Exitus*.
69	M	Malignidad	Completa
83*	F	Malignidad	Completa
64	M	Idiopático + Entidad autoinmune Incompleta	Completa
57	F	Idiopático	Completa
65	M	Malignidad + Entidad autoinmune Incompleta	Completa
5	M	Enfermedad relacionada con IgG4	Parcial
74	M	Patología endocrina (Hiperparatiroidismo)	Parcial. *Exitus* AHA.
75	F	Enfermedad autoinmune (7.000 BU inhibidor + Hipotiroidismo autoinmune)	No remisión. *Exitus* AHA.

(A) Breve resumen de las principales características de la cohorte de 29 pacientes con AHA o SVWA incluidos en el análisis de clasificación jerárquica mediante el algoritmo AGNES.

(B) Dendrograma de los resultados del análisis de clasificación jerárquica mediante el algoritmo AGNES a la cohorte de 29 pacientes con AHA o SVWA, considerando todas las variantes filtradas de baja frecuencia. Representa la distancia genética entre pacientes y la agrupación de éstos en base a patrones genéticos similares.

AGNES, *Agglomerative Nesting*; AHA, Hemofilia A Adquirida; SVWA, Síndrome de von Willebran Adquirido; F, Femenino; M, Masculino.

*Los pacientes 36 y 37 presentan SVWA; el resto, AHA.

Figura 2.

(MAF < 1 %; *1,000Genomes* y *Exome Aggregation Consortium*). Se aplicó el algoritmo *missForest* para imputar la información perdida y *Multiple Correspondence Analysis* (*MCA*) para reducir la dimensionalidad y eliminar sesgos técnicos. Se exploraron los patrones genéticos mediante el algoritmo de clasificación jerárquica *Agglomerative Nesting* (*AGNES*) y los resultados se contrastaron con las manifestaciones clínicas de los pacientes y diversos parámetros relacionados con el debut y evolución de la enfermedad.

Resultados: Las herramientas de análisis de datos masivos han permitido evaluar conjuntamente las variantes genéticas del exoma de 31 pacientes con AHA o SVWA. Como ejemplo de su potencia en el análisis genético, cabe señalar que detectan y resuelven el sesgo técnico derivado del empleo de distintas metodologías. Asimismo, han detectado pacientes de etnia no caucásica (Fig. 1) a partir de análisis sin hipótesis previa. La aplicación del algoritmo *AGNES* ha revelado clústeres de pacientes genéticamente similares e individuos no agregados con el resto de la cohorte (Fig. 2). Estos últimos incluían casos idiopáticos, presentaban características clínicas extremas [ej. edad de 5 años (media = 66,5) o nivel inhibidor de 7000 unidades Bethesda (media = 44,6)] o presentaban patologías asociadas no observadas en otros individuos (Fig. 2). La agrupación de pacientes más numerosa, establecida a partir de las variantes genéticas raras, es también la más homogénea en base a la clasificación clínica e incluye, por ejemplo, la mayoría de pacientes con neoplasias o enfermedades autoinmunes.

Conclusiones: La combinación de datos genéticos masivos y herramientas de minería de datos y aprendizaje automatizado constituye una estrategia novedosa y efectiva para abordar la base genética de patologías complejas como la AHA y el SVWA. Además de detectar sesgos técnicos, ha permitido identificar patrones genéticos diferenciales que subyacen a distintos perfiles clínicos. No obstante, todavía es necesario profundizar en estos resultados y caracterizar con mayor precisión las variantes y genes que definen los clústeres asociados a los perfiles clínicos de los pacientes.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe", Proyecto Shire (parte de Takeda) IIR-ESP-002171, Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-231 Déficit de factor XIII en el paciente hospitalizado: experiencia en un hospital terciario

Ortúzar A[1], Chasco M[2], Pérez-Rus G[1], Iglesias G[1], Hernández A[1], Díez-Martín JL[1], Duque P[2], Pascual C[1]

Servicios de [1]Hematología y Hemoterapia, y [2] Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El factor XIII (FXIII) desempeña un papel crucial en la cascada hemostática. El déficit de FXIII (DFXIII) es una diátesis hemorrágica infrecuente, congénita o más comúnmente adquirida (DAFXIII) por hiperconsumo/hiposíntesis o autoanticuerpos inhibidores. Valores < 10 % asocian mayor riesgo hemorrágico. Objetivo: analizar los casos detectados de DFXIII, incluyendo condiciones asociadas, manejo transfusional, evolución clínico-analítica y mortalidad.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo unicéntrico de los pacientes hospitalizados con FXIII < 70 % detectado entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

La determinación cuantitativa antigénica del FXIII se realizó mediante inmunoensayo automatizado HemosIL®Werfen en plasma citratado por turbidimetría de partículas de látex, en el ACL TOP 70.

Para la comparación de variables se utilizaron: test χ^2 (cualitativas), t Student/Mann Whitney (cuantitativas), Wilcoxon (datos pareados).

Resultados: 39 pacientes presentaron FXIII < 70 % en el periodo analizado, 51,3 % mujeres, mediana de edad 61 años (Tabla I: características demográficas/basales).

Tabla I. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con DFXIII

n = 39	
Características demográficas	
Edad (mediana, RIC)	61 (46-77)
Sexo (varón: mujer) (%/%)	20:19 (51,3/48,7)
Comorbilidad (n, %)	
HTA	18 (46,2)
DM	5 (12,8)
Cardiopatía	22 (56,4)
Broncopatía	9 (23,1)
Patología renal	8 (21,1)
Hepatopatía	6 (14,3)
ETEV	1 (2,6)
ASA (n, %)	
I:II	6 (15,3): 10 (25,6)
III: IV	22 (56,4): 1 (2,5%)
Historia de diátesis hemorrágica (n, %)	11 (29,7)
Historia de alteración de cicatrización (n, %)	2 (5,1)
Otros factores de riesgo hemorrágico (n, %)	
> 65 años	17 (43,6)
Hepatopatía/enfermedad renal	14 (33,3)
Antiagregación	6 (15,4)
Anticoagulación	14 (35,9)
Motivo de ingreso (n, %)	
Quirúrgico (programado/urgente/politraumatismo)	24 (61,5) (15 [38,5] / 7 [18] /2 [5])
Médico	15 (38,5)

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

La mediana de FXIII al diagnóstico del déficit fue de 46,9 % (32,9-57,2), 2 casos = 10 % y 2 con valor 10-20 %; con una mediana de 15 días (8-22) desde ingreso hasta detección. 36 pacientes (92,3 %) presentaban al diagnóstico clínica hemorrágica grado 2-3 (OMS). El 83.3 % de los pacientes (n = 35) presentaba alguna condición asociada a DAFXIII según la literatura; predominando la cirugía reciente (56,4 %) y la patología oncológica (28,9 %). 16 pacientes (38,1 %) presentaban > 1 condición asociada (Tabla II).

Al diagnóstico del DFXIII destaca anemización significativa respecto al ingreso (p < 0,001), sin variación en la cifra de plaquetas ni coagulopatía relevante (Tabla III).

Tabla II. Condiciones/factores de riesgo asociados al desarrollo de DAFXIII

n = 39 (100 %)	
No (n, %)	5 (12,8)
Sí (n, %)	34 (87,2)
Patología oncológica	11 (28,9)
Patología oncohematológica	5 (13,2)
Autoinmunidad/conectivopatías	7 (18,4)
Hepatopatía	5 (13,2)
Fármacos relacionados	2 (5,3)
Cirugía reciente	22 (56,4)
Ictus	1 (2,6)
> 1 factor de riesgo	15 (38,5)

36/39 pacientes (92,3 %) precisaron hemoterapia. Se transfundió una mediana de 15 concentrados de hematíes (CH)/paciente (3-28), 5 unidades de plasma fresco congelado (PFC) (0-14) y 1 *pool* de plaquetas (0-6). 5 pacientes (12,8 %) recibieron complejo protrombínico, 17 (43,6 %) concentrados de fibrinógeno, 12 (30,8 %) ácido tranexámico, 1 (2.6 %) desmopresina y 2 (5.1 %) FVIIactivado. A menor % de FXIII se transfundió más PFC (p = 0,006) y CH (p = 0,012); con una mediana de FXIII significativamente mayor en pacientes que no requirieron transfundirse frente a los que sí (60,3 % [55,7- 63] frente a 43,1 % [31,4- 56,8], p = 0,022).

23/39 pacientes (59 %) precisaron reintervención por sangrado, asociándose déficits más severos de FXIII a mayor riesgo de reintervención (p = 0,036). En 12/39 (30,8 %) se documentó retraso de cicatrización de la herida quirúrgica.

La mediana de duración de la hospitalización fue de 49 días (18-84). 26 pacientes (66,7 %) ingresaron en unidades de críticos (mediana de estancia 14 días, 0-41); 30 (76,9 %) presentaron fracaso multiorgánico. La mortalidad intrahospitalaria fue del 38,5 % (15/39), pero solo se documentó sangrado peri-fallecimiento en 6 casos. La mortalidad global al año fue del 46,2 %. Niveles menores de FXIII no se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria (p = 0,761). Se relacionaron con más mortalidad precoz la edad avanzada (p = 0,033), la hepatopatía previa (p = 0,002), menor exceso de bases (p = 0,048) y mayor SOFA al diagnóstico del DFXIII (p = 0,015).

Conclusiones: El DFXIII aunque infrecuente asocia alta morbimortalidad. En el paciente hospitalizado se relaciona prin-

Tabla III. Comparación de datos clínico-analíticos al ingreso y al diagnóstico del DFXIII

	Al ingreso	Al diagnóstico del DFXIII	Significación
Datos clínicos (mediana, RIC)			
TAS	-	120 (105-140)	
TAD	-	60 (60-70)	
FC	-	80 (75-90)	
SOFA	4 (1-6)	4 (2-8)	p = 0,097
DVA (n, %)	-	16 (41%)	
ECMO (n, %)	-	2 (4,8%)	
Valores gasométricos (mediana, RIC)			
Lactato	1,7 (1,1-4,1)	1,5 (0,9- 1,8)	p = 0,001
BEb	-2 (-6, 0,6)	1,5 (-2, 4)	p = 0,002
Valores hematimétricos (mediana, RIC)			
Hb (g/dl)	10,8 (8,1-12,2)	8,5 (7,7-9,5)	p < 0,001
Hto (%)	33 (25,1-37,3)	25,2 (22,7-28,4)	p < 0,001
Plaquetas (× 10^3/mm^3)	142 (90-229)	142 (68,3-200)	p = 0,208
Leucocitos (× 10^3/mm^3)	7,2 (6,1-12,9)	9 (6,5-11,7)	
Neutrófilos (× 10^3/mm^3)	6,3 (4,2-11,5)	6,9 (5-10,1)	
Linfocitos (× 10^3/mm^3)	0,8 (0,5-1,2)	0,8 (0,4-1,2)	
Parámetros de coagulación (mediana, RIC)			
TP (seg)	16,4 (12,9-20)	13 (11,8-15,2)	p = 0,001
INR	1,3 (1,1-1,7)	1,1 (1-1,3)	p = 0,003
APTT (seg)	32,5 (29,4-39,5)	30,6 (28,5-33,3)	p = 0,138
Fibrinógeno (mg/dL)	378 (291-493)	511 (368-755)	p = 0,018
F II (%)	-	74 (56-97)	
F V (%)	-	118 (83-131)	
F VII (%)	-	67 (46-93)	
F VIII (%)	-	215 (169-265)	
F IX (%)	-	155 (110-182)	
F X (%)	-	72 (53-101)	
F XI (%)	-	90 (70-116)	
F XII (%)	-	72 (54-98)	

cipalmente con ingreso prolongado, atención en unidades de críticos, mayor sangrado postoperatorio, altos requerimientos transfusionales y necesidad de reintervención quirúrgica por sangrado, con niveles moderadamente disminuidos.

Es fundamental un elevado índice de sospecha para su diagnóstico, especialmente en ausencia de antecedentes de diátesis hemorrágica, considerando las condiciones asociadas al DA, a destacar la cirugía reciente.

Puesto que se presenta en pacientes complejos, con riesgo hemorrágico multifactorial, son necesarios estudios prospectivos comparativos que permitan establecer el rango hemostático real del FXIII y analicen la mortalidad atribuible a hemorragia por DFXIII.

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

Plaquetas/biología vascular

CO-232 Alteración de la vía de señalización de PKC como mecanismo de disfunción plaquetaria en un modelo murino *knock-in* de *RUNX1* generado por CRISPR/Cas9

Marín-Quílez A[1], Fernández-Infante C[1], Hernández-Cano L[1], García-Tuñón I[1], Méndez-Sánchez L[2], Hernández-Carabias P[2], Ordóñez JL[1], Palma-Barqueros V[3], Revilla N[3], Marín-Vega A[1], González-Briones S[1], Rodríguez-Iglesias I[1], Pujante S[4], Sánchez-Martín M[1], González-Porras JR[2], Guerrero C[4], Benito R[1], Rivera J[1], Hernández-Rivas JM[3], Bastida JM[5]

[1]Centro de Investigación del Cáncer. CSIC. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. [2]Servicio de Transgénesis. Nucleus. Universidad de Salamanca. Salamanca. [3]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia. [4]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [5]En representación del Proyecto Caracterización Funcional y Molecular de Pacientes con TPC del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemorrágica (GTPH-SETH)

Introducción: Las variantes germinales en *RUNX1* se asocian con alteraciones en el número y/o función de las plaquetas, y predisposición a desarrollar hemopatía maligna. La clínica hemorrágica y la disfunción plaquetaria son heterogéneas y, si bien los mecanismos de patogénesis no están bien esclarecidos, se han descrito pacientes con defectos en la secreción o almacenaje de los gránulos a y d, actividad reducida de la integrina $a_{IIb}ß_3$ y/o agregación tipo *Aspirin-like*. En este contexto, los modelos celulares y/o animales pueden ser útiles para determinar los mecanismos subyacentes etiopatogénicos.

Objetivos: Identificación del mecanismo de disfunción plaquetaria de un modelo murino *knock-in* generado por CRISPR/Cas9 portador de la variante germinal (p.Leu56Ser) en RUNX1.

Metodología: La función plaquetaria se evaluó en un total de 75 ratones; 25 de cada genotipo ($RUNX1^{WT/WT}$, $RUNX1^{WT/L43S}$, $RUNX1^{L43S/L43S}$) generados previamente por CRISPR/Cas9. Se empleó la citometría de flujo para estudiar la secreción de grá-

nulos a y d (CD62P, CD63); la activación de la integrina $a_{IIb}ß_3$ (JON/A, fibrinógeno); y agregación plaquetaria (CD9). Se empleó microscopía confocal para evaluar la adhesión, capacidad de *spreading*, y niveles de fosforilación de PKC. Agonistas utilizados: trombina (0,1-1U/mL), PMA (3µM) y ADP (30µM).

Resultados: Los ratones $RUNX1^{L43S/L43S}$ y $RUNX1^{WT/L43S}$ presentaron una menor secreción de los gránulos a, sin diferencias en la liberación de los gránulos d. Los niveles de activación de la integrina $a_{IIb}ß_3$, la unión del fibrinógeno y la agregación plaquetaria fueron significativamente más bajos en las plaquetas de $RUNX1^{L43S/L43S}$ y $RUNX1^{WT/L43S}$ que en $RUNX1^{WT/WT}$, tras la estimulación con los agonistas PMA, ADP y altas dosis de trombina. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la agregación empleando bajas dosis de trombina y $CaCl_2$ 2mM. Estos resultados sugieren una alteración en la segunda ola de activación por trombina, dependiente de PKC, sin afectación de la primera ola de activación plaquetaria por trombina dependiente de calcio. Los niveles disminuidos de fosfo-PKC tras la activación con trombina 1U/mL y, principalmente, con PMA, en $RUNX1^{L43S/L43S}$ y $RUNX1^{WT/L43S}$ frente a $RUNX1^{WT/WT}$ (7,15 ± 0,9 y 7,07 ± 0,65 frente a 12,29 ± 0,48; $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente) confirmaron la alteración funcional en PKC. Por último, no se detectaron diferencias en la capacidad de adhesión plaquetaria entre ratones de los tres genotipos. Sin embargo, las plaquetas de los ratones $RUNX1^{L43S/L43S}$ y $RUNX1^{WT/L43S}$ presentaron una disminución de la capacidad de *spreading* tras 15 y 30 minutos de estímulo con trombina respecto a plaquetas control.

Conclusión: Demostramos la viabilidad y utilidad de generar un modelo de ratón para evaluar la patogenicidad de variantes germinales en *RUNX1* identificadas en humanos. La disfunción plaquetaria causada por la variante p.Leu56Ser en RUNX1 se relaciona con hipo-activación de la integrina $a_{IIb}ß_3$, y una alteración funcional en la vía de señalización mediada por PKC. Ellos se refleja en un defecto de agregación, secreción de gránulos a y *spreading* plaquetario.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación: ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, GRS 2061A/19, GRS 1647/A/17, IBSAL IBY17/00006, FMM AP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, Beca predoctoral JCyL, F.Séneca 19873/GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH.

CO-233 Primera demostración de herencia autosómica recesiva en trombocitopenia relacionada con ß1-tubulina. Ampliación del espectro genético que afecta a *TUBB1*

Palma-Barqueros V[1], Bury L[2], Bohdan N[1], Revilla N[1], Padilla J[1], Kunissima S[3], Rodríguez-Alén A[4], Fernández-Pérez MP[1], Marín-Quiles A[5], Benito R[5], López-Fernández MF[6], Marcellini S, Vicente V[1], Gresele P[2], Bastida JM, Rivera J[7]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. Murcia, España. [2]Department of Medicine. University of Perugia. Perugia, Italia. [3]Department of Medical Technology. Gifu University of Medical Science. Seki, Japón. [4]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España. [5]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Salamanca. [6]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña, España. [7]Servicio de Hematología. Hospital General de Segovia. Segovia, España. [7]Departamento de Hematología. IBSAL. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España

Introducción: La tubulina-ß1 forma los microtúbulos, que son cruciales en la generación de proplaquetas. La macrotrombocitopenia congénita (MTC) asociada a alteraciones en el gen de tubulina-ß1 (*TUBB1*-RT), es una de las más frecuentes MTC, generalmente asintomática y es considerada, hasta la fecha, de herencia autosómica dominante (AD). El diagnóstico correcto de *TUBB1*-RT exige la identificación de una alteración genética en *TUBB1*, así como demostrar su patogenicidad.

Objetivo: Caracterización molecular de 9 familias no relacionadas con MCT y demostración de la patogenicidad de las variantes encontradas.

Métodos: Nueve familias con MCT (60-150 × 109/L; MPV 12.4-15.0 fL) crónica de causa desconocida fueron incluidas en el proyecto multicéntrico nacional de "Caracterización funcional y molecular de pacientes con trastorno plaquetario congénitos" (Fig. 1). El análisis molecular se realizó mediante HTS-panel de genes (plataformas MiSeq Illumina e Ion Torrent PGM) en los probandos y con Sanger para la segregación familiar. El fenotipado plaquetario incluyó (no en todos los casos): hemograma y frotis; agregación plaquetaria (LTA), activación por citometría de flujo, valoración tubulina-ß1 en plaquetas *resting/spreading* por inmunofluorescencia; ultraestructura plaquetaria por microscopia electrónica (ME). Para valorar la patogenicidad de las variantes de *TUBB1*, evaluamos *in vitro* la formación de proplaquetas en megacariocitos (Mks) diferenciados de CD34+ de sangre periférica de los pacientes, y usamos un modelo celular CHO transfectado con vectores WT o mutantes de tubulina-ß1.

Resultados: En 6 familias (Fig. 1A) (Fam A-F) identificamos 4 variantes heterocigotas raras en *TUBB1* con herencia AD: c.1267C>T [p.Gln423*], c.35del [p.Cys12Leufs12*], c.319A>C [p.Thr107Pro] y c.806G>A [p.Gly269Asp] (80 % penetrancia para p.Gly269Asp). El modelo CHO demostró que los mutantes de b1-tubulina Asp269 y Pro107 no se incorporaban en los microtúbulos (Fig. 1B). En los propositus de las familias H e I (Fig. 2) identificamos la variante de *TUBB1* c.1075C>T [p.Arg-359Trp], relativamente común (MAF˜0.01). Su papel en la MCT es incierto porque si bien altera la tubulina-ß1 en plaquetas, la formación de proplaquetas y, moderadamente la incorporación de tubulina-ß1 en microtúbulos de CHO transfectadas, no se observa segregación con la MCT en estas familias (Fig. 2). En la familia G, los 2 hermanos con MTC eran portadores homocigotos (HOM) de la variante nueva c.326G>A [p.Gly109Glu], mientras que 5 portadores heterocigotos tenían plaquetas normales (Fig. 1A). En Mks y plaquetas de HOM y en el modelo de CHO la tubulina-ß1 forma agregados en el citoplasma (Figs. 3A-D). Además, solo los HOM mostraron una alteración de la morfología/ultraestructura plaquetaria y un defecto en la formación de proplaquetas (HOM: < 5 %; control: 15 % Mks formando proplaquetas) (Figs. 3E y 3F).

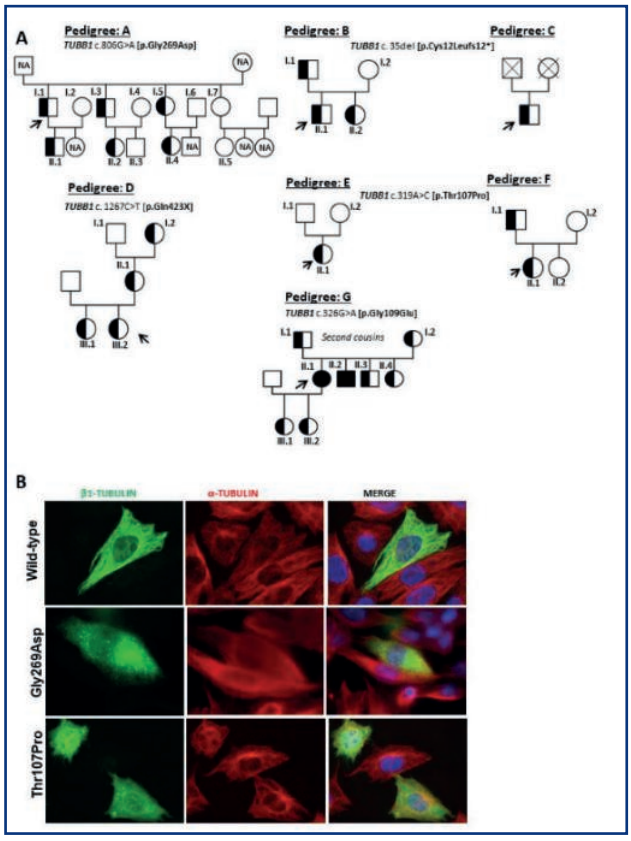


Figura 1.

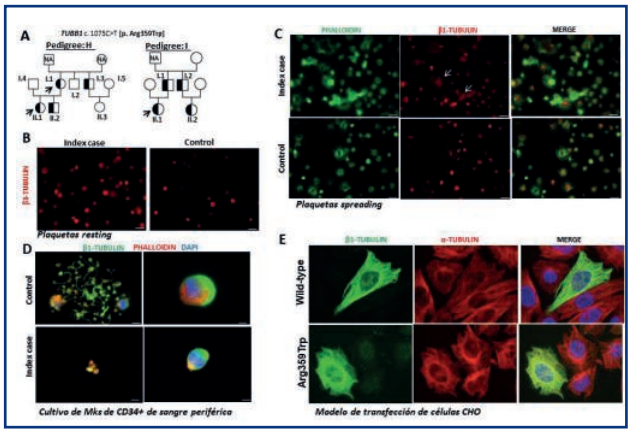


Figura 2.

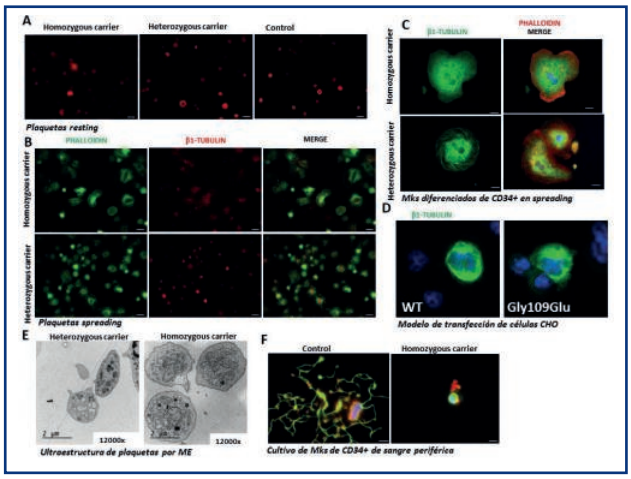


Figura 3.

Conclusión: Caracterizamos la serie más larga de *TUBB1*-RT descrita hasta la fecha, identificando 5 variantes en *TUBB1*, 3 de ellas nuevas. La patogenicidad de estas variantes se avala por su rareza, segregación familiar y efecto deletéreo en el modelo de CHO y en la formación de proplaquetas. Describimos por primera vez una herencia autosómica recesiva de esta MCT. Nuestro estudio amplía el espectro genético de *TUBB1*-RT y demuestra que su presentación puede ser dominante o recesiva. Nuestro estudio, evidencia nuevamente la necesidad de demostrar la patogenicidad de nuevas variantes en genes candidatos de trastornos plaquetarios congénitos.

ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, FMMAP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, F.Séneca 19873/GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH.

CO-234 Caracterización clínica y biológica de trombocitopenia familiar ligada a alteración congénita de la tirosina quinasa *SRC*

Revilla N[1], Galera A[2], Palma-Barqueros V[1], Bohdan N[1], Padilla J[1], Rodríguez Alen A[3], Marín A[4], Benito R[4], Lozano ML[1], Vicente V[1], Bastida JM[5], Rivera J[6]

[1]Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. Murcia. [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. [3]Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. [4]IBSAL. IBMCC. CIC. Universidad de Salamanca. CSIC. Salamanca. [5]Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL. En representación del proyecto multicéntrico de Trastornos Plaquetarios Congénitos de la SETH. Salamanca. [6]Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. En representación del proyecto multicéntrico de Trastornos Plaquetarios Congénitos de la SETH. Murcia

Introducción: La trombocitopenia congénita autosómica dominante relacionada con el gen *SRC* (*SRC*-RT) es extremadamente rara. La mutación de ganancia de función c.1579G>A [p. E527K] en *SRC* fue descrita por primera vez en 2016 en 9 miembros de una familia que presentaba trombocitopenia grave y sangrado además de mielofibrosis juvenil, esplenomegalia y alteraciones del esqueleto óseo que incluían dismorfia facial y edentulismo prematuro. En 2019 se identificó la misma variante en una niña de 5 años con trombocitopenia, equimosis ante mínimos traumatismos, dismorfia facial y alteraciones neurológicas como autismo y retraso en el desarrollo del lenguaje. En 2009,

dentro del "Proyecto Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos (SETH)" se incluyó una familia con trombocitopenia de causa desconocida en varios miembros. Recientemente, el estudio molecular mediante un panel de genes por secuenciación masiva (HTS) reveló la mutación p.E527K en el gen *SRC* en 2 probandos de la misma familia.

Objetivo: El objetivo del estudio fue caracterizar el fenotipo clínico-sindrómico y biológico de la tercera familia en el mundo con dicha mutación.

Métodos: Reevaluación de la clínica sindrómica y hemorrágica (ISTH-BAT) de 8 miembros de la misma familia. El fenotipo plaquetario se evaluó con hemograma, frotis, agregación plaquetaria (LTA), glicoproteínas (GP), activación y secreción de gránulos por citometría de flujo, frotis y estudios de microscopía electrónica (ME). Mediante secuenciación de Sanger se cribó la mutación en la familia.

Resultados: En 8 miembros de 3 generaciones se identificó la mutación E527K. Todos ellos presentaban macrotrombocitopenia (mediana de 90 × 10^9 plaquetas/L) (Fig. 1). En el frotis se observó anisotrombia con aproximadamente 20 % plaquetas grandes y degranuladas (Fig. 2A). La LTA estaba disminuida con colágeno y normal con ADP y ristocetina. La expresión de GP fue normal, salvo la secreción de selectina-P tras activación con colágeno y TRAP, respecto los controles. La ME mostró disminución de gránulos alfa y abundantes vacuolas (Fig. 2B).

Desde el punto de vista clínico, los 4 adultos fueron esplenectomizados antes de los 30 años por sospecha de trombocitopenia inmune sin respuesta al tratamiento. El caso 4 (Fig. 1) desarrolló una cavernomatosis portal post-esplenectomía con presencia de varices esofágicas que provocaron episodios de hemorragia digestiva alta. Los casos 3, 9, 12 y 13 presentaban dolor óseo siendo en 3 de ellos durante la adolescencia. Alteraciones dentarias no estudiadas al detalle en los casos 6, 7 y 11. La clínica neurológica apareció en los casos 2, 7 y 11. El caso 11 presentó trastorno específico del lenguaje mientras que los casos 2 y 7 desarrollaron epilepsia grave, uno de ellos refractario a tratamiento médico y en otro siendo la causa de *exitus* (Tabla I). Esta asociación pudiera deberse a que los niveles más altos de proteína SRC se encuentran en plaquetas y en cerebro.

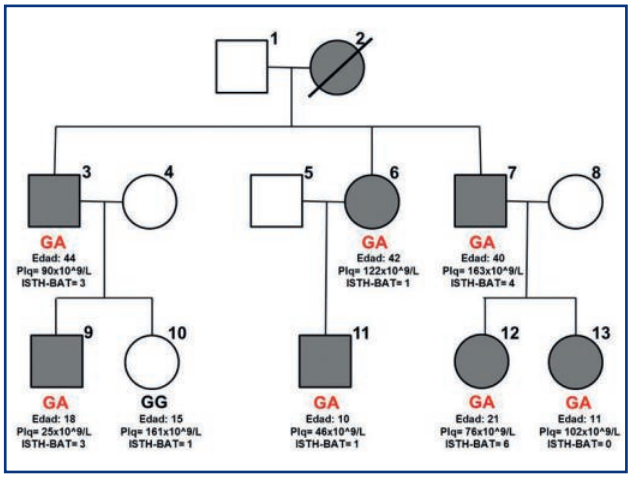


Figura 1. Árbol familiar que muestra los hombres (cuadrado) y mujeres (círculo) con (gris) y sin (blanco) trombocitopenia, una fallecida (barra diagonal). Los casos portadores de la mutación c.1579G>A en heterocigosis en SRC se identifican con el genotipo GA, los no portadores con el genotipo GG. En los casos no cribados no se indica el genotipo.

Tabla I. Datos clínicos y biológicos de los familiares portadores (casos 2, 3, 6, 7, 9, 11, 12 y 13) y de la no portadora (caso 10)

N.º Id	Franja de edad 2009-2020 (años)	Hemograma 2/7/2019			Sangrado (ISTH-BAT)	Esplenomegalia	Patología ósea	Alteraciones dentarias	Patología neurológica/ psiquiátrica
		Hb (g/L)	Plaq (× 10^9/L)	WBC (× 10^9/L)					
2	Nd	Nd	Nd *	Nd	Nd	Esplenectomía < 30 años	Nd	Nd	Epilepsia. *Exitus* por SUDEP
3	33-44	145	90	9,06	3	Esplenectomía < 30 años	Artralgias diseminadas	No	No
6	31-42	125	122	12,34	1	Esplenectomía a los 14 años	No	Enfermedad dientes (2014)	No
7	29-40	104	163 #	6,9	4	Esplenectomía a los 21 años	No	Odontalgia (2020)	Epilepsia, depresión, pérdida de memoria y deterioro cognitivo
9	7-18	154	25	5,24	3	No	Lumbalgia. Lesión esclerosa escápula derecha (TC)	No	No
11	0-10	129	46	5,76	1	No	No	Erupción tardía dientes	Trastorno específico lenguaje
12	10-21	111	76	5,64	6	No	Artralgias diseminadas	No	Alteraciones del comportamiento
13	0-11	129	102	7,59	0	No	Artralgias (rodillas)	No	No
10	4-15	140	161	6,47	1	No	Escoliosis leve	No	No

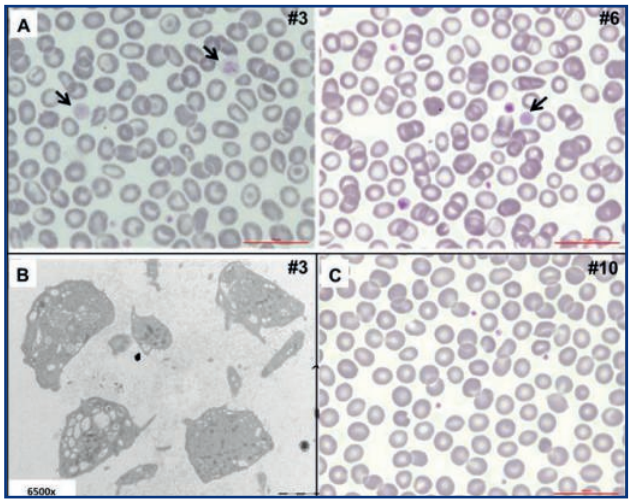


Figura 2. Morfología plaquetaria relacionada a la mutación E527K en SRC. A) Extensiones de sangre periférica de los casos 3 y 6 en las que se observa anisotrombia con plaquetas grandes y con disminución de la granulación (flechas). B) Las imágenes de microscopía electrónica del caso 3 muestran dismorfia plaquetar con pérdida de la forma discoide, aumento de vacuolas y disminución del número de gránulos alfa. C) Extensión de sangre periférica del caso 10, con morfología plaquetaria normal.

Conclusiones: Describimos la tercera familia en el mundo y primera española con *SRC*-RT por la mutación de ganancia de función p.E527K. Destaca la heterogeneidad clínica del trastorno, principalmente, la patología neurológica grave por lo que es preciso un enfoque multidisciplinar para alcanzar el diagnóstico correcto. La caracterización fenotípica y molecular es esencial para evitar tratamientos inapropiados (esplenectomía y la cavernomatosis portal post-esplenectomía).

ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, FMMAP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, F.Séneca 19873/GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH

Conflicto de interés: No existe conflicto de intereses.

CO-235 El análisis transcriptómico de vesículas extracelulares (EVS) circulantes revelan la calprotectina y lipocalina 2 (LCN2) como nuevos biomarcadores en EAP

Sáenz-Pipaon Echarren G[1], Orbe Lopategui J[2], Martínez-Aguilar E[3], Ravassa Albeniz S[2], Rodríguez García JA[2], Páramo Fernández JA[4], Roncal C[2]

[1]CIMA. Universidad de Navarra. IdisNA. Pamplona. [2]CIMA. Universidad de Navarra. IdisNA. CIBERCV. Pamplona. [3]Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. [4]Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: La enfermedad arterial periférica (EAP) es una de las afecciones vasculares más prevalentes en nuestro medio, que incrementará con el envejecimiento de la población y constituirá un grave problema socio/sanitario en el futuro. Las vesículas extracelulares (EVs), por su contenido en ácidos nucleicos y proteínas de la célula de origen, se han postulado como potenciales componentes de la biopsia líquida. El análisis transcriptómico de EVs circulantes de pacientes con EAP ha revelado que transportan los genes inflamatorios, calprotectina y lipocalina 2 (LCN2), que se asocian a la gravedad de la enfermedad. Si bien son proteínas de familias diferentes, ambas se producen principalmente por granulocitos y monocitos/macrófagos y sus niveles elevados se han asociado a eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedades de origen aterosclerótico.

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido determinar los niveles séricos de LCN2 y calprotectina en pacientes con EAP sintomática y determinar su papel como marcadores de mal pronóstico en el seguimiento. Asimismo, se ha analizado la expresión de LCN2 y calprotectina en las EVs del secretoma de placas femorales.

Métodos: 331 pacientes con EAP sintomática (edad media 70 años, 90 % hombres). Los niveles séricos de calprotectina y LCN2 se han determinado por ELISA. El seguimiento medio ha sido de 4 años recogiéndose la incidencia conjunta de amputación y mortalidad cardiovascular (20 %), y amputación y mortalidad por cualquier causa (41 %). A nivel de placas femorales se ha estudiado la expresión de calprotectina y LCN2 por RT-qPCR (n = 2). Además, se han aislado EVs a partir de placas femorales incubadas durante 24h en medio de cultivo para determinar su expresión (n = 5).

Resultados: Se observa una asociación significativa entre los niveles de LCN2 y calprotectina ($r = 0{,}536$, $p < 0{,}001$), que se mantiene tras ajustar por los factores de confusión ($p < 0{,}001$). De esta forma los modelos multivariantes de regresión de Cox considerando ambas proteínas muestran que un aumento de LCN2 y calprotectina incrementa el riesgo de amputación y mortalidad cardiovascular 3,5 veces (IC 95 %: 1,58-7,74, $p = 0{,}002$) y el de amputación y mortalidad por cualquier causa 1,8 veces (IC 95 %: 1,05-3,20, $p = 0{,}034$) en relación a niveles bajos de las dos proteínas o de una de las dos. Además, a nivel local, se ha observado expresión de LCN2 y calprotectina tanto en tejidos femorales, como en las EVs liberadas al medio de cultivo.

Conclusiones: El análisis transcriptómico de las EVs circulantes (biopsia líquida) refleja en parte cambios moleculares tanto sistémicos, como locales y nos ha permitido identificar dos posibles biomarcadores pronóstico en EAP. Además, la evaluación del riesgo vascular en estos pacientes podría beneficiarse de la combinación de marcadores inflamatorios, como la calprotectina y la LCN2.

CO-236 Agenesia de vena cava inferior en deficiencia de antitrombina Budapest 3 homozigota: descripción de un nuevo síndrome que asocia malformaciones vasculares con una trombofilia hereditaria grave

Bravo-Pérez C[1], Gindele R[2], Ilonczai P[3], Zuazu I[1], Speker M[2], Oláh Z[4], Rodríguez-Sevilla JJ[5], Entrena L[6], Infante MS[7], García JM[7], De la Morena-Barrio B[1], Schlammadinger A[8], Miñano A[1], Vicente V[1], Bereczky Z[2], Corral J[1], De la Morena-Barrio ME[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.

IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia, España. [2]Division of Clinical Laboratory Science. Department of Laboratory Medicine. Faculty of Medicine. University of Debrecen. Debrecen, Hungría. [3]Jósa Teaching Hospital of University of Debrecen. Nyíregyháza, Hungría. [4]Department of Anaesthesiology and Intensive Care. Faculty of Medicine. University of Debrecen. Debrecen, Hungría. [5]Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona, España. [6]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España. [7]Servicio de Hematología. Unidad Central de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid, España. [8]Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. University of Debrecen. Debrecen, Hungría

Introducción: La agenesia de la vena cava inferior (VCI) es una malformación congénita infrecuente, de causa desconocida. Sin embargo, se ha sugerido que podría producirse como resultado de un evento trombótico intrauterino, durante el desarrollo embrionario. La identificación de agenesia de la VCI en un caso (Fig. 1) con deficiencia de antitrombina grave causada por el estado homozigoto para la variante Budapest 3 en *SERPINC1* (c. 391C>T; Leu131Phe) apoya esta hipótesis. Nuestro objetivo fue realizar un estudio sistemático, en una gran cohorte de pacientes con deficiencia congénita de antitrombina, de la potencial asociación entre la agenesia de VCI y la variante de antitrombina Budapest 3 en homozigosis.

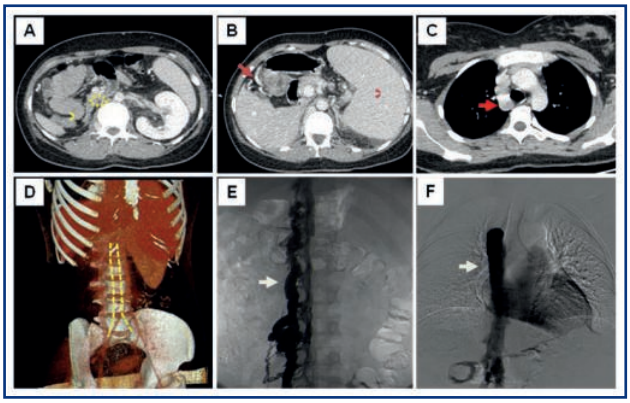


Figura 1. Hallazgos radiológicos demostrativos de agenesia de VCI en el paciente n.º 1 con deficiencia de antitrombina Budapest 3 homozigota incluido en el estudio. A-C. Cortes axiales de TC agenesia de la VCI (circunferencia amarilla) junto con agenesia renal derecha (asterisco amarillo), varices gástricas (flecha naranja), esplenomegalia (asterisco naranja) y dilatación del sistema ázigos (flecha roja). D. Imágenes 3D evidenciando agenesia de VCI. E, F. Flebografía confirmatoria de la circulación colateral vía venas hemiázigos (E) y ázigos (F) (flechas blancas).

Métodos: Análisis transversal multicéntrico de 1063 pacientes con deficiencia de antitrombina, caracterizados a nivel clínico, biológico y genético, procedentes de la suma de cohortes de dos países (España, n = 638; Hungría, n = 425). El análisis radiológico de las malformaciones del sistema de la VCI en los sujetos Budapest 3 homozigotos incluyó la realización de tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso y flebografía/ cavografía.

Resultados: El despitaje inicial de los 1063 pacientes con deficiencia de antitrombina permitió reclutar la cohorte más grande del mundo de sujetos homozigotos para la variante Budapest 3 (n = 59) (Fig. 2). La agenesia de VCI se identificó en 14 de 22 casos (68,2 %) con prueba de imagen disponible. Las características de estos casos se muestran en la tabla I. Cuatro de estos pacientes presentaban defectos anatómicos añadidos del sistema de la VCI y/o agenesia renal. Un caso adicional presentaba atresia de la vena ilíaca izquierda. En todos los casos se observaron alteraciones circulatorias compensatorias, tales como dilatación del sistema ázigos-hemiázigos (n = 14) o la presencia de doble VCI (n = 1).

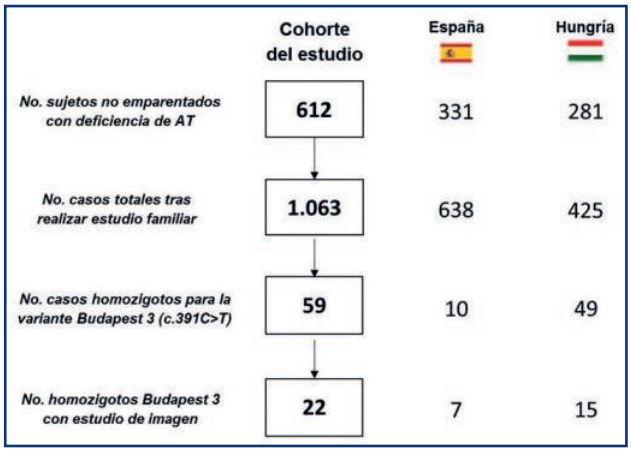


Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes con deficiencia de antitrobina incluidos en la cohortes del estudio (n = 1063).

Conclusiones: La existencia de agenesia del sistema de la VCI en el 68,2 % de los homozigotos para la variante antitrombina Budapest 3 es la primera descripción de una alteración genética asociada con esta malformación vascular. Estos resultados ofrecen nuevas evidencias de la relevancia del control de la trombina durante el desarrollo embrionario y sustentan el mecanismo trombótico, propiciado por esta grave trombofilia, como una de las principales causas de esta malformación congénita. Estos resultados también justifican el mayor riesgo de trombosis en pacientes con estas malformaciones vasculares y sustentan el cribado de esta y otras trombofilias, pues además de identificar la base molecular de la enfermedad pueden ayudar al manejo clínico y justificar la profilaxis antitrombótica de estos pacientes.

Financiación: ISCIII&FEDER-PI18/00598;FundaciónSéneca-19873/GERM/15.

Conflictos de intereses: No existe conflicto de intereses.

Tabla I. Características de los casos homozigotos para la variante de antitrombina Budapest 3 evaluada mediante pruebas de imagen

Paciente	Cohorte	Sexo	Edad	anti-FXa (%)	Antígeno (%)	Edad 1ª trombosis	Recurrencia	Historia familiar	Atresia VCI	Otras anomalías anatómicas	Otras trombofilias
1	España	F	27	18 %	70 %	TVP (24)	Sí	No	Sí*	Agenesia renal y suprarrenal derechas	No
2	España	F	47	24 %	70 %	TVP (30)	No	Sí, un hermano homozigoto	No	No	No
3	España	F	43	17 %	69 %	TVP (39)	No	Hermana de P4	No	No	No
4	España	M	49	9 %	69 %	No trombosis	No	Hermano de P3	No	No	No
5	España	M	39	15 %	81 %	TVP (16)	No	No	Sí	No	FV Leiden +/-
6	España	M	34	8 %	75 %	TVP (30)	No	No	Atresia v. ilíaca común izquierda	Doble VCI	No
7	España	M	86	28 %	ND	TVP (67)	Sí	No	Sí	No	No
8	Hungría	F	54	12 %	80 %	TVP (15)	No	Sí, una hermana homozigota	Sí*	Hipoplasia de ambas v. ilíacas	No
9	Hungría	F	27	14 %	84 %	TVP (16)	Sí	Hermana de P17	Sí	Hipoplasia v. ilíaca común	No
10	Hungría	M	25	23 %	84 %	TVP (16 días)	Sí (3x)	Sí, madre **	Sí*	Hipoplasia v. ilíaca común	FV Leiden +/-
11	Hungría	M	11	16 %	80 %	No trombosis	No	No	Sí	No	No
12	Hungría	F	31	ND	ND	TVP (29)	No	Sí, una hermana homozigota	Sí	No	FV Leiden +/-
13	Hungría	F	26	25 %	70 %	TVP (25)	No	No	Sí	No	No
14	Hungría	F	74	15 %	76 %	TVP (20)	No	No	Sí	No	No
15	Hungría	M	33	16 %	84 %	TVP (25)	No	No	Sí	No	No
16	Hungría	M	29	14 %	ND	TVP (24)	Sí	Sí, una hermana homozigota	No	No	No
17	Hungría	F	27	17 %	76 %	TVP (22)	Sí	Hermana de P9	No	No	No
18	Hungría	M	60	12 %	ND	TVP (35)	Sí	Sí, padre **	No	No	No
19	Hungría	F	26	16 %	88 %	TVP (10)	No	Sí, abuela **	No	No	No
20	Hungría	M	21	16 %	80 %	TVP (14)	No	No	Sí	No	No
21	Hungría	M	27	17 %	90 %	TVP (21)	Sí	Hermano de P22	Sí	No	No
22	Hungría	F	26	17 %	ND	TVP (24)	No	Hermana de P21	Sí	No	No

TVP: trombosis venosa profunda; VCI: vena cava inferior; ND: no determinado.
*Confirmado mediante flebografía. **No se dispone de caracterización biológica ni molecular de estos familiares.

CO-237 Regulación del metabolismo de neutrófilos por miR-146a: consecuencias en inmunotrombosis

Águila S[1], García-Cañaveras JC[2], Fernández-Pérez MP[1], Zapata-Martínez L[1], García-Barberá N[1], De los Reyes-García AM[1], Reguión-Gallego L[1], Vicente V[1], Lahoz A[2], González-Conejero R[1], Martínez C[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB (Murcia). [2]Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión (UBYMP). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa del organismo frente a la invasión de patógenos. Además, su respuesta ante distintos estímulos inflamatorios dando lugar a trampas extracelulares de neutrófilos (NET) los implica en inmunotrombosis. Nuestro grupo ha demostrado en un modelo murino que la deficiencia de miR-146a, un regulador negativo de inflamación regula la trombosis, aunque el mecanismo molecular subyacente es desconocido. Dado que la NETosis supone para la célula un elevado gasto energético y metabólico, nuestra hipótesis es que la deficiencia de miR-146a condiciona alteraciones del metabolismo celular que favorecen la formación de NET.

Objetivo: Explorar en neutrófilos deficientes en miR-146a el metabolismo y la producción de ROS, fenómenos cruciales para la formación de NET.

Material y métodos: Purificamos neutrófilos de médula ósea de ratones WT y miR-146a$^{-/-}$. Se analizó la explosión respiratoria (OCR) por Seahorse XFe96 Analyzer (Agilent) y la producción de ROS celulares y ROS mitocondriales por citometría de flujo. Cuantificamos expresión de NADPH oxidasa (*Nox2*) y otras enzimas metabólicas por RT-qPCR. Analizamos la glicólisis global (tasa de acidificación extracelular, ECAR) mediante Seahorse Analyzer. Realizamos un estudio metabolómico profundo no dirigido con espectrómetro de masas de alta resolución (quadrupole-orbitrap mass spectrometer, Q Exactive) junto con cromatografía de ultra alta resolución (Vanquish). Por último, se hizo un modelo de trombosis arterial con $FeCl_3$ analizando el contenido de histona 3 citrulinada (H3cit, Abcam) en el trombo mediante microscopía de fluorescencia.

Resultados: Tras la estimulación con PMA los neutrófilos deficientes en miR-146a presentaron una mayor explosión respiratoria medida como la tasa consumo de oxígeno (OCR), comparados con neutrófilos WT. Además estos neutrófilos mostraron una mayor generación de ROS, aunque esta producción diferencial no procedía de la mitocondria, si no de la NADPH oxidasa. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la expresión de *Nox2* (NADPH oxidasa). Mediante el uso del Seahorse se observó que neutrófilos de ratones miR-146a$^{-/-}$ presentaron una mayor glicólisis que neutrófilos WT, mediada indirectamente como la tasa de acidificación extracelular (ECAR). En el estudio metabolómico se observó un incremento del piruvato y el lactato (productos de la glicólisis) en neutrófilos miR-146a$^{-/-}$. Además los niveles de los intermediarios de la ruta de las pentosas fosfato (PPP), como el NADPH, fueron más altos en neutrófilos miR-146a$^{-/-}$. Por lo tanto, la alta producción de ROS por parte de la NADPH oxidasa fue sustentada por la elevada generación de NADPH en la PPP. Sin embargo, no se observaron diferencias en la expresión en una de las principales enzima de esta ruta, la glucosa 6-P deshidrogenasa. Por último, en el modelo de trombosis arterial in vivo se observó mayor cantidad de citH3 (marcador de NET) en los trombos de ratones miR-146a$^{-/-}$ *frente a* WT.

Conclusiones. La deficiencia de miR-146a en neutrófilos provoca una reprogramación metabólica, aumentando el flujo glicolítico y la activación de la PPP promoviendo así una mayor generación de ROS, procesos todos ellos clave para la formación de NET. En consonancia, los trombos arteriales inducidos mostraron una mayor NETosis en los ratones deficientes en este miRNA. Por tanto, estos cambios metabólicos fundamentales en el neutrófilo podrían ser clave en la inmunotrombosis mediada por miR-146a.

CO-238 Caplacizumab induce respuestas rápidas y prolongadas de la cifra de plaquetas, mejoría en el tiempo hasta alcanzar remisión completa y mayor supervivencia libre de recaída en pacientes con PTTA

Coppo P[1], Scully M[2], De la Rubia J[3], Peyvandi F[4], Cataland S[5], Kremer Hovinga JA[6], Knoebl P[7], Pavenski K[8], Minkue Mi EJ[9], Callewaert F[10], De Passos Sousa R[11]

[1]Saint-Antoine University Hospital. AP-HP. París, Francia. [2]Cardiometabolic Programme. NIHR UCLH/UCL BRC. Department of Haematology. University College. London Hospital. Londres, Inglaterra. [3]Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España. [4]Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center. Fondazione IRCCS. Milán, Italia. [5]Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Milán, Italia. [6]Department of Pathophysiology and Transplantation. Università degli Studi di Milano. Milán, Italia. [7]Division of Hematology. Department of Internal Medicine. The Ohio State University. Columbus, Estados Unidos. [8]Department of Hematology and Central Hematology Laboratory. Inselspital. Bern University Hospital. University of Bern. Berna, Suiza. [9]Division of Hematology and Hemostasis. Department of Medicine 1. Medical University of Vienna. Viena, Austria. [10]Departments of Medicine and Laboratory Medicine. St. Michael's Hospital. Toronto, Canadá. [11]University of Toronto. Toronto, Canadá

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica y trombosis microvasculares. Un importante número de pacientes con PTTa sufre exacerbaciones a pesar del tratamiento con recambios plasmáticos (RP) diarios e inmunosupresión.

El ensayo fase 3 HERCULES (NCT02553317) en pacientes con PTTa demostró que la asociación de caplacizumab al tratamiento convencional se asoció a una reducción significativa en el tiempo hasta la normalización de la cifra de plaquetas en comparación con placebo. Se observó, asimismo, que aunque algunos de los pacientes del grupo placebo normalizaban rápidamente la cifra de plaquetas muchos de ellos presentaban exacerbaciones también rápidas de la enfermedad.

Objetivos: Caracterizar la duración de la respuesta plaquetar en el ensayo clínico HERCULES.

Métodos: En este análisis post hoc del ensayo HERCULES (caplacizumab, n = 72; placebo, n = 73), se identificaron los pacientes con una respuesta plaquetar rápida (= 3 días frente a > 3 días) y se analizó la tasa de exacerbaciones por grupo de tratamiento. Se calculó el tiempo hasta alcanzar una respuesta plaquetar mantenida (días hasta el último RP diario durante el período de tratamiento), el tiempo hasta la remisión completa (recuento de plaquetas > 150 × 10^9/L y cifra de LDH < 1,5 veces el límite superior normal mantenida > 30 días tras cesar los RP) y la supervivencia libre de recurrencia (ausencia de exacerbación o recaída durante el período de estudio).

Resultados: Más de la mitad de los pacientes normalizaron la cifra de plaquetas en = 3 días (caplacizumab, 56/72 [78 %]; placebo, 43/73 [59 %]). En estos pacientes la tasa de exacerbaciones fue 3,6 % (2/56) con caplacizumab y 44,2 % (19/43) con placebo, es decir, caplacizumab pudo mantener la recuperación plaquetar mientras que casi la mitad de los rápidos respondedores del grupo placebo experimentaron una exacerbación. La tasa de exacerbaciones en los pacientes con respuesta plaquetar > 3 días fue del 6,7 % (1/15) y del 30,0 % (9/30) con caplacizumab y placebo, respectivamente. Del total de pacientes que sufrieron una exacerbación, el 90 % (2/3 con caplacizumab y 26/28 con placebo) recibieron tratamiento con caplacizumab dentro de la fase no ciega del ensayo. A pesar de este sesgo, la mediana de días (IC 95 %) hasta alcanzar una respuesta plaquetar duradera fue de 4,5 (4,4-4,6) con caplacizumab y 10,5 (6,5-14,5) con placebo (Fig. 1A). En consecuencia, la mediana de tiempo (IC 95 %) hasta alcanzar remisión fue más corta en el grupo de caplacizumab (40,0 [37,7-41,1] días) en comparación con placebo (44,2 [42,0-48,2] días) (Fig. 1B). El análisis de la supervivencia libre de recurrencia demostró un beneficio precoz y mantenido para caplacizumab versus placebo (Fig. 1C), principalmente debido a una reducción significativa de las exacerbaciones durante el período de tratamiento. Este efecto fue sostenido a pesar de que seis pacientes del grupo de caplacizumab recayeron durante el período de seguimiento como consecuencia de una disfunción inmune persistente.

Conclusiones: Caplacizumab consiguió una respuesta de la cifra de plaquetas más rápida y sostenida frente a placebo. La respuesta plaquetar mantenida con caplacizumab se tradujo en una mejoría clínicamente relevante en el tiempo hasta alcanzar remisión completa y en la supervivencia libre de recurrencia.

Conflicto de intereses: P. Coppo es miembro de grupo asesor y ha recibido remuneración de presentador de Ablynx/Sanofi, Alexion, and Shire; M. Scully es miembro de grupo asesor y ha recibido remuneración de presentador de y fondos de investigación de Shire; J. de la Rubia es consultor para Ablynx/Sanofi, AMGEN, Celgene, Janssen, y ha actuado como experto para AMGEN, Celgene y Janssen; F. Peyvandi es consultor para Kedrion; ha recibido honorarios por charlas educativas de Ablynx/Sanofi, Grifols, Novo Nordisk, Roche, Shire y Sobi y es miembro ; de grupo asesor para Ablynx/Sanofi; S. Cataland ha recibido fondos de investigación y es consultor para Ablynx/Sanofi y Alexion; J. A. Kremer Hovinga ha recibido fondos de investigación de Shire y honorarios (como empleado de Insel Gruppe AG, Department of Hematology) por su participación como miembro asesor/presentaciones para Ablynx/Sanofi, CSL-Behring, Roche, Shire y Siemens; P. Knoebl es consultor (grupo asesor/prsentador) de Ablynx/Sanofi, Shire/Takeda, CSL-Behring, Roche y Novo Nordisk y fondos para investigación de Novo Nordisk; K. Pavenski ha recibido fondos para investigación (participación en ensayos clínicos) de Ablynx, Bioverativ, Alexion, and Octapharma y honorarios por participación en grupo asesor/presentaciones de Ablynx, Shire, and Alexion; J. Minkue Mi Edou es empleado de Ablynx, una compañía de Sanofi F. Callewaert es empleado de Sanofi (previamente empleado de Ablynx, una compañía de Sanofi); R de Passos Sousa es empleado de Sanofi (previamente empleado de Ablynx, una compañía de Sanofi).

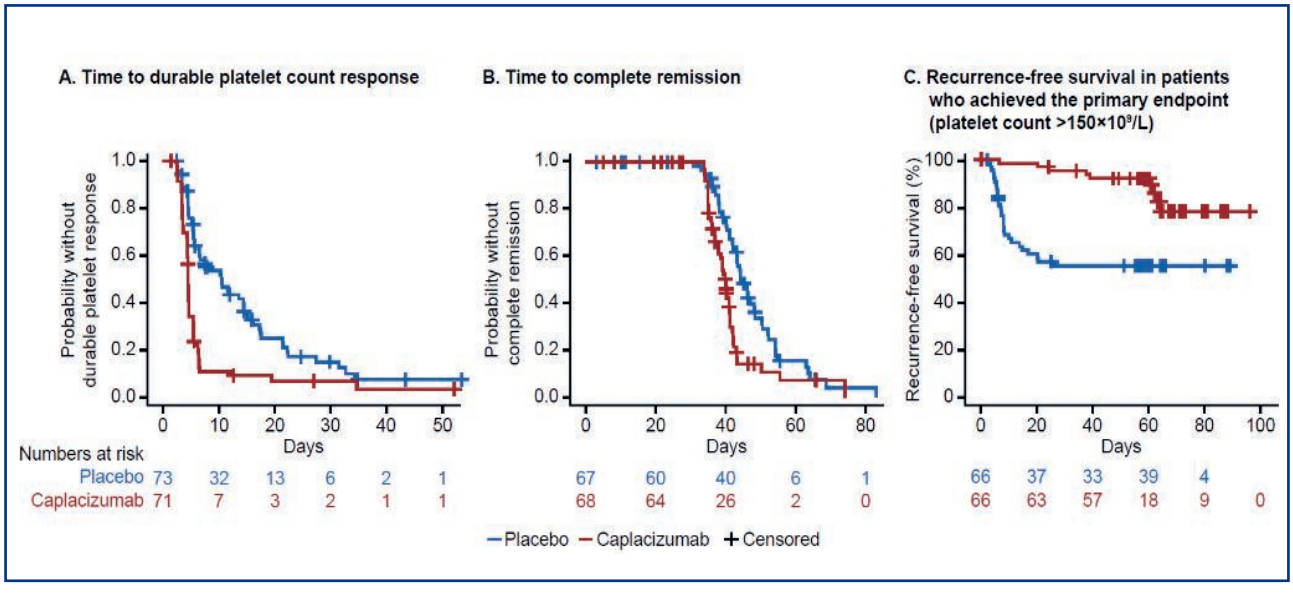


Figura 1.

CO-239 Asociación del eje SDF1/CXCR4 y MMP12 con la aterosclerosis clínica y subclínica: estudio experimental y clínico

Marcos-Jubilar M[1], Pastrana JC[1], Orbe J[2], Rodríguez JA[2], Roncal C[2], Fernández-Montero A[1], Rodil R[3], Colina I[1], Páramo JA[4]

[1]Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. [2]CIMA. CIBERCV. IdisNa. Pamplona. [3]Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. [4]Clínica Universidad de Navarra. CIBERCV. IdisNa. Pamplona

Introducción: La aterosclerosis se caracteriza por una inflamación crónica vascular mediada por acción de las citoquinas quienes perpetúan la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Las metaloproteasas se han relacionado con la progresión aterosclerótica a través del eje SDF1/CXCR4 que media el reclutamiento de macrófagos a la pared vascular.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar el papel de SDF1/CXCR4 y MMP12 en un modelo de ratón de aterosclerosis y su asociación con los niveles sistémicos de dichos marcadores y su asociación con el riesgo cardiovascular y el daño aterosclerótico.

Material y métodos: Se evaluó la expresión de CXCR4/SDF1 y MMP12 mediante RT-qPCR en la aorta de ratones Apoe (-/-) y doble knockout (2KO) a los 10 y 16 meses. Además, se midió los niveles sanguíneos circulantes de SDF1, MMP12 y PCR en 298 pacientes con al menos dos factores de riesgo cardiovascular que presentaban o no evidencia de daño vascular (antecedente de enfermedad coronaria, cerebrovascular, arteriopatía periférica o nefroangiosclerosis). Asimismo, se evaluó la presencia de placa ateromatosas a nivel carotídeo, aórtico y femoral mediante ecografía. El estudio se realizó a través de muestras de Biobanco (Universidad de Navarra) y contó con la aprobación del comité ético.

Resultados: CXCR4 y MMP12 se encontraban reducidos en ratones 2KO en comparación con ratones Apoe(-/-) a los 16 meses. SDF1, MMP12 y PCR se encontraban elevados en pacientes con daño vascular, solamente SDF1 y PCR permanecían elevados tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular. Tras ajustar por creatinina, las diferencias tan solo se mantuvieron con SDF1. Aquellos pacientes que presentaron simultáneamente niveles de PCR y SDF1 superiores al punto de corte establecido, tenían un riesgo 4,5 veces mayor de haber presentado un evento ($p = 0,004$) tras ajustar por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular. Ningún marcador se asociaba a la presencia o extensión de placas ateroscleróticas, si bien aquellos pacientes que presentaban placas focales carotídeas tenían niveles elevados de PCR.

Conclusiones: SDF1 y MMP12 se encuentran elevados en pacientes con daño vascular con repercusión clínica. La combinación de SDF1 y PCR nos permite identificar a un grupo de pacientes de especial riesgo inflamatorio.

CO-240 Las vesículas extracelulares aumentan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en un modelo *in vitro* de disfunción endotelial asociada a pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica

Torramadé-Moix S[1], Palomo M[2], Montagud-Marrahi E[3], Ramírez-Bajo MJ[3], Rovira J[3], Bañón-Maneus E[3], Hermida E[3], Diekmann F[3], Ventura-Aguiar P[3], Díaz-Ricart M[2]

[1]Departament d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB). Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Departament d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB). Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras. Barcelona Endothelium Team. Barcelona. [3]Departament de Nefrologia i Trasplantament Renal. Hospital Clínic. Laboratori Experimental de Nefrologia i Trasplantament. Fundació Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Introducción: Las vesículas extracelulares (VE) son estructuras membranosas secretadas por las células que se han descrito como mediadores potenciales de mecanismos patogénicos en la disfunción endotelial (DE), provocando la estimulación o supresión de la expresión génica del endotelio. Los mecanismos de la DE en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) no están bien definidos, aunque las VE pueden tener un papel importante.

Métodos: Obtuvimos sangre de 11 pacientes con ERC por nefropatía diabética por DMT1, que fueron agrupados en 4 *pools*. El efecto específico de las VE se estudió exponiendo células microvasculares HMEC-1 en cultivo a: suero de paciente, suero de paciente sin VE, suero control sin VE al que se añadieron VE de los sueros de pacientes, suero control sin VE, y suero control sin VE restablecido con sus propias VE. Evaluamos cambios mediante inmunofluorescencia en: i) la expresión de receptores de adhesión leucocitaria (ICAM-1 y VCAM-1); ii) trombogenicidad, evaluando la presencia de factor Von Willebrand (FVW) y la adhesión plaquetaria mediante estudios de perfusión de sangre sobre las matrices extracelulares secretadas por las células endoteliales (MEC).

Resultados: En respuesta a la exposición a los sueros de los pacientes, se observó una mayor expresión de los marcadores ICAM-1 VCAM-1, FVW y un incremento en el porcentaje de superficie recubierta por plaquetas (% SC) sobre las MEC comparado con el suero control ($p < 0,01$). Se identificó que la eliminación de VE de los sueros de pacientes reduce significativamente el incremento en la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 ($p < 0,01$) (Fig. 1). No obstante, la ausencia de VE no tuvo efecto en la expresión de FVW ni se cuantificaron cambios en % SC respecto al suero de los pacientes (Fig. 2). Asimismo, suplementar el suero control sin VE con VE procedentes de los pacientes generó un incremento de la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 respecto a los controles ($p < 0,01$), menor para el FVW ($p < 0,05$) y no se apreciaron cambios en % SC.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que las VE circulantes en pacientes con ERC asociada a DMT1 promueven el daño endotelial mediante un incremento en la expresión de marcadores de inflamación como ICAM-1 y VCAM-1, constituyendo un elemento patogénico en la DE. No obstante, el rol de las VE parece más modesto en términos de trombogenicidad, evaluada mediante la expresión de FVW y la reactividad de la matriz extracelular.

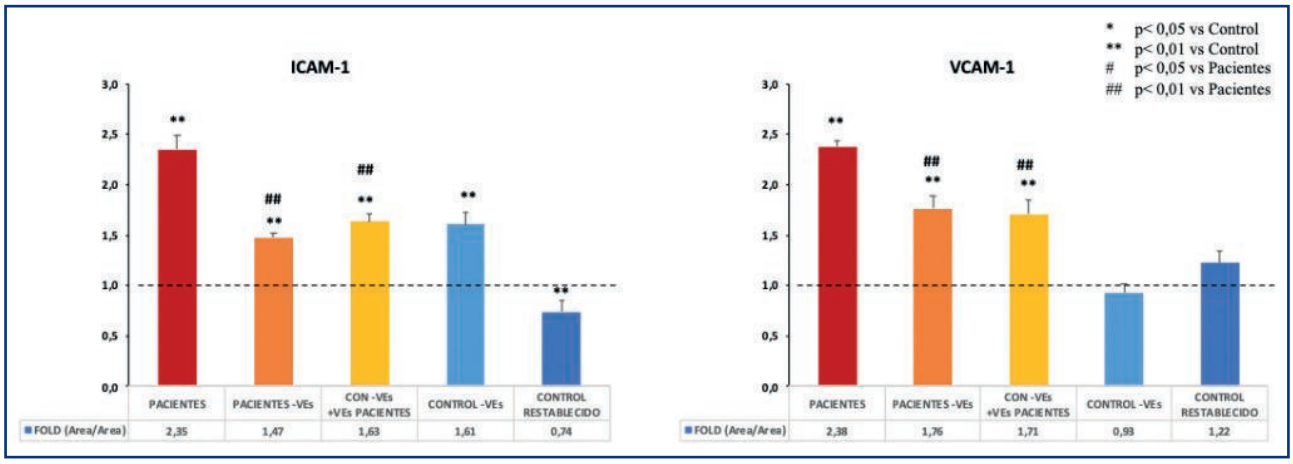


Figura 1.

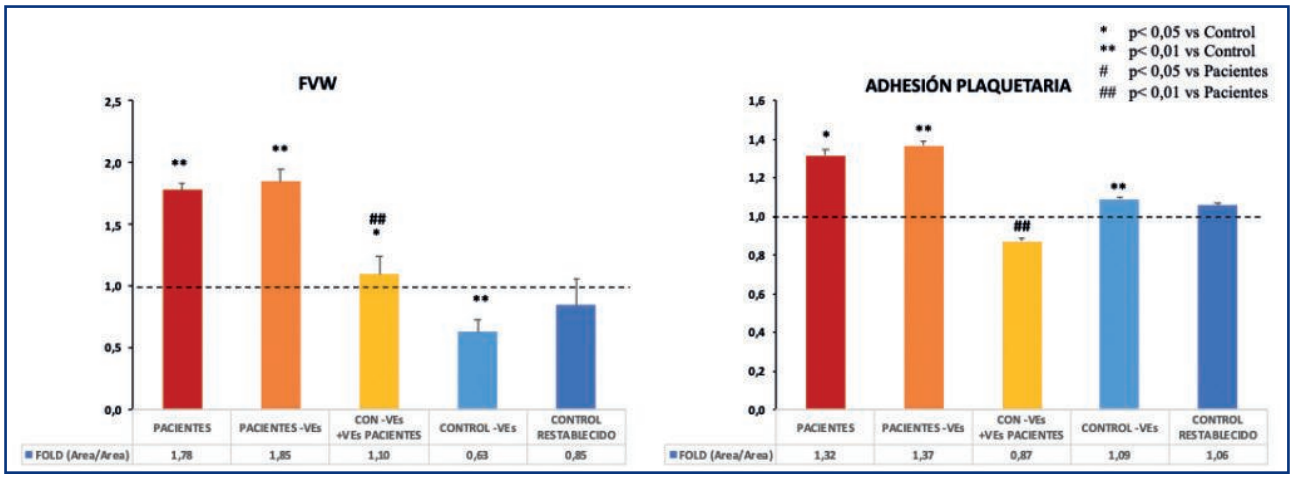


Figura 2.

CO-241 Nuevo mecanismo de disfunción plaquetaria asociada a sangrado por alteración molecular de PTGS1 que altera la N-glicosilación y función de COX-1 con efecto dominante negativo

Palma-Barqueros V[1], Crescente M[2], De la Morena-Barrio ME[1], Chan M[2], Bohdan N[1], Revilla N[1], Almarza E[3], Padilla J[1], Marín-Quiles A[4], Suárez-Varela S[5], Rodríguez-Alén A[6], Edin ML[7], Zelding DC[7], Vicente V[1], Corral J[1], Warner T[2], Bastida JM[8], Rivera J[9]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CB15/00055-CIBERER. Murcia, España. [2]Blizard Institute & London School of Medicine and Dentistry. Queen Mary University of London. Londres, Inglaterra. [3]Division of HematopoieticInnovativeTherapies. Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) and Advanced Therapies Unit. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD/UAM). Madrid, España. [4]IBSAL. IBMCC. CIC. Universidad de Salamanca-CSIC. Salamanca, España. [5]Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Complejo Universitario de Cáceres. Cáceres, España. [6]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España. [7]National Institutes of Health. National Institute of Environmental Health Sciences. Research Triangle Park. Carolina del Norte, Estados Unidos. [8]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer (CIC). [9]Departamento de Hematología. IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España

Introducción: El TXA_2 es un importarte agonista plaquetario fisiológico, sintetizado a partir de ácido araquidónico (AA) por la acción sucesiva de las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1), diana de la aspirina, y tromboxano sintetasa. Pese a la relevancia clínica-biológica de COX-1, se han descrito muy pocos pacientes con deficiencia en COX-1.

Objetivo: Caracterizar el mecanismo molecular responsable del defecto plaquetario tipo "*aspirin-like*" y sangrado moderado, en una paciente del proyecto multicéntrico nacional de "Caracterización funcional y molecular de pacientes con Trastorno Plaquetario Congénito".

Métodos: La propositus es una niña de 13a, de raza asiática y adoptada, con sangrado crónico moderado (BAT-ISTH = 6). Su recuento y tamaño plaquetario era normal (206 × 10^9/L; 11.4 fL). El fenotipado plaquetario incluyó: PFA-100, agregación plaquetaria (LTA), activación por citometría de flujo, síntesis de TxA2 (ELISA); síntesis de eicosanoides por cromatografía de gas en tándem con espectrometría de masas [LC-MS], inmunofluorescencia, y western blot (WB) en lisados plaquetarios. El estudio genético se hizo mediante HTS-panel de genes. También analizamos las proteínas recombinantes silvestre (WT) y mutadas (generadas por mutagénesis dirigida) expresadas en células 293T-HEK. El análisis de N-glicosilación incluyó el tratamiento con PNGase-F.

Resultados: La paciente mostró: PFA-100 patológico (> 300 s) para COL-EPI; LTA ausente con colágeno (10 µg/mL) y AA (1,6mM), reducida con ADP (10 µM) y normal con U46619 (5mM) (análogo de TXA_2), sugiriendo una síntesis alterada de TXA_2; una concentración de TxA_2 en sobrenadantes de LTA < 10 *% frente a* controles; un perfil de prostanoides alterado en sangre total estimulada con colágeno/TRAP. El estudio HTS identificó la nueva variante heterocigota c.428A>G (p.Asn143Ser), en el dominio catalítico de COX-1, también implicado en la dimerización de COX-1, que elimina una secuencia de N-glicosilación. El estudio de WB no detectó cambios cuantitativos en COX-1, pero identificó una variante de menor tamaño. Células transfectadas con la variante COX-1 Ser143 generaban una COX-1 de menor tamaño y no sintetizaban TXA_2 en respuesta a AA (WT: 2906; Ser143: 194 pg/mL) (Figs. 1 A y B). La transfección de la mutación p.Ser145Ala, que afecta otro residuo del mismo sequon de N-glicosilación, generó también una proteína mutante de menor tamaño y las células presentaban un defecto similar de síntesis de TXA_2 (189 pg/mL). Células cotransfectadas (HET) con COX-1 WT y Ser143 expresaban dos formas de COX-1 que se unificaban tras tratamiento con PNGase-F, confirmando el defecto de N-glicosilación asociado con la mutación, y presentaban una reducción del 70 % en la generación de TxA_2 (904 pg/mL), sugiriendo un efecto dominante negativo (Figs. 1 A y B). Este efecto dominante negativo se validó en una curva dosis-respuesta de AA a dosis bajas (con 1 µM AA [WT: 35; Ser143: 1; co-transfectadas: 5 pg/mL) sugiriendo un mayor secuestro del AA por la mutante (Fig. 1C).

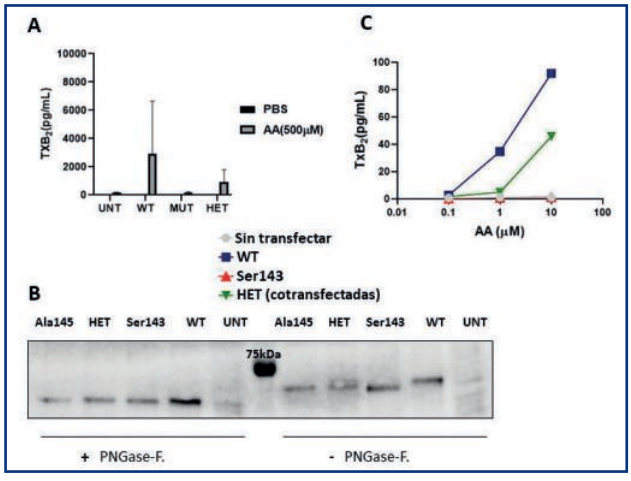


Figura 1.

Conclusión: Identificamos una nueva variante en COX-1 en una paciente con sangrado y disfunción plaquetaria relevante, p.Asn143Ser, que provoca la pérdida de un glicano en el dominio catalítico de la enzima. Esta, o cualquier otra, forma hipoglicosilada en esta posición provoca que la enzima pierda su actividad catalítica. Además, esta mutación tiene un efecto dominante negativo sobre la funcionalidad del alelo silvestre, justificando el carácter dominante del trastorno plaquetario de la paciente. Este caso refleja, por primera vez, la criticidad del N-Glycano 143 en la COX-1 humana, y demuestra, en una nueva proteína, el defecto de glicosilación como mecanismo de enfermedad.

ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, FMMAP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, F.Séneca 19873/GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH.

Conceptos básicos en hemostasia

CO-242 Detección y caracterización mediante secuenciación por nanoporos de la primera inserción de un retrotransposón en *SERPINC1* causante de deficiencia de antitrombina con efecto fundador

De la Morena-Barrio B[1], de la Morena-Barrio ME[1], Sanchís-Juan A[2], López-Fenández MF[3], Arija Tejero O[4], Rodríguez Alen A[5], Padilla J[1], Miñano A[1], Borràs Agusti N[6], Cuenca J[7], Bravo-Pérez C[1], Cifuentes R[8], Vidal F[6], Ouwehand W[2], Vicente V[1], Corral J[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. [2]Department of Haematology. University of Cambridge. NIHR BioResource. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. Cambridge Biomedical Campus. NHS Blood and Transplant Centre. Cambridge, Inglaterra. [3]Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña, España. [4]Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo, España. [5]Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España. [6]Banc de Sang i Teixits. Vall d'Hebron Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. [7]Departamento de Informática y Sistemas. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. [8]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia, España

Introducción: Los retrotransposones son secuencias repetitivas de ADN que constituyen el 42 % del genoma humano, con capacidad de transcribirse y reinsertarse. Los LINE, son los retrotransposones más abundantes, seguidos de SINE y SVA. Los SVA (SINE-VNTR-Alu) (0,2 % del genoma), descritos recientemente, se han asociado con cáncer, síndrome de Lynch, o distrofia muscular. La dificultad en la detección de estas variantes estructurales mediante métodos moleculares rutinarios (Sanger, NGS, MLPA, aCGH, SNP array) sugiere que su implicación en enfermedades esté subestimada.

Como hasta un 20 % de las deficiencias de antitrombina, la trombofilia congénita más grave, carecen de caracterización molecular, nuestro objetivo fue buscar inserciones de retrotrans-

posones en *SERPINC1* empleando secuenciación de tercera generación que permite analizar secuencias de hasta 2,5 Mb del genoma completo sin manipular.

Métodos: Se realizó la secuenciación completa del genoma mediante nanoporos (LR-WGS) en 12 pacientes no relacionados seleccionados de nuestra cohorte de 250 pacientes con deficiencia de antitrombina, por no tener caracterización molecular tras análisis con secuenciación de Sanger, MLPA, secuenciación completa del gen por NGS tanto de amplicones pequeños (PGM) como de Long-Range PCR (Illumina), y análisis de glicosilación. La plataforma empleada fue PromeTHION (ONT). La validación de la alteración en familiares y un nuevo caso no relacionado con base molecular desconocida se realizó mediante PCR específica y secuenciación Sanger.

Resultados: Dos pacientes presentaron una inserción de un SVA de 2440pb en el intrón 6 del gen *SERPINC1* no descrita en GnomAD (Fig. 1i). El ensamblaje *de novo* permitió conocer que la inserción del SVA tenía orientación antisentido, y estaba flanqueada por un *tándem site duplication* (TSD) de 14pb, característica del mecanismo de inserción de los SVA (Fig. 1ii). La comparación de la secuencia insertada con las secuencias SVA canónicas (A-F) mostró que era similar al SVA E, aunque presentaba una secuencia mucho más larga del subelemento VNTR (1.449pb frente a 520pb) (Fig. 2). La validación de la inserción no fue posible empleando PCRs que flaquearan el SVA, y solo se consiguió con una PCR específica que utilizaba un oligonucleótido interno del SVA (diseñado tras alinear las secuencias de PromeTHION), y uno de *SERPINC1* que flanquea el punto de inserción. Esta PCR validó los resultados de nanoporo, confirmó la presencia del SVA en familiares con deficiencia de antitrombina, y permitió identificar la inserción del SVA en un caso adicional con deficiencia de antitrombina sin base molecular conocida e historia familiar (Fig. 3). Los tres casos, todos con deficiencia tipo I cuantitativa y trombosis temprana, compartían el mismo SVA, insertado en la misma posición de *SERPINC1* y con la misma TSD. Estos datos junto a que los tres comparten un mismo polimorfismo intragénico de muy baja frecuencia, y la transmisión germinal, sugieren un efecto fundador.

Conclusiones: El empleo de secuenciación de tercera generación ha permitido no solo la detección por vez primera de la inserción de un SVA causante de deficiencia de antitrombina, sino que ha permitido su completa caracterización mediante ensamblaje *de novo* de lecturas largas genómicas. Esta variante estructural,

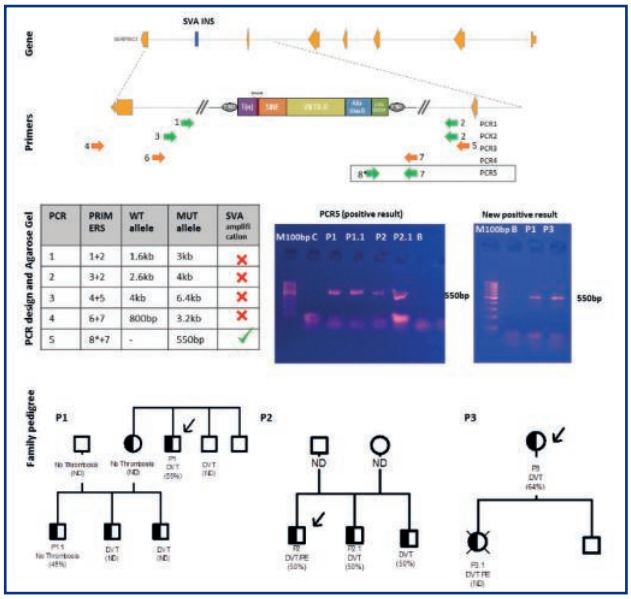


Figura 3. Representación de la validación de la inserción del retrotransposon en los pacientes P1-P3. A. Representación esquemática del gen SERPINC1 con ZOOM a la región de la inserción. Los primerOs se muestran en verde y naranja usados en PCR cortas o LR-PCR, respectivamente. B. La combinación de primers usada se muestra en la tabla. Los resultados de las PCR positivas en los pacientes y familiares se muestran en los genes de agarosa. C. Pedigri de las familias con inserción de retrotransposon P1-P3.

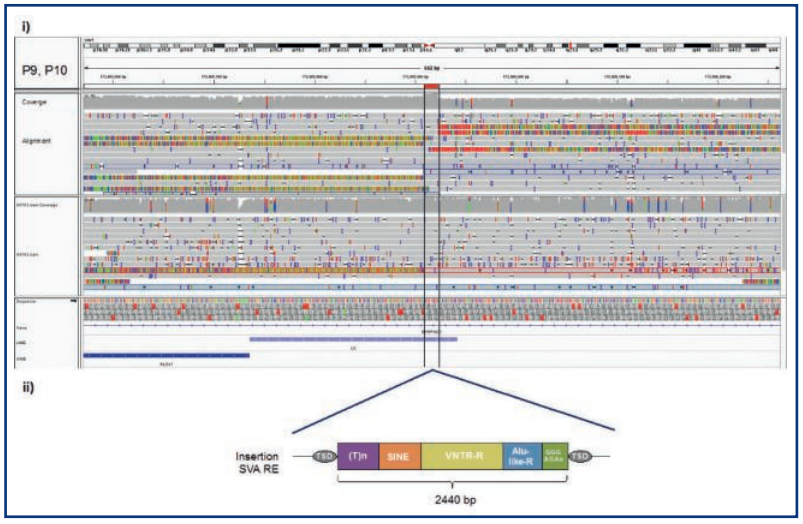


Figura 1. Representación de los resultados obtenidos por secuenciación por nanoporos. i) Imagen de IGV en la que se muestran las secuencias obtenidas de P1 y P2 en el intrón 6 de SERPINC1 ii) Representación esquemática la estructural del elemento SVA de 2440pb insertado.

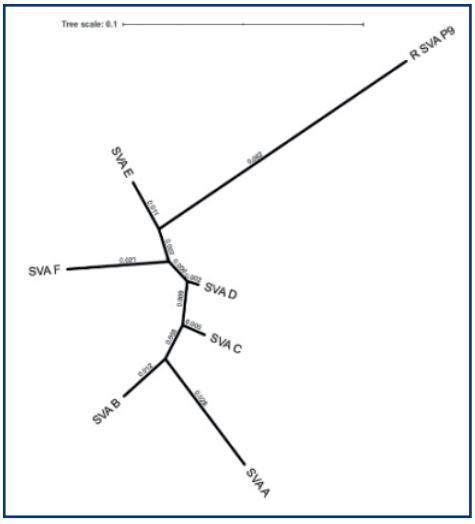


Figura 2. Árbol filogenético de las familias de retrotransposones SVA, en el que se muestra el SVA insertado ("R SVA P9") obtenido mediante el algoritmo Neighbour-Joining (NJ).

por implicar un elemento rico en regiones repetitivas que se inserta en una región intrónica, no se detecta con ningún otro método molecular. Finalmente se trata de una alteración recurrente, identificada en tres casos de nuestra cohorte (1 %) con un efecto fundador.

PI18/00598 (ISCIII&FEDER); 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).

CO-243 La antitrombina prelatente regula la vía del VEGF-A en células de glioblastoma-astrocitoma

Peñas Martínez J[1], Ródenas Bleda MC[1], Zaragoza Huesca D[1], Espín García S[1], Vicente García V[1], Martínez Martínez I[2]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. [2]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. U-765-CIBERER. Murcia

Introducción: La antitrombina, principal inhibidor de la cascada de la coagulación, presenta otras funciones más allá de la hemostasia. Además, la antitrombina puede presentar distintas conformaciones a nivel estructural: nativa, activada por la heparina, rota, latente y prelatente. La conformación prelatente se presentan *in vivo* en concentraciones muy bajas, aunque es posible aumentar su ratio *in vitro* al incubar la antitrombina nativa a temperaturas elevadas. Nuestro grupo ha demostrado que la antitrombina prelatente reduce la migración e invasión de células de glioblastoma-astrocitoma U-87 MG de forma más efectiva que la conformación activada por heparina, pero desconocemos el mecanismo por el cuál ejerce este efecto (Congreso SETH 2018; CO-167 y CO-168).

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la antitrombina prelatente en las células de glioblastoma-astrocitoma U-87MG mediante un array de expresión.

Métodos: La antitrombina prelatente se purificó mediante dos pasos de cromatografía de afinidad por heparina tras calentar antitrombina de plasma humano a 60 °C durante 30 horas. Tras la incubación de antitrombina prelatente (2,16 µM) o PBS (muestras control) con las células U-87 MG (n = 8/grupo), se extrajo el RNA, se realizó retrotranscripción y marcaje de los cDNA resultantes, que se hibridaron en el Clariom D human Array. El análisis de los resultados se realizó utilizando el software Transcriptome Analysis Console, considerando diferencias estadísticamente significativas para aquellos valores de expresión con *p-value* < 0,05 y *fold change* < -2 o > 2. También se realizó un análisis de componentes principales (PCA). La validación de las diferencias de expresión en VEGF-A se llevó a cabo mediante RT-qPCR y western blot de los lisados celulares. Para el análisis estadístico se utilizó el t-test no apareado de 2 colas.

Resultados: El PCA separó las muestras control y las muestras tratadas con antitrombina prelatente en función de los transcritos expresados (Fig. 1). Los genes sobreexpresados en las células tratadas con antitrombina prelatente fueron 1911 mientras que 1491 estaban infraexpresados. Entre las principales rutas que presentaban una expresión diferencial, destacamos la vía VEGF-A. Validamos las diferencias de expresión en las células U-87 MG, observando una menor expresión de VEGF-A cuando se incubaban con antitrombina prelatente, tanto a nivel de proteína (n = 3/grupo; 0,489 *frente a* 0,265) (Fig. 2A) como de ARNm (n = 5/grupo; p < 0,0215) (Fig. 2B).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la antitrombina prelatente reduce los niveles de VEGF-A en células de glioblastoma-astrocitoma. VEGF-A muestra una actividad prominente sobre células endoteliales, pero también actúa sobre otras líneas celulares entre las que se encuentran las células neuronales y las células tumorales. En las células U-87MG, ya se ha demostrado que la reducción de la expresión de VEGF-A inhibe la proliferación, invasión y angiogénesis, de manera que el efecto antitumoral que ejerce la antitrombina prelatente sobre las células U-87 MG podría estar mediado principalmente por la inhibición de la vía VEFG-A.

Financiación: PI17/00050.

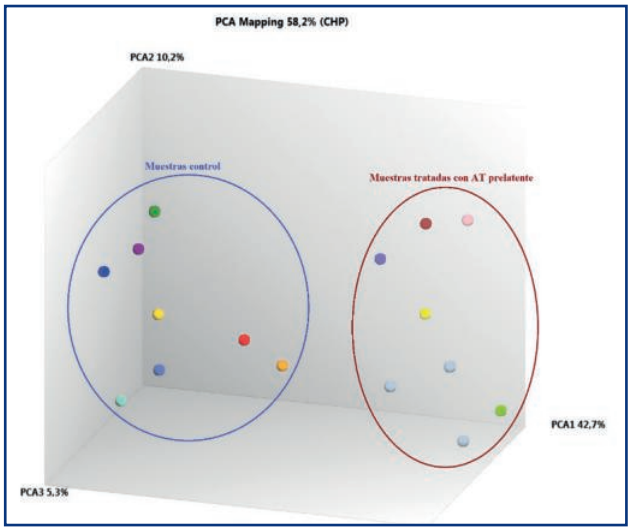


Figura 1. Análisis de compponentes principales (PCA) de los transcritos obtenidos de las células U-87 MG tratadas con medio de cultivo o con AT prelatente.

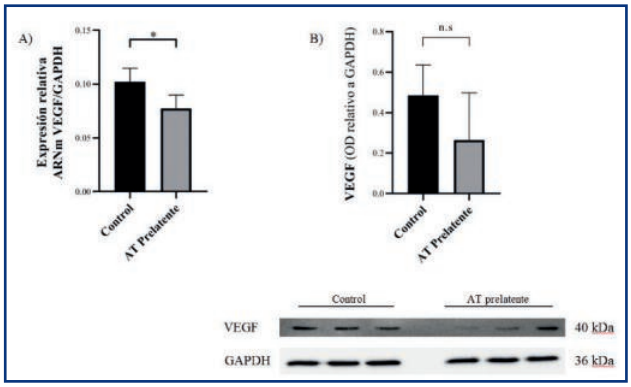


Figura 2. Expresión de VEGF en las células U-87 MG tratadas con y sin antitrombina (AT) prelatente. A) RT-PCR del RNA extraído de las células procedentes de 5 experimentos independientes. La expresión de VEGF se relativizó a la expresión de GADPH (2-ΔCt). B) Electroforesisy western blot de los lisados celulares procedentes de 3 experimentos independientes. Como control de carga se utilizón GAPDG.

Miscelánea

CO-244 Polifarmacia y eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular que inician tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K

Martínez Montesinos L[1], Rivera Caravaca JM[2], Marín F[2], Vicente V[1], Roldán V[1]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia. [2]Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). CIBERCV. Murcia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común, siendo ésta una indicación frecuente de anticoagulación oral. A menudo, los pacientes con FA tienen múltiples comorbilidades, lo que conlleva el uso de concomitante de diversos fármacos, produciéndose lo que se conoce como "polifarmacia". En este contexto, existen estudios que sugieren que los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) y polifarmacia, presentan mayor riesgo de eventos adversos.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar, en una serie de pacientes con FA, la prevalencia de la polifarmacia y los posibles factores de riesgo que se asocian a la misma, así como los eventos adversos ocurridos durante el seguimiento.

Métodos: Este es un análisis intermedio de una cohorte consecutiva y prospectiva de pacientes con FA de reciente diagnóstico que iniciaron terapia anticoagulante con AVK entre 2016 y 2018. Los pacientes con FA valvular fueron excluidos. La polifarmacia se definió como la administración concomitante de cinco o más fármacos. Durante 2 años de seguimiento, se registraron todos los ictus isquémicos/accidentes isquémicos transitorios (AIT), las hemorragias mayores (según criterios ISTH 2005) y las muertes por cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 646 pacientes (51,5 % hombres, mediana de edad 77 [RIC 68-82] años). El CHA_2DS_2-VASc y HAS-BLED medianos fueron de 4 (IQR 3-5) y 3 (IQR 2-3), respectivamente. La polifarmacia se presentó en 200 (31 %) pacientes. Como se puede observar en la tabla I, diversos factores de riesgo fueron significativamente más frecuentes en la población con polifarmacia, y los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos estimados mediante CHA_2DS_2-VASc y HAS-BLED fueron también más elevados (Tabla I). El modelo de regresión logístico multivariante por pasos hacia adelante demostró que el sexo femenino, y la presencia de hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y dislipemia, fueron factores de riesgo independientes para la polifarmacia (Tabla II). Respecto a los eventos clínicos acaecidos durante el seguimiento, la tasa anual de ictus isquémico/AIT fue similar en pacientes con y sin polifarmacia (3,5 %/año frente a 2,45 %/año, p = 0,290). Igualmente, la tasa anual de muerte por cualquier causa no fue significativamente diferente entre ambos grupos de pacientes (8,5 %/año

Tabla I. Características clínicas basales

	Polifarmacia n = 200	No polifarmacia n = 446	p
Demográficos			
Sexo masculino, n (%)	97 (48,5)	236 (52,9)	0,299
Edad (años), mediana (RIC)	77 (69-82)	76 (68-82)	0,653
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión	185 (92,5)	354 (79,4)	< 0,001
Diabetes *mellitus*	114 (57,0)	124 (27,8)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	72 (36,4)	85 (19,3)	< 0,001
Ictus/AIT/tromboembolismo	37 (18,5)	50 (11,2)	0,012
Enfermedad arterial periférica	22 (11,0)	25 (5,6)	0,015
Insuficiencia renal	60 (30,3)	76 (17,3)	< 0,001
Enfermedad coronaria	74 (37,0)	43 (9,6)	< 0,001
Dislipemia	151 (75,5)	217 (48,7)	< 0,001
Tabáquismo	35 (17,5)	89 (20,0)	0,464
Historia previa de sangrado	38 (19,0)	68 (15,2)	0,234
Malignidad	25 (12,6)	63 (14,3)	0,566
EPOC	48 (24,0)	105 (23,5)	0,899
CHA_2DS_2-VASc *score*, mediana (RIC)	5 (4-6)	4 (2-4)	< 0,001
HAS-BLED *score*, mediana (RIC)	3 (2-4)	2 (2-3)	< 0,001

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT = ataque isquémico transitorio.

Tabla II. Predictores clínicos de la presencia de polifarmacia

	OR	IC 95 %	p
Sexo femenino	1,595	1,077-2,364	0,020
Hipertensión	2,173	1,133-4,165	0,019
Diabetes *mellitus*	2,383	1,619-3,507	< 0,001
Cardiopatía isquémica	4,636	2,881-7,461	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	1,933	1,264-2,956	0,002
Dislipemia	2,474	1,637-3,738	< 0,001

frente a 8,75 %/año, p = 0,879). Sin embargo, se observó una mayor tasa de eventos hemorrágicos mayores en pacientes con polifarmacia (4,75 %/año frente a 2,35 %/año, p = 0,019), siendo este riesgo de hemorragia mayor significativamente superior en los pacientes con polifarmacia (HR 2,12 IC 95 %, 1,13-3,97) (Fig. 1).

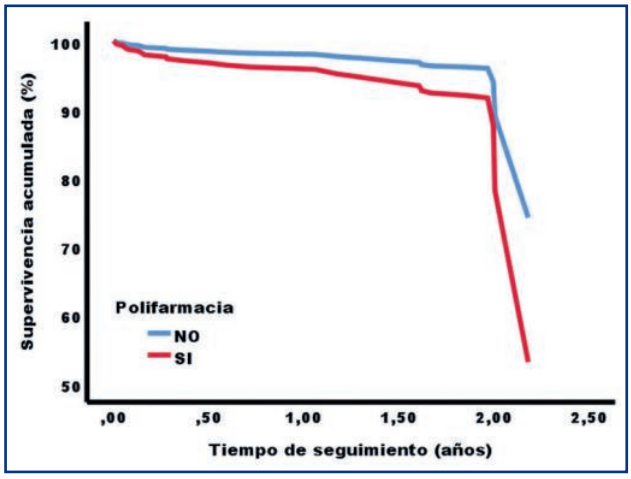


Figura 1. Curvas de supervivencia para la hemorragia mayor.

Conclusiones: Un tercio de los pacientes de nuestra serie presentó polifarmacia, asociándose a una mayor tasa de eventos hemorrágicos mayores y duplicando el riesgo de hemorragia respecto a los pacientes sin polifarmacia. Estos resultados remarcan la importancia de la monitorización estrecha y revisión farmacológica continua en este grupo de pacientes.

CO-245 Creación de un observatorio de la hemofilia en España: una experiencia *horizon scanning* integradora desde la visión de los pacientes

Mingot Castellano ME[1], Calvo Vilas JM[2], Cuesta Barriuso R[3], García Barcenilla S[4], García Diego DA[5], Martín Domínguez MA[5], Martín Salces M[4], Quintas Lorenzo L[6]

[1]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [3]Department of Health Sciences. Universidad Europea de Madrid. Madrid. [4]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [5]Spanish Federation for Haemophilia (FEDHEMO). Madrid. [6]Galician Hemophilia Association (AGADHEMO). Vigo, Pontevedra

Introducción: Nos encontramos ante un cambio de paradigma en la asistencia a las personas con hemofilia. La aparición de nuevos fármacos está cambiando el abordaje del seguimiento y tratamiento en el sistema sanitario de las personas con hemofilia, sus familiares y cuidadores. El Observatorio de la Hemofilia puesto en marcha en 2019 y promovido por FEDHEMO, nace con la vocación de servir de foro para identificar y anticipar necesidades de las personas con hemofilia que estos cambios conllevan. A partir de ahí, proponer acciones que permitan cubrir tanto las nuevas necesidades derivadas de los nuevos abordajes como mejorar los esquemas de atención y tratamiento disponibles en la actualidad.

Métodos: Para la identificación de necesidades y priorización de acciones de mejora, se configuró un Comité Asesor del Observatorio y un panel de expertos, ambos con carácter multidisciplinar y visión integradora. El Comité Asesor está integrado por 8 personas, incluyendo representantes de asociaciones de pacientes a nivel estatal y regional, hematólogos, enfermería y fisioterapeutas especializados en la atención a personas con hemofilia. El panel de expertos multidisciplinar está integrado por 16 personas, incluyendo otros perfiles profesionales implicados en la atención a la hemofilia e investigadores. La recogida de información y opinión se realizó a través de entrevistas individuales con el Comité Asesor y el panel de expertos a través de un cuestionario semiestructurado. Las conclusiones sobre necesidades no cubiertas y las acciones de mejora, se consensuaron y priorizaron a través de dos talleres de trabajo presenciales con el Comité Asesor. Las acciones se priorizaron valorando su impacto en una mejor respuesta a las necesidades y la factibilidad de implantación en nuestro entorno.

Resultados: Como resultado del análisis de necesidades realizado se ha diseñado una hoja de ruta de 89 acciones de mejora en cuatro ámbitos: institucional, asistencial (diagnóstico y tratamiento), psicosocial y de I + D + i. Un total de 21 acciones fueron priorizadas por su alto impacto y factibilidad de implantación para un mejor abordaje de las personas con hemofilia en España.

En la tabla I se muestra el listado de las 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia con la puntuación media obtenida en los criterios de valoración impacto y factibilidad.

Tabla I. Hoja de Ruta de 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia (ordenadas de mayor a menor impacto)

Ámbito	Código	Acción	Impacto	Factibilidad
Tratamiento	T20	Aumentar el grado de evidencia científica y actualizar las guías con una periodicidad adecuada	4,9	4,1
Tratamiento	T19	Generar recomendaciones para el manejo de los pacientes en tratamiento profiláctico con los nuevos fármacos con la implicación de las sociedades científicas y otras organizaciones especializadas en coagulopatías	4,9	3,7
Diagnóstico	D5	Establecer un hematólogo responsable del proceso diagnóstico/garantizar una buena comunicación y coordinación con el servicio de hematología	4,8	4,2

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Hoja de Ruta de 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia (ordenadas de mayor a menor impacto)

Ámbito	Código	Acción	Impacto	Facti-bilidad
Diagnóstico	D9	Generar protocolos de actuación consensuados para determinar el uso de las diferentes tecnologías en cada caso	4,8	4,2
Institucional	I16	Impulsar acciones orientadas a garantizar el acceso al tratamiento profiláctico para todas las personas en las que esté indicado	4,8	3,6
Tratamiento	T12	Promover la formación de médicos rehabilitadores y fisioterapeutas en hemofilia a través de programas de formación reglada, implicando a la administración, asociaciones de pacientes, sociedades científicas y otras organizaciones especializadas en coagulopatías	4,7	3,6
Diagnóstico	D12	Incrementar la accesibilidad a material escrito / on line que los profesionales y las asociaciones de pacientes puedan referir a las familias para informarse adecuadamente	4,7	4,3
Diagnóstico	D1	Crear materiales formativos sobre buenas prácticas orientadas al personal sanitario implicado en la recogida y el procesamiento de las muestras (por ejemplo, guía para la selección de la técnica de laboratorio más adecuada en cada caso, etc.)	4,7	3,8
Institucional	I4	Elaboración de un mapa de recursos asistenciales y psicosociales especializados en coagulopatías disponibles en cada comunidad autónoma	4,6	3,6

Tabla I (Cont.). Hoja de Ruta de 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia (ordenadas de mayor a menor impacto)

Ámbito	Código	Acción	Impacto	Facti-bilidad
Institucional	I9	Crear protocolos de actuación consensuados, principalmente en los siguientes ámbitos: urgencias y emergencias, Atención Primaria y fisioterapia/rehabilitación	4,6	3,5
Institucional	I8	Crear guías terapéuticas publicadas por el Ministerio de Sanidad que se actualicen periódicamente en función de la nueva evidencia científica y contando con expertos de sociedades científicas especializadas en coagulopatías	4,4	4,1
Tratamiento	T11	Reforzar la intervención en adolescentes para minimizar la probabilidad de disminución de la adherencia en esta etapa de la vida y contar con el material didáctico adecuado (vídeos de consecuencias articulares, aplicaciones, testimonios, etc.)	4,4	3,7
Institucional	I7	Asegurar la adecuada capacitación de los profesionales sanitarios que se incorporan a los centros que atiende PcH	4,5	3,7
Diagnóstico	D2	Definir vías protocolizadas en el laboratorio para el estudio de las alteraciones de la hemostasia, incrementando la probabilidad de diagnóstico, especialmente en hemofilias leves y moderadas	4,4	4,0
Tratamiento	T6	Realizar campañas de educación al paciente para fomentar que acudan al médico de Atención Primaria y participen en actividades de salud preventivas (por ejemplo, programas de cribado para la detección precoz del cáncer)	4,3	3,7

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Hoja de Ruta de 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia (ordenadas de mayor a menor impacto)

Ámbito	Código	Acción	Impacto	Factibilidad
Diagnóstico	D11	Reforzar la formación sobre las necesidades de las portadoras entre los profesionales sanitarios	4,0	3,8
Tratamiento	T10	Trabajar en la definición y el desarrollo de protocolos de valoración del cumplimiento terapéutico	4,0	3,6
Tratamiento	T29	Organizar actividades formativas sobre el manejo de los nuevos fármacos para las PcH en las diferentes comunidades autónomas a través de las asociaciones de pacientes y en colaboración con los profesionales sanitarios	4,0	3,6
Psicosocial	P12	Valorar, según el perfil de la persona con hemofilia y su edad, el momento adecuado para formar al alumnado sobre la hemofilia mediante proyectos didácticos o charlas	4,0	3,6
Tratamiento	T1	Disponer en la consulta de material escrito para entregar al paciente sobre la hemofilia (por ejemplo, un listado de recursos on line con contenidos validados por los perfiles profesionales que intervienen en el abordaje de la enfermedad	3,8	3,8
Psicosocial	P20	Creación de nuevos programas de formación para las personas con hemofilia y sus familiares que refuercen la "conciencia de enfermedad crónica", implicando a las asociaciones de pacientes y a las unidades de hemofilia	3,6	3,6

Continúa en la columna siguiente

Tabla I. Hoja de Ruta de 21 acciones prioritarias identificadas por el Observatorio de la Hemofilia (ordenadas de mayor a menor impacto)

En la figura 1 se muestra una matriz de priorización de las que recoge su distribución por los 4 ámbitos de interés.

Conclusiones: El Observatorio de la Hemofilia es una de las primeras iniciativas en España orientadas a analizar las perspectivas y necesidades futuras de las personas con hemofilia desde un punto de vista integradora y multidisciplinar. Ha permitido poner a disposición de la comunidad de la hemofilia en España, autoridades, profesionales sanitarios, investigadores, industria, pacientes, familiares y la sociedad una hoja de ruta de prioridades que será preciso concretar y desarrollar de manera conjunta.

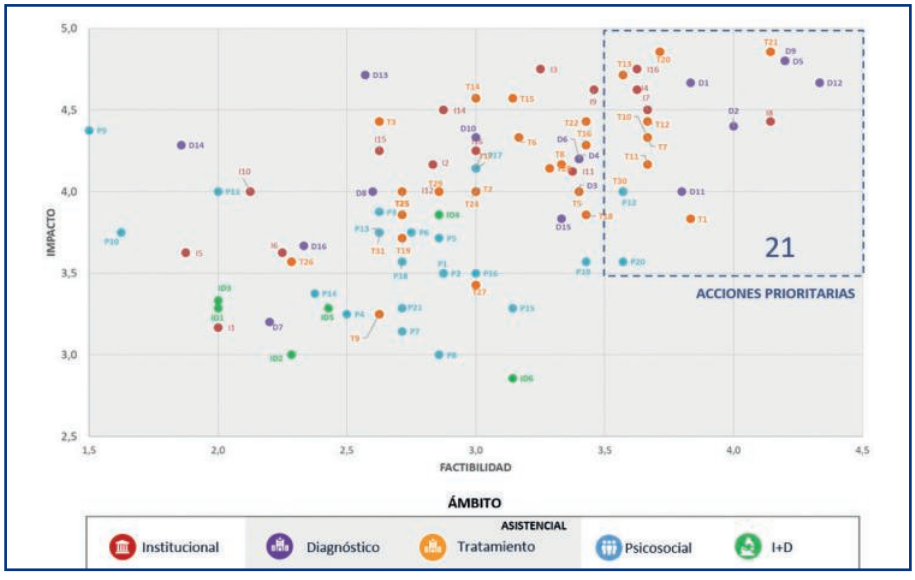


Figura 1. Matriz de priorización de las 89 acciones de mejora identificadas por ámbito de interés.

Métodos de diagnóstico y marcadores

CO-246 Biomarcadores de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con ETV y cáncer (Estudio Hispalis)

Oto Martínez J[1], Sánchez López V[2], Arellano Orden E[3], Solier-López A[2], Marín Romero S[3], Jara Palomares L[4], Elías Hernández T[4], Asencio Cruz MI[2], Blasco-Esquivias I[3], Rodríguez de la Borbolla M[4], Sánchez Díaz JM[2], Rodríguez Martorell FJ[4], Medina Badenes P[2], Otero Candelera R[4]

[1]Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). CSIC. Universidad de Sevilla. Sevilla. [3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [4]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Las guías de práctica clínica no definen pautas claras sobre la duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer más allá de 6 meses, a pesar que presentan diversos potenciales factores de riesgo para las recurrencias.

Objetivo: Identificar biomarcadores de recurrencias de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer previamente anticoagulados por ETV.

Material y métodos: Este es un estudio de cohortes multicéntrico para evaluar el riesgo de recurrencias en pacientes con cáncer y ETV, que estuvieron anticoagulados al menos entre 3 y 6 meses. El tratamiento anticoagulante fue suspendido cuando los pacientes cumplían criterios predefinidos. Se recogieron muestras sanguíneas al reclutamiento (el día de la retirada de la anticoagulación), a los 21 días y a los 3 meses. Todos los pacientes fueron seguidos hasta 6 meses después del reclutamiento. Todos los pacientes fueron informados sobre síntomas y signos de ETV y procedimiento a seguir y firmaron el consentimiento informado. La variable principal de resultados fue la recurrencia clínica de ETV. Se determinaron los siguientes marcadores relacionados con la hemostasia e inflamación: dímero D (DD), hs-PCR y P-selectina soluble en todas las muestras obtenidas.

Resultados: Entre 2013 y 2015 evaluamos un total de 325 pacientes y finalmente 166 fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 62 ± 13,5 años y un 53,6 % (n = 89) fueron hombres. Las localizaciones de los tumores fueron: gastrointestinal (21,1 %), mama y ovario (18,1 %), hematológico (16,9 %), urinario (15,6 %), pulmón (11,4 %), cerebral (1,8 %) y otras (n = 25; 15,1 %). Un 40 % de los pacientes sufrieron metástasis. La incidencia de ETV a los 6 meses fue de 9,6 %, IC 95 %: 6-15 %). La recurrencia de TEV se asoció con el sexo masculino, la ratio DD basal/DD a los 21 días (ratio DD) >2, hs-CRP y niveles de P-selectina soluble a los 21 días. La subdistribución de *hazard ratios* fue de 4,32 para sexo masculino (IC 95 % 1,10-16,96), 7,53 para ratio DD > 2 (IC 95 % 1,97-28,71), 5,15 para hs-CRP (IC 95 %: 1,37–19,34) y 5,60 para P-selectina soluble (IC 95 %: 1,48-21,08).

Conclusiones: En este estudio hemos identificado la ratio DD > 2, hs-CRP y la P-selectina soluble como potenciales biomarcadores de recurrencia de ETV tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con ETV y cáncer. Nuestros resultados podrían ayudar a identificar, de forma personalizada, la necesidad de reintroducción de la anticoagulación en pacientes oncológicos con riesgo aumentado de recidivas de ETV a lo largo del seguimiento.

Pósteres

Conceptos básicos en hemostasia

PO-347 Relación entre resultados del estudio de trombofilia y agresividad biológica/clínica de la leucemia aguda linfoblástica (LAL): serie de casos

Porro Camarero A; Hernández de Castro IA; Escalada González L; Caro Gómez A; Tamayo Arroyo PC; Alonso Álvarez S; Arias Fernández T; Fonseca Mourelle A; Bernardo Gutiérrez Ángel
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Introducción: Las alteraciones cromosómicas constituyen un hallazgo común en numerosas patologías oncohematológicas. Por otro lado, los eventos trombóticos en niños son infrecuentes, y en la mayoría de los casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) pediátrica, existen factores de riesgo subyacentes. Las enfermedades oncohematológicas, así como las trombofilias hereditarias, contribuyen a esta patología. Presentamos una serie de casos que resalta la posible influencia de las trombofilias hereditarias en la agresividad de la LAL.

Método: Estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido una serie de 20 pacientes con diagnóstico de LAL.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 16 presentan LAL-B (80 %), 3 LAL-T (15 %) y 1 linfoma Burkitt IV (5 %). El 70 % de ellos son mujeres. En cuanto a la edad media es de 8,9 años con un rango de 4 a 18 años. Respecto a la morfología en MO, obtenemos una media de porcentaje de blastos al diagnóstico de 71,45 % con variaciones de entre un 0 % en el caso del LAL-T del mediastino, hasta un 94,7 % en una LAL-B. Un 20 % presenta anticoagulante lúpico (AL) positivo, y de estos presentan de media 81,5 % de blastos; los AL negativos presentan un 57,97 %. De los AL positivos solo se repitió la prueba en un 50 %, de los cuales, el 100 % negativizó.

El estudio genético de trombofilia se realizó en un 55 % de la muestra, de los que resultaron positivos un 9,3 % para la tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) con genotipo TT (63,3 % CC, 27,3 % CT), relacionándose este con un aumento de homocisteína en sangre, que en línea con las evidencias científicas publicadas se relaciona con riesgo trombótico. Sin embargo, ninguno de estos pacientes presentó eventos de este tipo.

Se observa en un 15 % mutación del RUNX1, en otro 15 % t(12; 21) con mutación medida por biología molecular en TEL/AML1. Este gen de fusión identifica a un subgrupo de niños que se caracterizan por una prolongada remisión completa y una excelente supervivencia libre de evento (SLE) a largo plazo. Se observa un reordenamiento del gen *IGH* y/o TCRG en un 20 %. En un 5 % se objetiva t(11,14). El 45 % restante se corresponde a un cariotipo y biología molecular normales, excepto un 11 % de dicho grupo que presenta cariotipo hiperdiploide. Basándonos solo en el estudio genético de trombofilia ningún paciente necesitó la aplicación de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Conclusiones: La única relación que se ha observado entre trombofilia y alteraciones genéticas ha sido el aumento de casos de AL positivo en pacientes con t(12;21) o cariotipo hiperploide que, aunque supongan un factor favorable para la LAL, podría influir en el estado protrombótico. Los estudios de trombofilia hereditaria positivos no parecen estar ligados a un debut de mayor agresividad de la enfermedad o a mutaciones genéticas. Sin embargo los estudios de trombofilia adquirida, sí van asociados a la agresividad del proceso activo de base. Se observa en muchos casos que iniciado el tratamiento específico quimioterápico se consigue una negativización del AL que se mantiene al avanzar en el tratamiento. Se observa que los pacientes con mutaciones en la *MTHFR* no presentan mayor incidencia de ETEV en nuestra serie.

Diátesis hemorrágica

PO-348 Perfil de generación de trombina en pacientes con hemofilia adquirida

Romero Román L; Vilalta Seto N; Martínez Pérez V; Vallve Fornieles C; Mateo Arranz J
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La evaluación en el laboratorio del paciente hemofílico ha cambiado. Inicialmente se consideraba que la determinación de los niveles de factor VIII y la presencia de inhibidor eran suficientes para su monitorización pero, las nuevas herramientas terapéuticas emergentes, han generado la necesidad de nuevos test. Se ha observado que, los niveles basales de factor VIII no son un reflejo real del comportamiento hemorrágico de cada paciente. Los test globales, reflejan el comportamiento hemostático in vivo midiendo la interacción de las proteínas plasmáticas con el resto de elementos sanguíneos. Se ha propuesto el uso de los test globales como la generación de trombina (GT) como herramienta para la monitorización de estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la GT mediante el dispositivo automatizado Genesia (Stago®), en pacientes con hemofilia adquirida para comparar si los niveles de GT se correlacionan con los niveles de Factor VIII.

Material y métodos: Se ha realizado la determinación de la GT, factor VIII coagulativo (FVIIIC) y cromogénico (FVIIICR) y unidades Bethesda en 17 muestras de pacientes afectos de hemofilia A adquirida del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Las determinaciones de FVIIIC y FVIIICR se han realizado en el laboratorio del mismo centro mediante el dispositivo STA-R Max (Diagnostica Stago®). La determinación de los parámetros de GT se ha realizado con el dispositivo Genesia (Diagnostica Stago®). En la GT se ha evaluado: el lag time (minutos), el pico de trombina (TP, nM), el tiempo hasta el pico (TTP, minutos) y el potencial endógeno de trombina (ETP, nM/min). La cuantificación de las unidades de Inhibidor se ha realizado mediante el método Bethesda.

Resultados: Se han comparado los resultados obtenidos mediante el dispositivo Genesia (Diagnostica Stago®), con los niveles de FVIIIC, FVIIICR y unidades Bethesda. Se ha observado que, los niveles de FVIIIC no se correlacionan con ninguno de los

parámetros de GT evaluados. Los niveles de FVIIICR muestran una correlación del 0,58 con el lag time y el TTP y de -0,57 con el potencial endógeno de trombina (ETP). Las unidades Bethesda, muestran una correlación de 0.5 con el lag time, y una correlación negativa con el TP y con el ETP de -0,63 y -0,61, respectivamente (Tabla I).

Tabla I. Correlaciones entre los parámetros evaluados y la GT

Parámetros	Lag Time	*Peak Height* (TP)	TTP	ETP
FVIII coagulativo	0,05	0,15	0,16	0,10
FVIII cromogénico	0,58	-0,32	0,58	-0,57
Unidades Bethesda	0,50	-0,63	0,38	-0,61

Conclusiones:

1. A pesar que el número de muestras evaluadas es escaso, parece ser que los niveles de FVIIICR y de inhibidor son los que mejor correlacionan con los parámetros de GT.
2. El ETP muestra una correlación negativa tanto con el FVIIICR como con las unidades Bethesda, aunque no es muy alta.
3. La presencia de correlaciones negativas entre el número de unidades Bethesda y el TP y el ETP es coherente, pues, a mayor título de inhibidor, menor potencial coagulativo.
4. Falta explicar la correlación negativa entre FVIIICR, TP y ETP. Seguramente con mayor número de muestras, se conseguirían datos más fiables y específicos.

Financiación: Trabajo realizado gracias a la aportación económica de Swedish Orphan Biovitrum LTD (Sobi).

PO-349 Trasplante de órgano sólido en pacientes con coagulopatías congénitas. Experiencia de un centro

Núñez Martín-Buitrago L; Beneítez Fernández Á; Garrido Paniagua S; Álamo Moreno JR; Alonso Trillo R; González Santillana I; Liébana Villela M; Bocanegra Pérez-Vizcaíno AB; Mateos Pérez JM; García García Á; Puyuelo Benito A; Prieto Martínez P; Romera Martínez I; Duarte Palomino R; Fernández Maqueda CT

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Introducción: En los últimos años ha aumentado la realización de trasplantes de órgano sólido y cada vez se realizan más en pacientes con coagulopatías congénitas. Se ha demostrado que la indicación de profilaxis con factor específico disminuye las complicaciones hemorrágicas en cirugías mayores como la de un trasplante de órgano sólido. A pesar de esto no hay protocolos específicos y se dispone de poca evidencia sobre el manejo de estos pacientes.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda retrospectiva desde enero de 2012 hasta mayo de 2020 de paciente de órgano sólido y coagulopatías congénita identificando tres casos. La información clínica y analítica se ha extraído de la historia clínica informatizada.

Resultados:

Caso 1. Mujer de 45 años remitida para estudio de APTT alargado previo a trasplante hepático por poliquistosis hepatorrenal. No clínica de sangrado. Se realiza estudio de dosificación de factores presentando un factor IX de 44 %. Previo al procedimiento y a las 12 horas se administran 30 UI/kg de factor IX. Buena evolución en el posoperatorio manteniendo niveles de factor IX en rango de la normalidad. Como complicación en el día +8 presentó un hematoma en el lecho quirúrgico con unos niveles de factor IX del 127 %. Resolución del hematoma sin medidas adicionales.

Caso 2. Varón de 61 años derivado a consultas por presentar un tiempo de protrombina alargado previo a realización de trasplante pulmonar por silicosis pulmonar. Se realiza una dosificación de factores presentando un factor VII del 26 %. Se administran 20 µg/kg de rFVII previo a la intervención y cada 3-4 horas durante las primeras 24 horas. Se mantuvo dosis de 15 µg/kg de rFVII cada 12 horas hasta las 72 horas. Posteriormente dada la buena evolución y la ausencia de datos de sangrado se decide iniciar profilaxis antitrombótica con HBPM y disminuir la dosis de rFVII a 15 µg/kg hasta el día +10 que se suspende. En TC realizado en el día +15 como protocolo de trasplante pulmonar se objetiva de forma incidental un tromboembolismo pulmonar segmentario por lo que se aumenta la anticoagulación a dosis plenas sin complicaciones hemorrágicas.

Caso 3. Mujer de 31 años derivada por APTT alargado y antecedentes familiares de déficit de factor XI, no clínica hemorrágica. Se realiza dosificación de factores en el que presenta un factor XI de 47 %. Un año después necesidad de trasplante hepático por un síndrome de overlap. Se decide administración de amchafibrim 10 mg/kg cada 8 horas, plasma fresco congelado a dosis de 15-20 mg/kg y se reservan viales de concentrado purificado de factor XI (hemoleven). En la intervención y posoperatorio inmediato no presentó sangrado ni necesidad de administración de factor específico. En el día +4 se inicia profilaxis antitrombótica. En el día +9 presenta sangrado en el lugar de la anastomosis quirúrgica con necesidad de transfusión, por lo que se suspende anticoagulación y se determinan niveles de factor XI, presentando unos niveles del 85 %. Necesidad de reintervención sin necesidad de medidas adicionales ni de complicaciones hemorrágicas (Tabla I y Fig. 1).

Conclusiones: Tras el trasplante hepático se normalizan los niveles de factores de la coagulación de producción hepática, corrigiéndose la coagulopatía congénita. Es importante realizar protocolos para evitar el sangrado en casos de cirugía mayor en pacientes con coagulopatías congénitas. Se deben realizar según el nivel hemostático de cada factor y mantenerse hasta la cicatrización de la herida quirúrgica.

No existe conflicto de intereses.

Tabla I. Evolución de los niveles de factor previo y tras intervención quirúrgica

Caso	Factor	-1	0	12h	1	2	3	4	5	6	7	14	A. Prof
1	IX	44	110	70	183	174	175	150	140	140	137	130	+3
2	VII	21	180	43	129	26	31	60	60	29	31	27	+3
3	XI	37	34	41	44	72	56	73	73	89	91	89	+4

*A. Prof: día de inicio de anticoagulación profiláctica tras cirugía (días).

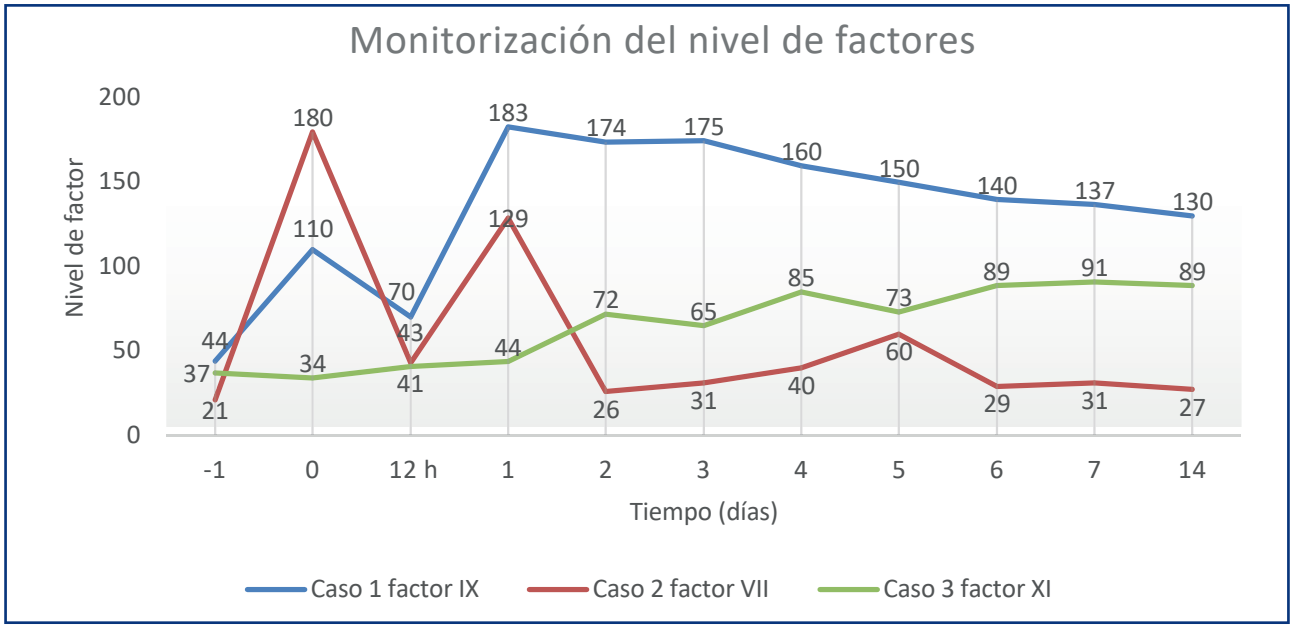


Figura 1. Evolución de los niveles de factores tras intervención quirúrgica.

PO-350 Déficit de factor VII. Análisis de una cohorte de ocho años del Hospital Universitario Son Llàtzer

Astudillo Romero Ivonne L; Amer Salas N; Herráez Balanzat I; Del Campo García R; Vives J; Flexas Morey M; Guerra Hernando JM; González Basch EI; Mascaró Riera M; Cladera Serra A; Gómez Pérez D; Bargay Lleonart J; Vázquez Fernández I

Hospital Universitario Son Llàtzer. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca

Introducción: La deficiencia del factor VII es la más común entre los trastornos raros de la coagulación con una incidencia de 1/500 000 habitantes, siendo su herencia autosómica recesiva. Se observa principalmente en los grupos étnicos donde las asociaciones cosanguíneas son más comunes, debido a la mayor probabilidad de homocigosidad (Mumford A, 2014). Se considera una enfermedad camaleónica debido a la falta de correlación directa entre los niveles plasmáticos del factor y las manifestaciones hemorrágicas. Generalmente se sospecha cuando se observa un Tiempo de Protrombina (TP) persistentemente prolongado con una cefalina normal.

Objetivo: Analizar las características principales de la cohorte de pacientes de nuestro hospital, valorar el grado de déficit de FVII, y si existe una correlación significativa con el riesgo hemorrágico.

Métodos: Recogida de datos retrospectiva de pacientes del Hospital Universitario Son Llàtzer con factor VII de la coagulación inferior a 60 %, entre los años 2012 y 2019. Se realiza un análisis estadístico descriptivo de las diferentes variables. Para el contraste bivariado de hipótesis se realizó la prueba Chi-cuadrado.

Resultados: De un total de 383 pacientes en quienes se determinaron la dosificación de FVII, se analizaron un total de 255 pacientes (número de determinaciones), cuyo factor VII era inferior al 60 %. Las características generales de la muestra analizada se especifican en la tabla I.

Dentro del déficit de FVII se clasificó como: Leve FVII > 20 %, Moderado 10-20 % y Grave < 10 %. De un total de 255 pacientes, un 95,2 % (243) presentan un déficit leve con un riesgo hemorrágico del 12,6 % siendo en la mayoría sangrados leves, 3,5 % (9) pacientes presentan un déficit moderado con un riesgo hemorrágico del 44 % y 1,17 % (3) pacientes presentaron un

Tabla I. Características generales de la población estudiada

Sexo (n, %)	Hombre	144 (56,5)
	Mujer	111 (43,5)
Edad (años) al déficit factor VII (mediana, mín.- máx.)		30,6 (0-97,5)
Factor VII < 60% (mediana; mín.-máx.)		39,8 (0,9-59,9)
Quick (%) (mediana; mín.-máx.)		63 (13-113)
Tiempo de protrombina (seg.) (mediana; mín.-máx.)		14,6 (9,8-53,6)
Servicio	Hematología	204 (80,0)
	Pediatría	22 (8,6)
	Anestesia	9 (3,5)
	Medicina Interna	7 (2,7)
	Otros servicios	12 (5,2)
Déficit factor VII (n, %)	Primario	205 (80,4)
	Secundario	40 (15,7)
Causas del déficit f. VII secundario (n, %)	Déficit nutricional	9 (3,5)
	Hepatopatía	9 (3,5)
	Enfermedad hematológica	6 (2,4)
	Anti-vitamina K	3 (1,2)
	Otros	2 (0,8)
Pacientes con sangrado (n, %)		35 (13,7)
Gravedad del sangrado (criterios OMS, 2016)	0. No hemorragia	199 (78)
	1. Sangrado leve	15 (5,9)
	2. Hemorragia sin transfusión	17 (6,7)
	3. Hemorragia requiere transfusión	2 (0,8)
	4. Hemorragia amenaza vital	4 (1,6)

Otros servicios: Digestivo (3; 1,1), Cardiología (2; 0,8), Neonatología (2; 0,8), Obstetricia (2; 0,8), UCI (2; 0,8), Microbiología (1; 0,4). Gravedad de sangrado según los criterios de la OMS (2016): 0: No existe hemorragia; 1: Petequias, equimosis, sangre oculta en heces, leve sangrado vaginal; 2: Hemorragia evidente sin transfusión: epistaxis, melena, hematuria, hemoptisis; 3: Hemorragia que requiera transfusión: epistaxis, melena, hematuria, hematemesis, hemoptisis; 4: Hemorragia con amenaza vital: hemorragia masiva, órgano vital (SNC, pulmón, pericardio).

déficit grave de los cuales el 100 % presentó un evento hemorrágico del tipo: hemorragia subaracnoidea (HSA), sangrado posquirúrgico y hematuria. El paciente que presento HSA tenía un déficit primario de FVII y fue la única persona de nuestra muestra que recibió factor VII recombinante de manera profiláctica para una intervención quirúrgica urológica, los otros dos paciente tenían un déficit secundario, uno atribuido a uso de AVK y el otro a una enfermedad hematológica. Un total de 16 pacientes requirieron tratamiento farmacológico: 9 con ácido tranexámico (56,3 %), 3 con plasma fresco congelado (18,8 %), 3 con vitamina K (18,8 %), y 1 con factor VII recombinante (6,3 %). Seis de ellos de manera profiláctica (37,5 %) y 10 (62,5 %) como tratamiento.

En nuestra cohorte se demuestra que el déficit grave del factor VII está directamente relacionado con el riesgo de eventos hemorrágicos (χ^2: 24,27, $p < 0,001$).

Conclusiones: A diferencia de otros déficits de factores, el déficit de FVII es muy heterogéneo en su correlación con el riesgo hemorrágico. El nivel de 20 % se sitúa como punto de corte de seguridad para predecir el riesgo de sangrado (Napolitano y cols., 2017). Nuestra muestra confirma la literatura, ya que la mayoría de eventos hemorrágicos graves se observan en pacientes con déficits por debajo de este rango, siendo muy frecuente cuando este está por debajo del 10 %. En el resto de la población los eventos hemorrágicos no fueron significativos siendo la mayoría hemorragias leves. En las mujeres el tipo de sangrado más abundante fue la hipermenorrea confirmando nuevamente la bibliografía (Manucio P, 2020).

Conflicto de intereses: ninguno de los autores manifiesta conflicto de interés.

PO-351 Lactante con clínica hemorrágica secundaria a déficit de vitamina K inducido por rifampicina

Poza Santaella M; Castro Quismondo N; Zafra Torres D; Rodríguez Rodríguez M; Zamanillo Herrero I; Íñiguez García R; López Muñoz M.ª N; Hidalgo Soto M; Vera Guerrero E; Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción y objetivos: La vitamina K es un cofactor esencial para la correcta activación de varios factores de la coagulación, entre ellos los factores procoagulantes II, V, IX y X. El sangrado tardío por déficit de vitamina K en los lactantes se produce entre el día 8 y el sexto mes de vida, y la forma idiopática es la más frecuente aunque en su etiología también están descritas las enfermedades hepatobiliares. A su vez, a lo largo de la historia se han reportado varios casos de hemorragias secundarias a déficit de vitamina K debido a la administración de rifampicina, tanto en neonatos de madres tratadas con el fármaco como en pacientes con otros procesos favorecedores de este déficit. El mecanismo causal todavía no es bien conocido.

Caso clínico: En nuestro caso es un lactante de 8 meses, natural de Bolivia, que recibió correctamente la profilaxis con vitamina K. Se le diagnosticó tuberculosis pulmonar a los 4 meses, procedente de un contexto epidemiológico positivo (caso índice: madre). Se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, ajustado a peso corporal. Transcurridos 3 meses, acudió al hospital por presentar equimosis y hematomas en tronco y en miembros inferiores. En el estudio básico de hemostasia se observó una coagulopatía severa con alargamiento del tiempo

de protrombina (TP: 170", INR: 15,2) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa: 166"). Los dímeros D no se encontraban elevados, no se objetivó sangrado intracraneal, no se detectaron alteraciones hepáticas o malabsortivas y se descartó la administración de fármacos anticoagulantes. Se estudiaron todos los factores de la coagulación y se objetivó un déficit en los factores dependientes de vitamina K (II: 3 %, VII: 2 %, IX: 3 % y X: 1 %) mientras los demás se encontraban en rango de normalidad (V: 64 %, VIII: 105 %, XI: 125 % y XII: 98 %). Tras la administración intravenosa de 5 mg de vitamina K, a las 6 horas se habían resuelto las alteraciones analíticas (TP: 11,3", INR: 0,98, TTPa: 30"). Posteriormente, se realizaron analíticas periódicas mostrando normalidad de todos los parámetros de la coagulación y se suplementó la vitamina K de forma oral durante los meses de tratamiento tuberculostático sin nuevas reacciones adversas y resolución total de la clínica hemorrágica.

Discusión: Llama la atención este caso dada la rareza del déficit de vitamina K asociada al uso de rifampicina, con escasa mención en la literatura (no hay evidencia que se deba al uso del resto de tuberculostáticos administrados). Dado que el déficit de vitamina K es más frecuente en niños que lactan leche materna de forma exclusiva (esta provee 100 veces menos cantidad que la leche de fórmula) y que la rifampicina es un antituberculoso que se puede excretar en la leche materna es importante detectar estos casos en los que el riesgo de sangrado inducido por déficit de vitamina K es claramente superior. Por este motivo, sugerimos la necesidad de realizar controles de coagulación de forma periódica en los lactantes que requieren tratamiento con rifampicina, iniciando suplementos orales de vitamina K si se demuestran alteraciones en los tiempos de hemostasia. Esta medida preventiva parece claramente conveniente dado que la morbilidad por sangrado tardío secundario a déficit de vitamina K es muy elevada y que la mortalidad es de entorno al 20-50 % por la alta incidencia de la hemorragia intracraneal.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflicto de intereses.

PO-352 Análisis descriptivo de la deficiencia de factor XI

Montero Martín L; Fernández Jiménez B; García Carretero R; Díaz Mogollón AA; Vázquez Rodríguez MC
Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Introducción: La deficiencia de factor XI (FXI) se transmite de forma autosómica recesiva. Se ha estimado su prevalencia en 1:1 000 000 habitantes, con un aumento muy significativo en la población judía ashkenazi (5-8 %).

Objetivos: Conocer la incidencia y forma de presentación del déficit de FXI en nuestro medio. El hospital Universitario de Móstoles es un hospital de grupo 2 que atiende a una población de 169 000 habitantes aproximadamente.

Métodos: Se realizó análisis descriptivo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes diagnosticados de niveles bajos de FXI (< 70 %) entre los años 2007-2018. Se excluyeron aquellos que presentaban niveles bajos en el contexto de patología aguda.

Resultados: Se analizaron un total de 123 pacientes (media 10,25 pacientes por año) con una mediana de edad de 36 años al diagnóstico. Se encontraron únicamente 3 pacientes con déficit severo (niveles de 2, 8 y 13 % respectivamente) diagnosticados tras estudio de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) alargado, 2 mujeres y 1 varón, ninguno había presentado clínica hemorrágica. Los 120 pacientes restantes presentaban un déficit parcial (21-69 %), con un nivel medio de 46,5 %. De forma global, el 65 % de los pacientes se diagnosticó tras estudio de TTPA alargado. Destacar que 43 pacientes (34,9 %) habían sido sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas, en ninguno se produjo sangrado. El global de pacientes parturientas tampoco presentó sangrado tras el mismo.

Conclusiones: Se observa una incidencia de 6:100 000 habitantes por año aproximadamente, mayor de la descrita en la literatura. Se postula que la deficiencia severa de FXI protege contra eventos tromboembólicos (ETEV), en nuestro estudio ningún paciente tenía antecedentes de ETEV.

Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes, generalmente ocurre tras un trauma o cirugía, datos poco extrapolables a nuestro estudio por tratarse la mayoría de deficiencias parciales; aunque las tendencias de sangrado varían sustancialmente entre pacientes con niveles similares de FXI, e incluso dentro de un individuo con el tiempo.

PO-353 Hemofilia A adquirida: experiencia en un hospital de tercer nivel

Gil Alós D; Castro Quismondo N; Rodríguez Rodríguez M; Zafra Torres D; Colmenares Gil R; Gil Manso R; Martínez López J
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La hemofilia A adquirida (HA) es una enfermedad poco frecuente producida por la presencia de autoanticuerpos que actúan como inhibidores del factor VIII (FVIII). La incidencia es aproximadamente de 2 casos por millón de habitantes/año, aunque podría ser mayor dado que puede pasar desapercibida con el consiguiente infradiagnóstico. En la mayoría de los casos la etiología es idiopática, aunque se puede asociar a enfermedades autoinmunes, neoplasias, fármacos, infecciones y embarazo/puerperio. La HA es un trastorno que predispone a sangrados abundantes que con mayor frecuencia suelen aparecer en piel y partes blandas, seguido de sangrado gastrointestinal, genitourinario y retroperitoneal. Es una enfermedad potencialmente grave con una mortalidad de hasta el 33 % en algunas series.

Métodos: Se describen tres casos de HA diagnosticados en nuestro centro en el último año.

Resultados (Tabla I):

Caso 1. Varón de 80 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica y anticoagulado con acenocumarol por ictus embólicos. Durante un ingreso hospitalario se objetiva TTPa persistentemente alargado tras revertir el efecto de acenocumarol, sin clínica hemorrágica. Se detecta actividad del FVIII del 31 % (39 % tras test mezclas incubado). Normalizó al tercer día de tratamiento

Tabla I. Comparación de las características más relevantes de los casos descritos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo /edad	Varón / 80 años	Varón / 76 años	Mujer / 57 años
Fecha de debut	Noviembre 2019	Febrero 2020	Julio 2020
Clínica	Asintomático	Hematoma subdural crónico con resangrado Hematoma en músculo iliopsoas Hemartros en cadera Equimosis	Hematuria Hemorragia digestiva alta Hematomas subcutáneos
Etiología	Idiopática	Idiopática	Neoplasia urotelial metastásica
FVIII al diagnóstico	31 %	6 %	0,6 %
FVIII tras mezcla inmediata	54 %	44 %	32 %
FVIII incubación 2 h a 37 ºC	25 %	2 %	0,8 %
FVIII tras mezcla e incubación 2 h a 37 °C	32 %	12 %	1 %
Tratamiento	Prednisona 70 mg/24 h (1 mg/kg)	Prednisona 80 mg/24 h (1 mg/kg) + CF 100 mg rFVIIa 40 µg/kg (3 mg) dosis puntual	Metilprednisolona 60 mg/24 h (1,5 mg/kg) + CF 100 mg/24 h
Respuesta al tratamiento	Remisión a los 3 días	Remisión a los 7 días	Ausencia de respuesta tras 5 días
Situación actual (a 15/07/2020)	En RC: prednisona 2,5 mg/48 h	En RC: prednisona 2,5 mg/24 h	Pendiente de iniciar QT basada en platino

FVIII: factor VIII; CF: ciclofosfamida; rFVIIa: factor VII recombinante activado; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa.

con prednisona (PDN) a 1 mg/kg/día. Posteriormente se inició desescalada progresiva de corticoides, manteniendo respuesta completa hasta el momento actual.

Caso 2. Varón de 76 años que ingresa por alteraciones en la marcha en relación con hematoma subdural crónico con signos de resangrado, evidenciándose un TTPa alargado no presente en analíticas previas. Se cuantificó el FVIII, siendo de un 6 %, confirmándose la ausencia de mejoría tras test de mezclas con incubación (FVIII 12 %). Se realizó TAC-body en el que se evidenció un hematoma en músculo iliopsoas izquierdo con hemartros en cadera ipsilateral. Se administró una dosis puntual de rFVIIa (40 µg/kg) y se inició tratamiento inmunosupresor con PDN (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida (CF) 100 mg/día. A los 7 días, el paciente alcanzó FVIII > 50 %, con progresiva reducción de la terapia inmunosupresora, conservando la respuesta completa hasta el momento (Fig. 1).

Caso 3. Mujer de 57 años sin antecedentes de interés que ingresa por hematuria intermitente de 1 mes de evolución con importante anemización en relación con el debut de un carcinoma vesical metastásico. Presenta también hemorragia digestiva secundaria a *ulcus* gástrico con elevada necesidad transfusional. Se detecta TTPa 165 segundos y FVIII 0,6 %, con actividad del 1 % tras mezcla incubada a 37 grados. Se inició tratamiento con metilprednisolona 60 mg/día y CF 100 mg/día sin conseguir respuesta tras 5 días de tratamiento, a la espera de iniciar quimioterapia.

Conclusiones: La HA es una patología a menudo infradiagnosticada, con una presentación clínica y una gravedad variable pero potencialmente mortal, por lo que es importante mantener una elevada sospecha diagnóstica. De lo contrario, se pueden producir retrasos en el diagnóstico con consecuencias fatales. En este sentido, consideramos que es necesario concienciar al resto de facultativos de la importancia del estudio de un TTPa alargado en pacientes con clínica hemorrágica.

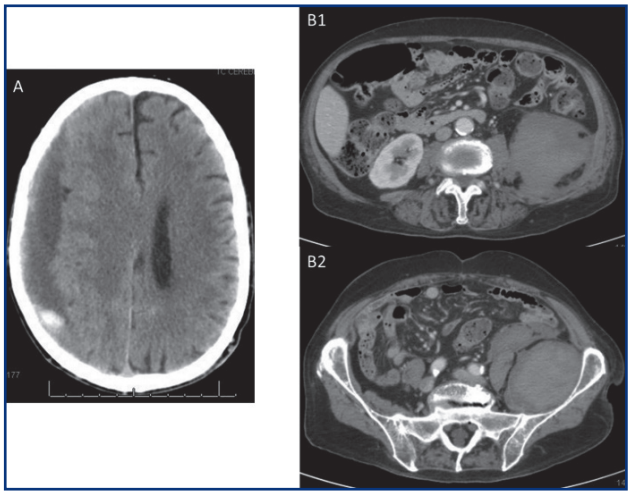


Figura 1. Imágenes del TC craneal y abdominopélvica correspondientes al caso 2. A. Se observa hematoma subdural de la convexidad derecha con signos de resangrado, que produce efecto masa con colapso del ventrículo lateral derecho y desplazamiento de la línea media. B1 y B2. Se observa colección líquida de densidad heterogénea en músculo iliopsoas izquierdo con diámetro de 20 cm en su eje mayor, sugerente de hematoma en evolución.

Declaración de conflicto de interés: Ninguno de los autores ha recibido financiación o tiene conflicto de intereses respecto a este trabajo.

PO-354 La normalización fisiológica del factor de von Willebrand y el FVIII de la coagulación reducen las complicaciones hemorrágicas en el embarazo de mujeres con EVW de tipo I

Velarde López de Ayala P; Domínguez Rodríguez JF; Fernández Moreno F; Díaz Roldán B; Carranco Falcón AR
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: El embarazo se asocia a cambios hemostáticos que favorecen un estado procoagulante. Existe un aumento fisiológico de factor de von Willebrand (FVW) y factor VIII (FVIII) durante la gestación que comienza en el segundo trimestre y alcanza su pico máximo en el tercero. La normalización de los niveles de FVW y FVIII disminuye el riesgo de hemorragia durante este periodo en mujeres con EVW tipos I y II poniendo en evidencia la necesidad de tratamiento durante embarazo, parto y posparto.

Objetivos: Analizar los resultados obstétricos en mujeres embarazadas con EVW tipo I de nuestro centro en los últimos tres años que fueron tratadas según las recomendaciones descritas en "Documento de Consenso de Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand en España" (DCEVW).

Material y métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas de mujeres embarazadas con EVW tipos I y II desde enero de 2017 hasta mayo de 2020 en nuestro centro. El diagnóstico de EVW fue realizado previo a la gestación y clasificado según criterios publicados por la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Las mujeres embarazadas con EVW fueron revisadas en consulta de Coagulación del servicio de Hematología de nuestro Hospital en el tercer trimestre de la gestación. Siguiendo el DCEVW se determinaron niveles de FVW: Rco y FVIII: C 3 o 4 semanas antes de la fecha prevista del parto, no se recomendó tratamiento profiláctico a aquellas pacientes que alcanzaron niveles normales. Se registran los niveles de VWF: Rco, FVIII: C, el modo de parto; (vaginal o cesárea) y las complicaciones existentes durante la gestación, el alumbramiento y el posparto.

Resultados: Se describen 9 eventos obstétricos de 6 pacientes con EVW tipo I que se pueden observar en la tabla I. Se determinaron niveles de FVIII y FVW: Rco en el 78 % de los eventos obstétricos todos ellos entre 21 y 28 días antes de la fecha prevista del parto. Los niveles de FVIII: C y FVW: RCo en el tercer trimestre de gestación se encontraron por encima de 50 IU dL-1 en el 100 % de los casos estudiados. Se describen 4 partos vaginales (44,4 %) de los cuáles uno instrumentado, 3 cesáreas (33,3 %) y 1 de ellos se encuentra aún en curso. En ninguno de los eventos se realizó profilaxis hemorrágica y ninguno de los eventos registró complicaciones hemorrágicas durante el alumbramiento ni posparto.

Conclusiones: Aunque nuestra serie es corta existe una clara evidencia de la normalización fisiológica de los niveles de FVIII: C y FVW: RCo durante el tercer trimestre de gestación en la EVW de tipo I. Esta normalización se relaciona con la disminución de eventos hemorrágicos sugiriendo basar la indicación de profilaxis y tratamiento según los niveles de estos factores. En nuestra serie, la experiencia es gratificante no registrando ninguna complicación a causa de la enfermedad dentro de los 8 casos descritos.

Tabla I. Resultados de eventos obstétricos

Eventos obstétricos	Tipo EVW	Determinación de niveles (días antes de parto)	VWF:RCo(IU dL–1)	FVIII:C (IU dL–1)	Tipo de parto
1	Tipo 1	21	107,60	185,90	Vaginal
2	Tipo 1	21	149,00	172,00	Cesárea
3	Tipo 1	-	79,70	110,50	En curso
4	Tipo 1	28	113,70	157,00	Cesárea
5	Tipo 1	-	-	-	Aborto (embarazo ectópico)
6	Tipo 1	21	158,00	193,00	Cesárea
7	Tipo 1	21	172,00	184,00	Vaginal (instrumental)
8	Tipo 1	-	-	-	Vaginal
9	Tipo 1	28	127,70	155,20	Vaginal

PO-355 Déficit adquirido de factor de von Willebrand por nefritis lúpica: a propósito de un caso

Muñoz López FD; Pérez Raya M; Palomo Bravo Á; Mena Santano AM; Doblas Márquez A; Bardán Rebollar D
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: La enfermedad de von Willebrand es una enfermedad hereditaria en la que se produce un déficit cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand, dando lugar a clínica hemorrágica, dado al papel de este factor en la hemostasia. También existen casos de enfermedad de von Willebrand adquirida. Entre las causas de este en encuentra una disminución de la producción (hipotiroidismo), un déficit por autoanticuerpos en el contexto de un cuadro autoinmune o proteolisis de los multímeros por estrés de flujo (valvulopatía o vasculopatía).

Otro mecanismo a tener en cuenta es la pérdida de factor de von Willebrand por la orina en el contexto de un síndrome nefrótico por afectación de la membrana basal glomerular, el cual puede aparecer de forma secundaria a diferentes enfermedades autoinmunes que cursen con afectación renal.

Métodos: Se presenta el manejo diagnóstico y la actitud terapéutica ante un caso de lupus eritematoso sistémico con afectación renal y déficit de von Willebrand.

Resultados: Niña de 11 años, sin antecedentes de interés ni tratamientos, que acude por cuadro consistente en epistaxis persistente de 1 mes de evolución con necesidad de taponamientos

nasales, así como fiebre de predominio vespertino. A su ingreso en planta se inicia estudio de fiebre prolongada, diagnosticándose de LES de acuerdo a los criterios SLICC (eritema malar + proteinuria en rango nefrótico + aftas orales + afectación del SNC + hipocomplementemia + ANA positivos + anti-DNA positivos).

A destacar entre las pruebas complementarias solicitadas:

- *Hemograma y bioquímica* donde destacan trombocitopenia leve con plaquetas 139 x 10^9/L, VSG 124 y potasio 3,90 mEq/L con creatinina en rango, así como analítica de orina de 24 horas con proteinuria de 2249,60 mg.
- *Coagulación:* TP 11,6'', INR 1,01, TTPa 49'', TTPa ratio 1,68, TT 23,7'', TR 23,1'', Índice de Rossner 7,21 %, Tiempo de oclusión con colágeno-epinefrina > 223''; tiempo de oclusión con colágeno- ADP < 166''.
- *Factores de coagulación:* factor de von Willebrand (antigénico) 2,1 %, factor de von Willebrand (actividad) 2,2 %, factor VIII (coagualtivo) 10,8 %.
- Se realiza *estudio de coagulopatía* a familiares con resultado normal.

Tras evidenciar afectación del SNC en prueba de imagen, se inicia tratamiento con megabolos de metilprednisolona de 1 g durante 3 días consecutivos, con paso posterior a corticoterapia oral con prednisona 20 mg/día, así como primera dosis de tratamiento de inducción con ciclofosfamida a 500 mg/m^2. Inicia tratamiento con enalapril (10 mg/día) por proteinuria, que disminuye considerablemente tras la administración de bolos de metilprednisolona y la ciclofosfamida.

Durante el ingreso presenta varios episodios de epistaxis en relación con coagulopatía, con administración única inicial de 1500 UI de factor VIII de pureza intermedia y buena respuesta posterior a taponamiento nasal y aplicación local de ácido tranexámico. Tras recibir el tratamiento descrito presenta mejoría clínica con desaparición de la fiebre y mejoría de su estado general, por lo que se procede al alta.

Conclusiones:

1. La enfermedad de von Willebrand adquirida se puede dar en casos de síndrome nefrótico por la pérdida de factor de von Willebrand por la orina, el cual a su vez puede aparecer de forma secundaria a un trastorno autoinmune.
2. En tal caso, el tratamiento precoz con IECA para controlar la proteinuria y la inmunosupresión para controlar el trastorno autoinmune de base, puede tener un papel fundamental para normalizar las cifras de factor de von Willebrand y controlar el sangrado.

PO-356 Déficit adquirido de factor XI: a propósito de un caso

Cubillas García de la Torre D; Alfayate Lobo A; Menéndez Cuevas M; Mora Casado A; Asenjo Correa S; Íñigo Rodríguez B; Daorta M; Moreno Paredes DN; Benavente Cuesta C

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Varón de 86 años que acudió a urgencias por hematuria de varios días de evolución. Antecedentes: DM tipo II, HTA, FA anticoagulada con apixaban y carcinoma urotelial de alto grado in situ en tratamiento conservador por edad avanzada. En urgencias se objetivó un discreto alargamiento del tiempo de protrombina (TP 13,9" con INR 1,27) y un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA 56" con ratio 1,78) con tiempo de trombina normal (TT 19,3"). Se revisaron estudios de coagulación previos presentando TTPA normal.

Material y métodos: Se empleó el coagulómetro ACL-TOP550 (Werfen, Instrumentation Laboraty).

Resultados: Test de mezclas TTPA al 50 % inmediato: 44,8", tras la incubación a 37 °C dos horas: 54,4". Factores vía intrínseca: FXIc 9,2 %, FIX y FXII normales. FXI diluido 1/16: 7,4 %. Estudio de inhibidor de FXI: descenso de factor XI que no corrige al mezclar con plasma control y que desciende tras incubar dos horas a 37 °C. Cuantificación del inhibidor: 4,7 UB. Anticoagulante lúpico (tiempo coagulación sílica y veneno víbora Russell diluido): negativo.

Ante dichos hallazgos, con el diagnóstico de déficit adquirido de FXI con inhibidor se suspendió apixaban con mejoría de la hematuria y se realizó seguimiento estrecho del paciente, a pesar de lo cual falleció un mes después por complicaciones de su patología oncológica previa.

Conclusiones:

1. El déficit adquirido de FXI con inhibidor es raro con pocos casos descritos en la literatura. Se encuentran asociados sobre todo a enfermedades autoinmunes, en particular el lupus eritematoso sistémico y también a hemopatías malignas, tumores sólidos, enfermedades gastrointestinales, tratamiento con fenotiazinas y otros. Nuestro caso podría asociarse a tumor sólido urológico.
2. La presentación clínica es muy variable, la mayoría de los casos se presentan de forma asintomática y cuando presentan clínica hemorrágica suele ser a nivel mucocutáneo o posquirúrgico, siendo rara la hemorragia muscular. La clínica hemorrágica no guarda relación con los niveles de FXI. Nuestro caso presentaba hematuria probablemente atribuible su tumor.
3. El diagnóstico de laboratorio suele ser por un TTPA prolongado de forma aislada que no corrige con la adición de plasma control en el test de mezclas. Normalmente el tiempo de protrombina y el tiempo de trombina son normales. Otras causas de TTPA prolongado son la presencia de anticoagulante lúpico o contaminación con heparina. Se debe realizar cuantificación de la actividad del FXI y mediante un ensayo de Bethesda modificado demostraremos y cuantificaremos la presencia de un inhibidor, como en este caso.
4. En cuanto al tratamiento, en primer lugar, controlaremos la clínica hemorrágica si la hay, utilizando para ello rFVIIa o CCPa y antifibrinolíticos. La erradicación del inhibidor no siempre es necesaria, para ello podremos utilizar corticoides, azatioprina, inmunoglobulinas intravenosas, recambios plasmáticos o rituximab. También es necesario tratar la enfermedad de base. En este caso la situación del paciente no hizo necesaria su erradicación por buen control hemorrágico.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses.

Métodos de diagnóstico y marcadores

PO-357 Marcadores de coagulación, marcadores de activación de neutrófilos y test de generación de trombina en la detección y estratificación del riesgo de cáncer de próstata

Oto J[1]; Fernández-Pardo Á[1]; Plana E[1]; Cañada A[2]; Cana F[2]; Martínez-Sarmiento M[3]; Vera-Donoso CD[3]; España F[1]; Medina P[1]

[1]Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular y [2]Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. [3]Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: Los pacientes oncológicos presentan alteraciones hemostáticas que conllevan un aumento tanto de trombosis como de hemorragias. Paradójicamente, el tumor altera la hemostasia, y el sistema hemostático tiene diferentes efectos sobre la biología del tumor, lo que conlleva un peor pronóstico y representa una ventaja selectiva para las células tumorales.

Objetivo: Explorar la utilidad de marcadores relacionados con la trombosis como los marcadores de activación de neutrófilos y el test de generación de trombina (TGT) en el diagnóstico y estratificación de pacientes con cáncer de próstata (CaP).

Métodos: Obtuvimos plasma citratado de 27 pacientes con CaP localmente avanzado, 51 pacientes con CaP localizado, 18 pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y 199 voluntarios sanos (controles). Cuantificamos marcadores de activación de neutrófilos (DNA libre circulante, cfDNA; mieloperoxidasa; nucleosomas y calprotectina) en los pacientes con CaP y HBP. Realizamos el TGT en la totalidad de las muestras mediante un método automatizado (CAT, Thrombinoscope) analizando los siguientes parámetros: tiempo de latencia (min), velocidad inicial (velIndex, nM/min), altura del pico (pico, nM), potencial endógeno de trombina (ETP, nM·min), tiempo hasta el pico (ttPeak, min) e inicio de cola (startail, M, min). El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa R (v3.5.0).

Resultados: Ajustamos dos modelos de regresión logística elastic net para clasificar el CaP. El primer modelo, capaz de diferenciar pacientes con CaP de diversa severidad de pacientes con HBP, incluye el cfDNA, mieloperoxidasa, nucleosomas, starttail y tiempo de latencia como variables predictoras con un AUC validada de 0,68. El segundo modelo, capaz de discriminar a los pacientes con CaP y HBP de controles sanos, incluye el tiempo de latencia, pico, ttPeak, velIndex y startail como variables predictoras con un AUC validada de 0,79.

Conclusión: Proponemos dos modelos con marcadores hemostáticos capaces de clasificar pacientes con CaP con diferentes grados de severidad (localizado y localmente avanzado), pacientes con HBP y controles sanos. Nuestros resultados ponen de manifiesto la disregulación en la hemostasia que tiene lugar en pacientes con CaP.

PO-358 Generación de trombina en pacientes con déficit de proteína S

Pardo Gambarte L; Vidal Laso R; García-Raso A; Velasco-Rodríguez D; Martín Herrero S; Jiménez-Barral E; Franganillo-Suárez A; Martínez Alfonzo I; Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La proteína S (PS) actúa como cofactor de la proteína C activada (PCA), aumentado su potencia anticoagulante favoreciendo la degradación de los factores V y VII. La disminución de los niveles de PS libre puede influir en la disminución de la regulación de la generación de trombina y contribuir al estado de hipercoagulabilidad, siendo su riesgo trombótico dependiente de sus niveles plasmáticos. El objetivo principal de nuestro estudio ha sido evaluar, mediante la realización de test de generación de trombina (TGT), el perfil hemostático en pacientes con deficiencia de PS.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 11 pacientes con deficiencia de PS y 11 controles sanos (sin enfermedades conocidas, con niveles de PS normales y sin otras trombofilias). Se consideró que el paciente presentaba una deficiencia de PS libre antigénica (HemosIL® Free Protein S, Instrumentation Laboratory, MA, USA) cuando los niveles que se obtuvieron en dos determinaciones separadas en el tiempo se encontraban por debajo del rango de normalidad establecido por nuestro laboratorio (hombres 72-123 %; mujeres 58-123 %). Ningún paciente estaba recibiendo tratamiento anticoagulante en el momento de la realización del estudio. El TGT se realizó en el analizador STG-Genesia (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, Cedex, France), en muestras de plasma citratado, utilizando el reactivo STG-Thrombo Screen®, con y sin trombomodulina (TM). Se analizaron los siguientes parámetros: tiempo de latencia (TL), pico máximo (PM), tiempo hasta alcanzar el pico máximo (Tmax), velocidad máxima (Vel), potencial endógeno de trombina (PET) y el porcentaje de inhibición del PET tras añadir TM (% Inh.PET).

Los pacientes con déficit de PS se dividieron en dos grupos: grupo 1 [PS < 40 % (n = 6)] y grupo 2 [PS > 40 % (n = 5)]. Para analizar las diferencias encontradas entre casos y controles, se utilizaron el test de U de Mann-Whitney y el test de Kruskall Wallis. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.0.

Resultados: Un 33 % (n = 2) presentaba otra trombofilia asociada en el grupo 1 y un 20 % (n = 1) en el grupo 2. Un 45 % (n = 5) de los pacientes con deficiencia de PS presentaron un familiar de primer grado con evento trombótico.

Al comparar el grupo control con el grupo de déficit de PS (todos los casos), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros a excepción del PET. Estas diferencias se observaron también al comparar el grupo control con el grupo 2, aunque esto no pudo ser demostrado en la comparativa entre el grupo control y el grupo 1. Al añadir TM a la muestra, se demostró como los pacientes que presentaban un déficit más severo de PS, presentaban una menor % Inh.PET (Tabla I y Fig. 1).

Tabla I. Comparación de parámetros de TGT entre controles y pacientes con déficit de PS. Mediana (Q_2- Q_3)

Parámetros	Controles n = 11	Déficit PS n = 11	PS > 40 % n = 5	PS < 40 % n = 6	P^1	P^2	P^3	P^4
Tiempo de latencia (min)	2,34 (2,13-2,44)	2,00 (1,68-2,08)	2,07 (1,94-2,36)	1,68 (1,58-1,93)	0,006	0,616	0,003	0,191
Pico máximo (nM)	185,70 (163,70-199,35)	289,20 (229,80-325,20)	243,05 (183,07-332,20)	313,90 (268,05-325,55)	0,002	0,185	0,004	0,608
Tiempo hasta alcanzar el pico máximo (min)	5,23 (4,85- 5,94)	3,84 (3,49-4,68)	4,62 (3,79-5,04)	3,62 (3,27-3,80)	0,001	0,196	0,001	0,329
Potencial endógeno de trombina (nM/min)	1136,00 (1047,50- 1306,00)	1211,00 (1175,00- 1364,00)	1232,50 (1160-1447,25)	1211,00 (1170-1359,00)	0,124			
Velocidad (nM/min)	83,91 (63,23- 106,30)	186,20 (115,90- 255,40)	132,20 (84,83-239,30)	240,20 (186,65-267,05)	0,001	0,124	0,003	0,643
Inh.PET (%)	54,85 (46,76-70,79)	19,20 (12,05-56,75)	52,50 (28,86-62,66)	12,11 (11,94-16,69)	0,013	0,977	0,005	0,154

p^1: Comparación entre controles y pacientes con déficit de PS (Test U Mann Whitney). p^2: Comparación entre controles y pacientes con déficit de PS > 40 % (Test de Kruskall Wallis). p^3: Comparación entre controles y pacientes con déficit de PS < 40 % (Test de Kruskall Wallis). p^4: Comparación entre pacientes con déficit PS > 40 % y pacientes con déficit de PS < 40 % (test de Kruskall Wallis).

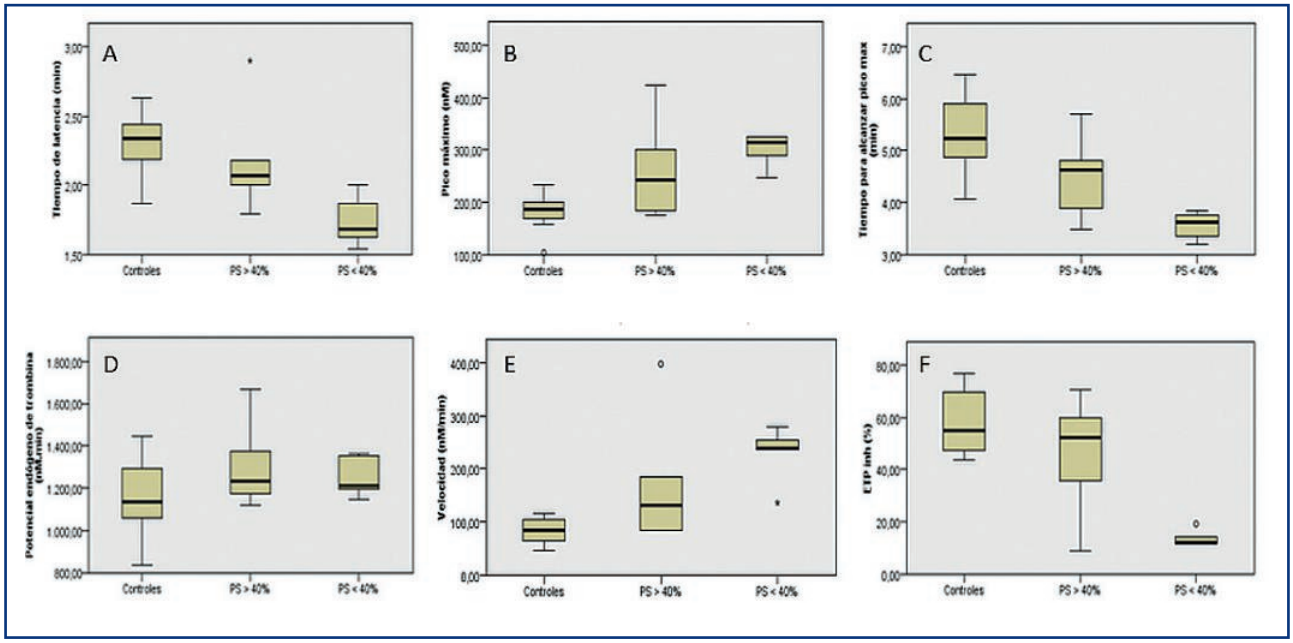


Figura 1. Representación gráfica de las diferencias en parámetros de TGT. A: tiempo de latencia; B: pico máximo; C: tiempo para alcanzar pico máximo; D: potencial endógeno de trombina; E: velocidad; F: inhibición del potencial endógeno de trombina) entre controles y pacientes con déficit de PS.

Conclusiones: Los pacientes con deficiencia de PS < 40 % muestran una activación de la coagulación más acelerada, generando trombina a una mayor velocidad y alcanzando un mayor pico. Esto sugiere un estado de hipercoagulabilidad basal, que no se pone de manifiesto en sujetos que presenta deficiencias leves de PS (PS > 40 %). Los pacientes con deficiencia de PS moderada-severa presentan una menor sensibilidad a la TM; es decir, una resistencia a la PCA *in vitro*. Estos resultados deberán ser confirmados en una cohorte de pacientes mayor.

Conflicto de interés: Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés que declarar.

PO-359 Papel de los marcadores de activación de neutrófilos en la búsqueda de nuevos biomarcadores entre pacientes con diferentes fenotipos de enfermedad tromboembólica venosa

Oto J[1]; Sánchez-López V[2]; Arellano E[3]; Elías T[2]; Jara L[3]; Asencio MI[2]; Otero R[4]; Medina P[2]

[1]Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. [2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC. Universidad de Sevilla. Sevilla. [3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [4]Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Entre los pacientes que sufren una enfermedad tromboembólica venosa (ETV), como embolia pulmonar (EP) y/o trombosis venosa profunda, algunos en su seguimiento pueden ser diagnosticados de una neoplasia no detectada al diagnóstico de la ETV. Se han desarrollado escalas clínicas y actualmente la búsqueda de biomarcadores de neoplasia oculta es objeto de investigación. Tras su activación, los neutrófilos liberan su contenido intracelular en un proceso llamado NETosis, el cual tiene un papel importante no solo en la formación de coágulos, sino en otros procesos biológicos como la inflamación y la metástasis. Se desconoce si existe un perfil diferenciador en situaciones en las que procesos oncológicos y trombóticos estén asociados.

Objetivo: Estudiar marcadores de activación de neutrófilos en pacientes con EP y en pacientes con ETV que fueron diagnosticados de cáncer.

Material y métodos: Estudio caso-control anidado en un estudio de cohortes, definiendo caso como los pacientes con ETV y diagnóstico de cáncer en su seguimiento 3-8 meses tras la ETV (10 pacientes) y como control a los pacientes con EP, sin diagnóstico de cáncer en dos años de seguimiento (12 pacientes). Adicionalmente estudiamos un grupo de voluntarios sanos (12 voluntarios). Cuantificamos marcadores de activación a neutrófilos en plasma mediante ELISA (MPO, calprotectina y nucleosomas) y PicoGreen (DNA libre circulante, cfDNA) y analizamos sus diferencias con el programa GraphPad Prism (v8.0.1).

Resultados: Comparamos cada marcador de activación de neutrófilos en los grupos estudiados mediante un análisis ANOVA. Los pacientes con EP presentaron mayores concentraciones de calprotectina ($p = 0,028$), cfDNA ($p = 0,0067$) y MPO ($p = 0,028$) que los controles. Asimismo, los pacientes con ETV y cáncer presentaron mayores concentraciones de calprotectina ($p < 0,0001$) y cfDNA ($p < 0,0001$) que los controles. Además, observamos una correlación entre los niveles de calprotectina y cfDNA (Spearman $r = 0,812$, $p < 0,001$), entre calprotectina y nucleosomas ($r = 0,538$, $p = 0,003$), calprotectina y MPO ($r = 0,557$, $p < 0,002$) y MPO y cfDNA ($r = 0,508$, $p = 0,005$). No encontramos diferencias entre casos y controles ya que en ambos grupos existe un estado altamente protrombótico.

Conclusión: Los marcadores de activación de neutrófilos marcan el estado protrombótico en los dos grupos, pero no se asocian a mayor posibilidad del fenotipo ETV con diagnóstico de neoplasia oculta. Estos resultados deben ser estudiados en un mayor número de pacientes y con otro diseño que pueda determinar si estos son más bien marcadores diagnósticos que pronósticos del fenotipo ETV-cáncer.

PO-360 Neutralización mediante DOAC-Remove® del efecto de los anticoagulantes orales de acción directa en la determinación de anticoagulante lúpico: experiencia en nuestro centro

Velasco Rodríguez D; Vidal Laso R; López Pérez M; Martín Herrero S; Martínez Alfonzo I; García Raso A; De la Plaza Rodríguez R; López Romero L; Mínguez Mínguez D; Bueno Ruiz MA; Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: A pesar de que es bien conocido que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) interfieren con varias pruebas coagulométricas de coagulación especial (factores de coagulación, estudios de trombofilia) (Kitchen, 2014), es frecuente que se les soliciten estas pruebas pacientes en tratamiento con un ACOD. Varios estudios han investigado la utilidad de un producto de carbón activado llamado DOAC-Remove® (5-Diagnostics, Quadratech, Suiza) para eliminar dichas interferencias (Cox-Morton, 2019; Jourdi, 2019). El objetivo de este trabajo fue describir nuestra experiencia utilizando DOAC-Remove® en muestras con anticoagulante lúpico (AL) positivo de pacientes anticoagulados con un ACOD.

Métodos: Para la realización de este estudio preliminar, unicéntrico, se analizaron muestras de 36 pacientes: 10 individuos negativos para AL, 10 pacientes AL positivo no anticoagulados, y 16 pacientes AL positivos anticoagulados con un ACOD (5 con dabigatran, 4 con rivaroxaban, 4 con apixaban y 3 con edoxaban). La presencia de AL se demostró siguiendo las guías de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), mediante los test del veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) y *Silica clotting time* (SCT) realizados en el analizador ACL TOP (Instrumentation Laboratory, MA, EEUU). Se consideró un test de AL positivo en caso de ratio normalizada dRVVT > 1,2 y/o ratio normalizada SCT > 1,3. Todas las muestras fueron tratadas con DOAC-Remove® siguiendo las instrucciones del fabricante: 1) se añade una píldora de DOAC-Remove® a una muestra de 1 mL de plasma citratado, se mezcla bien con vórtex y se deja reposar durante 15 minutos; 2) se centrifuga 2 minutos a 2000G; 3) se extrae el plasma sobrenadante, que está ya libre de ACOD y puede ser testado. La eliminación del ACOD se confirmó mediante actividad anti-Xa (para apixaban, rivaroxaban o edoxaban) o tiempo de trombina (para dabigatran), niveles de ACOD según su calibrador específico (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) y su efecto tanto en tiempo de protrombina como tiempo de tromboplastina parcial activada. Todas estas pruebas se realizaron en el analizador ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, MA, EEUU).

Resultados: Tras añadir DOAC-Remove® a muestras con AL positive de pacientes con ACOD, en 11 de los 16 (68,75 %) se negativizó el AL. Se observaron interferencias en TP y TTPa en 13 pacientes con ACOD, 10 (76,92 %) de los cuales se negativizaron tras añadir DOAC-Remove®. Se observaron 5 (31,25 %) verdaderos AL positivos. No se observó ningún efecto de DOAC-Remove® en los parámetros analizados, tanto en pacientes AL positivo no anticoagulados como en pacientes AL negativos (Tabla I).

Conclusiones: En nuestra experiencia, se pueden neutralizar las falsas positividades de AL en pacientes anticoagulados con un ACOD si se pre-tratan sus muestras de plasma citratado con DOAC-Remove®. Esta estrategia tiene el potencial de ahorrar costes, ya que se pueden evitar tanto la repetición innecesaria de pruebas como las consecuencias de una mala interpretación de pruebas de laboratorio.

PO-361 Correlación entre el índice de Rosner con el diagnóstico etiológico de la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en pacientes asintomáticos prequirúrgicos

Díaz Jordán B; Yépez Espinales V; López de la Osa García G; Endrino Viveros P; Corredor García Y; Jiménez Laguna E; Gómez Romero de Ávila R

Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real

Introducción: El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en pacientes asintomáticos prequirúrgicos es una causa habitual de consulta hematológica, produciendo además un notable aumento de la lista de espera para intervencionismo. El índice de Rosner, obtenido a través del test de mezclas, es un parámetro orientativo dentro del estudio etiológico en estos pacientes. El objetivo del presente trabajo es valorar la correlación entre el porcentaje obtenido en el cálculo del Índice de Rosner con el estudio etiológico (déficit de factores de coagulación y determinación de inhibidores inespecíficos) en pacientes asintomáticos con alargamiento del TTPa pendientes de intervencionismo.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico y unicéntrico que analizó desde febrero-2017 hasta febrero-2020 un total de 151 pacientes derivados desde Anestesiología a nuestras consultas por TTPa prolongado, hecho que se confirmó con una segunda determinación en 74 pacientes. En ellos se realizó test de mezclas (ratio 1:1 con lectura a las 2 horas) y posterior aplicación del índice de Rosner para estratificar grupos (< 12 % corrección completa sugestiva a déficit factorial, 12-15 % indeterminados y > 15 % no corrección sugestiva de inhibidor). Además, se cuantificaron por técnica coagulativa los factores de vía intrínseca (FVIII, FIX, FXI, FXII), factor von Willebrand (FvW:Ag-FvW:Co) e inhibidores inespecíficos diagnósticos de síndrome antifosfolipídico (anticoagulante lúpico por tiempo de veneno de víbora de Rusell diluido y silica clotting time según las indicaciones de ISTH, anticuerpos anticardiolipinas IgM-IgG y antiB2-GPI IgM-IgG), y se correlacionaron los resultados a través de chi cuadrado y regresión logística.

Tabla I. Comparación de los test de coagulación básicos, anticoagulante lúpico, tiempo de trombina, anti-Xa y niveles de ACOD pre-DOAC y pos-DOAC Remove™

	Pacientes con AL positivo anticoagulados con un ACOD (n = 16)											
	Dabigatran (n = 5)			Rivaroxaban (n = 4)			Apixaban (n =4)			Endoxaban (n =3)		
	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p
TP (s)	14,04 ± 1,55	11 ± 0,47	±	19,67 ± 5,61	10,85 ± 1,11	< 0,05	16,47 ± 2,27	11,37 ± 1,31	< 0,05	12,43 ± 2,22	12 ± 2,35	NS
TTPa (s)	55,9 ± 3,99	35,34 ± 3,34	< 0,05	37,40 ± 6,14	32,50 ± 0,97	< 0,05	39,93 ± 4,71	34,25 ± 6,80	< 0,05	34,43 ± 3,99	31,53 ± 2,14	NS
Ratio dRVVT	1,43 ± 0,24	1,08 ± 0,36	< 0,05	1,91 ± 0,43	1,06 ± 0,0,9	< 0,05	1,41 ± 1,04	1,23 ± 0,93	NS	1,29 ± 0,10	1,18 ± 0,04	NS
Ratio SCT	1,14 ± 0,48	1,11 ± 0,36	NS	0,95 ± 0,13	1,06 ± 0,14	NS	1,48 ± 0,58	1,44 ± 0,63	NS	1,14 ± 0,16	1,09 ± 0,10	NS
Anti-Xa (UI/mL) TT (s)	195,83 ± 85,92	19,1 ± 3,11	< 0,05	1,77 ± 1,01	0,04 ± 0,02	< 0,05	2,57 ± 1,74	0,09 ± 0,08	< 0,05	0,10 ± 0,09	0,01 ± 0,01	NS
Niveles plasmáticos de ACOD (ng/mL)	173,3 ± 107,1	2,23 ± 0,25	< 0,05	377,32 ± 313,7	16,95 ± 10,55	< 0,05	385,42 ± 275, 7	13,10 ± 9, 55	< 0,05			
	Pacientes con AL positivo no anticoagulados (n = 10)			Pacientes con AL negativo no anticoagulados (n = 10)								
	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p	Pre-DOAC Remove™	Pos-DOAC Remove™	p						
Ratio dRVVT	1,35 ± 0,31	1,37 ± 0,36	NS	0,87 ± 0,09	0,90 ± 0,09	NS						
Ratio SCT	2,33 ± 0,63	2,35 ± 0,71	NS	0,98 ± 0,08	1,01 ± 0,06	NS						

Los resultados se expresan mediante la media ± desviación estándar.
ACOD: acticoagulante oral de acción directa; AL: anticoagulante lúpico; dRVVT: diluted Rusell viper venom time; SCT: silica clotting time;TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina; UI: unidades internacionales; Xa: factor X activado.

Resultados: La mediana de edad de la muestra fue 60 años (intervalo 4-91 años), con leve predominio de sexo femenino (52,7 %). El 54,1 % presentaba, al menos, un factor de riesgo cardiovascular y el 16,2 % tenía antecedente oncológico. El 16,2 % de la muestra no presentó alteraciones ni en la cuantificación de factores ni determinación de inhibidores. Al 25,7 % de la muestra se le diagnosticó un déficit de factor, siendo el más frecuente el déficit de factor XII (52,6 %), sin encontrarse relación estadísticamente significativa con alguno de los grupos de categorización del índice de Rosner (p = 0,171). Al 58,1 % de la muestra se le diagnosticó presencia de inhibidor inespecífico, siendo el más frecuente el anticoagulante lúpico (44,2 %), evidenciándose relación estadísticamente significativa entre el índice de Rosner y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgM (p = 0,022) e IgG (p = 0,007). Al realizar el modelo de regresión logística, se evidencia relación estadísticamente significativa entre un índice de Rosner > 15 % (orientativo a presencia de inhibidor) con la presencia al unísono de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas IgM-IgG (p = 0,003, OR = 4,33, IC95 %: 1,43-13,08).

Conclusión: El índice de Rosner es un parámetro orientativo útil y sencillo de realizar dentro del estudio de la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, con correlación estadísticamente significativa en pacientes con presencia de inhibidores inespecíficos (asociación entre anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas IgM-IgG).

PO-362 Automatización del test de generación de trombina: valores normales para BleedScreen®

Tirado García I[1]; Vilalta Seto N[1]; Romero Román L[1]; Corrales Insa I[2]; Vallvé Fornielles C[1]; Gigh Saladich I[3]; Souto Andrés JC[1]; Mateo Arranz J[1]

[1]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei d'Hematologia. [2]Banc de Sang i Teixits. [3]Servei d'Epidemiologia Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: El ensayo de generación de trombina (GT) es una prueba global que evalúa la formación de trombina durante el proceso completo de coagulación, incluyendo fases de iniciación, expansión e inhibición. El sistema automatizado ST-Genesia® (STG, Diagnostica Stago, España) proporciona una normalización de parámetros de GT frente a un plasma de referencia con el objetivo de reducir la variabilidad de la técnica. Objetivo. Evaluar el test de generación de trombina mediante el STG-BleedScreen en población sana.

Métodos: Población: 44 individuos de población sana, 19 mujeres y 25 hombres entre 22 y 85 años de edad. Se realizó el test STG-BleedScreen® con el sistema ST-Genesia®. Se analizaron los parámetros en unidades absolutas y normalizadas: tiempo de latencia (min), pico máximo (nM), tiempo hasta el pico (TTP, min), potencial endógeno de trombina (ETP, nM*min), índice de velocidad (Vel nM/min) y tiempo al mínimo (min). Análisis estadístico. Se analizaron en el grupo total y por grupos por sexo y por grupos de edad (< 50 y = 50 años): media (ẋ), desviación estándar (DS), mediana, intercuartiles (25-75 %) y coeficiente de variación (CV).

Resultados: La tabla I muestra todos los parámetros normalizados. Aunque las variables no muestran una distribución normal los valores de la media eran similares a los valores de la mediana. Las variables normalizadas mostraron una variabilidad inferior respecto a los valores absolutos. Para las mujeres con una edad < 50, se observó valores superiores para pico máximo y ETP (Fig. 1).

Conclusiones: El sistema automatizado para el test STG-BleedScreen® con el sistema ST Genesia® permite obtener valores normalizados. Para establecer los valores normales se tendría que tener en cuenta subgrupos de edad y sexo.

Beca: FIS PI18/01492.

Tabla I. Valores de media ± DS. Para las variables de pico máximo y ETP se muestran también mediana y el rango intercuartil (percentiles 25 y 75)

Parámetros normalizados	Tiempo de latencia	Pico máximo	TTP	ETP	Vel	Tiempo al mínimo
Hombres (25)	1,4 ± 0,3	88,4 ± 31,1 83,1 (66-107)	1,4 ± 0,2	97,2 ± 22,9 97 (83-116)	69,7 ± 32,7	1,15 ± 0,1
Hombres < 50 (7)	1,2 ± 0,2	113,2 ± 39,2 100,4 (76-147)	1,2 ± 0,1	115,4 ± 22,4 118 (89-133)	91,7 ± 44,9	1,1 ± 0,1
Hombres ≥ 50 (18)	1,5 ± 0,3	78,7 ± 21,8 79,1 (57-92)	1,4 ± 0,2	90,1 ± 19,4 90,5 (72-100)	61,1 ± 22,8	1,2 ± 0,1
Mujeres (19)	1,3 ± 0,3	122 ± 46,4 116,6 (82-164)	1,2 ± 0,2	120,7 ± 31,7 113,2 (94-138)	116,7 ± 68,1	1,1 ± 0,1
Mujeres < 50 (8)	1,01 ± 0,1	147,7 ± 54,2 143,3 (103-204)	1,02 ± 0,1	140,5 ± 37,8 141,9 (108-179)	154,3 ± 79,6	1,01 ± 0,1
Mujeres ≥ 50 (11)	1,4 ± 0,3	103,4 ± 30,3 94,24 (82-123)	1,33 ± 0,2	106,2 ± 16,3 103,5 (89-115)	89,4 ± 44,2	1,1 ± 0,1

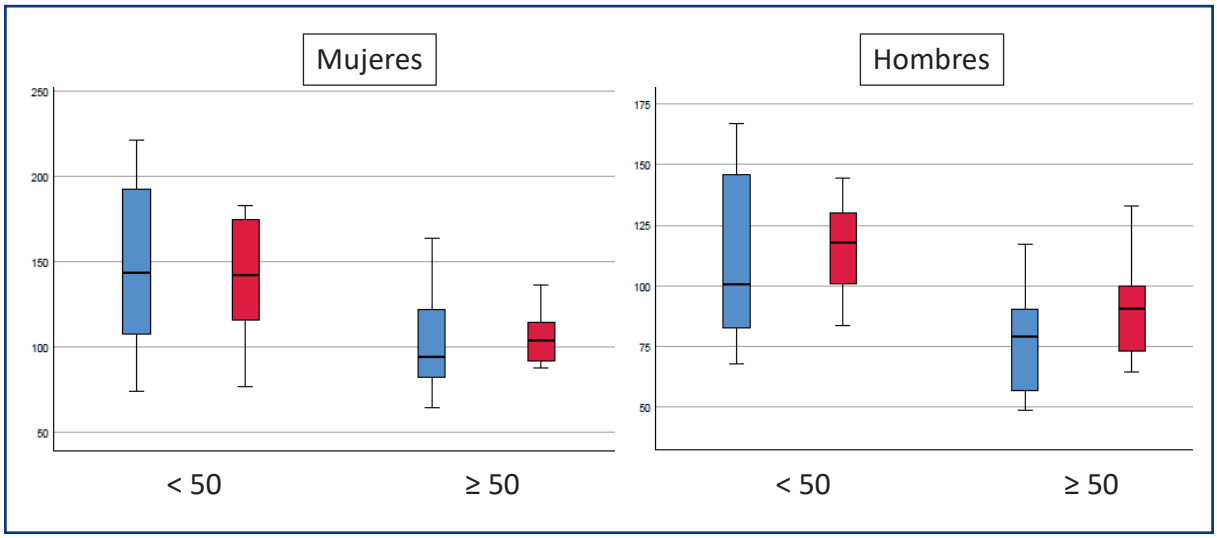


Figura 1. Se muestra pico máximo (azul) y ETP (rojo) por sexo y por grupo de edad.

PO-363 Correlación entre los niveles plasmáticos de edoxaban y la actividad aXa en vida real. Resultados del estudio MACACOD

Arús Avilés M; Jiménez Peinado B; Martínez Pérez V; Acosta Isaac FR; Carrasco Expósito M; Millón Caño J; Mateo Arranz J; Souto Andrés JC

Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) están desplazando a los fármacos anti vitamina K en la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con fibrilación auricular. Para los fármacos con efecto anti-Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban), actualmente se utiliza la actividad anti-factor Xa (a-FXa) como instrumento para cuantificar su efecto anticoagulante en plasma. En estudios previos con el fármaco edoxaban, su actividad a-FXa ha correlacionado intensamente con las mediciones de concentración. No obstante, la relación entre ambas variables no ha sido apenas estudiada en pacientes en vida real.

Objetivo: Nuestro objetivo es estudiar en pacientes en la práctica clínica diaria (vida real) la relación entre las mediciones de actividad a-FXa y las de concentración plasmática de edoxaban en el pico y el valle. Además exploraremos el efecto de otras covariables clínicas relevantes. El estudio se engloba dentro del proyecto MACACOD (Modelo de Aplicación Clínica de ACOD).

Métodos: Hemos analizado la actividad anti-FXa y la concentración de edoxaban en 102 pacientes, en los momentos previos a la toma del fármaco (nivel valle) y a las 2 horas después de la toma (nivel pico). Los pacientes recibieron las dosis de edoxaban de 60 o 30 mg/24 h según la ficha técnica del producto. Se ha determinado la actividad anti-FXa (UI/mL) (HemosIL, Liquid Anti-Xa, Werfen) y la concentración de edoxaban (ng/mL) (HemosIl, Liquid Anti-Xa usado en conjunción con el calibrador para edoxaban). Hemos efectuado un análisis de correlación de Pearson entre estas mediciones y un estudio del efecto de otras covariables relevantes (edad, sexo, IMC y filtrado glomerular. Los datos se presentan como la media de los valores con los valores mínimo y máximo. Se ha considerado un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Los niveles valle de anti-FXa presentan una media de 0,084 UI/mL (mínimo 0.00 UI/mL; máximo 0,48 UI/mL) y los niveles pico una media de 1,316 UI/mL (min 0,1 UI/mL; max 2,59 UI/mL). En cuanto a la concentración de edoxaban, en niveles valle observamos una media de 33,35 ng/mL (Min 7,2 ng/mL; Max 108,3), y en los niveles pico de 255,2 (Min 93,2; 7,2 ng/mL; Max 461,4 ng/mL). La concentración de edoxaban y la actividad anti-Xa presentan una correlación significativa ($r = 0,66$, $p < 0,001$) en el valle y también en el momento pico ($r = 0,81$, $p < 0,001$). No hemos detectado correlación entre los parámetros de función o concentración y las covariables sexo, edad o IMC. El filtrado glomerular tiene una correlación de 0,3 con los niveles pico de anti-Xa ($p = 0,002$)

Conclusiones: Las correlaciones obtenidas entre actividad anti-FXa y concentración de edoxaban, en una muestra de pacientes en vida real, son menores que las reportadas en la literatura para sujetos sanos o en ensayos clínicos controlados. En el momento valle, la correlación es bastante modesta ($r = 0,66$). Esto puede explicarse por una falta de sensibilidad de la actividad anti-FXa en niveles muy bajos de concentración de fármaco. Nuestros datos indican que si se sigue la ficha técnica de edoxaban y se aplican las dosis recomendadas según peso y función renal, ni el IMC, ni el sexo, ni la edad y apenas la función renal modifican el efecto o la concentración de edoxaban. Es necesario aumentar el tamaño de la muestra para obtener mayor precisión en estas estimaciones.

Agradecimientos: a DAIICHI-SANKYO España por su apoyo al proyecto MACACOD.

Plaquetas/biología vascular

PO-364 Manejo de trasplante cardiaco en paciente con trombocitopenia inducida por heparina

Rodríguez Rodríguez M; Castro Quismondo N; Zafra Torres D; Martínez-López J
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno inmunomediado en el que se generan anticuerpos anti factor plaquetario-4 (FP4)-heparina, los cuales provocan trombocitopenia y simultáneamente generan, paradójicamente, un estado protrombótico. La incidencia de TIH es aproximadamente de 1 por 5000 pacientes hospitalizados, llegando a ser del 1-3 % en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. Dado que el tratamiento de la TIH implica suspender el contacto con cualquier tipo de heparina, tanto de bajo peso molecular (HBPM) como no fraccionada (HNF), la realización de procedimientos y cirugías que precisen de anticoagulación intraoperatoria o *bypass* cardiopulmonar, como cateterismos y cirugías cardiacas, suponen un desafío.

En pacientes diagnosticados de TIH y candidatos a cirugía cardiaca es importante monitorizar la evolución de los anticuerpos anti-FP4-heparina; si negativizan será seguro el uso intraoperatorio de HNF, si se mantienen positivos estará contraindicado, ya que el riesgo de recurrencia será elevado. En estos casos un fármaco alternativo es la bivalirrudina.

Caso clínico: Describimos el caso de una paciente con antecedente de TIH y positividad de anticuerpos anti-FP4-heparina a la que se realiza un trasplante cardiaco. Paciente de 62 años con antecedente de miocardiopatía hipertrófica con disfunción sistólica severa, portadora de desfibrilador automático implantable. Incluida en lista de trasplante cardiaco por insuficiencia cardiaca avanzada en enero de 2019. En febrero de 2019 desarrolla trombocitopenia tras contacto con HBPM a dosis profilácticas, con *score*-4T de 4 puntos (riesgo intermedio), siendo finalmente diagnosticada de TIH, asociando además una trombosis yugular asociada a catéter. Tras 7 días sin contacto con HBPM la cifra de plaquetas volvió a la normalidad y la paciente fue dada de alta anticoagulada con acenocumarol durante 3 meses.

Los anticuerpos anti-FP4-Heparina fueron determinados mensualmente tras el alta y resultaron positivos durante todo el periodo de seguimiento.

El trasplante cardiaco tuvo lugar en diciembre de 2019. Dado que los anticuerpos anti-FP4-Heparina permanecían positivos, el uso de HNF como anticoagulante intraoperatorio estaba contraindicado. Como fármaco alternativo se utilizó bivalirudina a las siguientes dosis: bolo inicial de 1 mg/kg, posteriormente perfusión de 2,5 mg/kg/h, realizando controles mediante tiempo de coagulación activado (TCA) intra-quirófano. Durante la intervención quirúrgica fueron transfundidos 8 concentrados de hematíes, 2 concentrados de plaquetas y 2000 UI de complejo protrombínico. En el posoperatorio la paciente no presentó incidencias hemorrágicas ni tromboembólicas, evolucionando favorablemente.

Discusión: En pacientes candidatos a procedimientos y cirugías cardiacas que desarrollen trombocitopenia es importante sospechar y descartar una TIH, siempre atendiendo al *score*-4T, ya que el diagnóstico afectaría al manejo posterior en cuanto al uso de fármacos anticoagulantes. En caso de diagnóstico de TIH, la monitorización de los anticuerpos durante el seguimiento es esencial para planificar una cirugía cardiaca que precise anticoagulación.

En pacientes con antecedente de TIH y anticuerpos anti-FP4-heparina positivos que precisen de anticoagulación intraoperatoria la bivalirudina supone una alternativa segura y de fácil manejo en quirófano.

PO-365 Efectos de la activación del receptor de productos finales de la glicación avanzada (RAGE) en la funcionalidad plaquetaria

Recabarren-Leiva D; Wehinger Wehinger S; Fuentes Quinteros E; Palomo González I; Alarcón Lozano M
Centro de Investigación en Trombosis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Talca. Talca. Chile

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. En una gran mayoría de las ECV, su fisiopatología implica alteraciones en la actividad plaquetaria. Las plaquetas pueden ser activadas por agonistas como HGMB1, AGE y beta amiloide. Todos estos agonistas activan diferentes tipos de células por unión a RAGE. Recientemente se ha descrito la presencia de RAGE en plaquetas y su capacidad de potenciar la progresión de la aterotrombosis. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar los principales efectos de la activación de RAGE en las plaquetas, lo que hasta ahora es desconocido.

Métodos: Se recolectaron plaquetas humanas de voluntarios sin consumo de drogas antiplaquetarias durante los últimos 10 días. Se analizó la presencia de RAGE en plaquetas en condiciones de reposo y estimuladas con TRAP-6 en 2 grupos etarios: adultos jóvenes (AJ: 18-35 años) y adultos mayores (AM: sobre 65 años) mediante citometría de flujo. Se evaluó in vitro la función plaquetaria asociada a la estimulación de RAGE mediante lumiagregometría y exposición de P-selectina (marcador de activación plaquetaria) por citometría de flujo. Finalmente, se determinó *in silico* la interacción del agonista AGE e inhibidor FPS-ZM1 con RAGE. El análisis estadístico realizado fue el test T en Prism 6.0c.

Resultados: Se encontró que en reposo las plaquetas de AM expresó 2,3 veces más RAGE que AJ (intensidad media de fluorescencia [IMF]: 5001 *vs.* 2236, respectivamente, test-T $p < 0,01$) y este efecto se potencia aún más cuando las plaquetas se activan con TRAP-6, alcanzando 2,9 veces más expresión en AM que AJ (IMF: 12 887 ± 1382 *vs.* 4390 ± 1087, respectivamente, $p < 0,01$).En cuanto a los efectos en la funcionalidad plaquetaria,

se observó que la activación de RAGE con AGE-BSA aumentó significativamente la agregación plaquetaria (58,50 ± 7,8 %) y la exposición de P-selectina (IMF: 3402 ± 844,1) *versus* el control. Estos efectos disminuyeron en presencia del inhibidor específico de RAGE (FPS-ZM1), confirmando que RAGE es importante para la función y activación plaquetaria. Finalmente, se predijo que la región estimulada por AGE-BSA se encuentra en la región V de RAGE y también 13 aminoácidos son críticos para su unión.

Conclusiones: En conclusión, la expresión de RAGE en plaquetas humanas es diferente según grupo etario y condición. Se confirmó que la activación de RAGE afecta la funcionalidad plaquetaria. Finalmente, se predijo la región crítica para su estimulación. Esta información es crucial para en el futuro proponer posibles tratamientos para las ECV.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

PO-366 Identificación de la primera variante molecular que afecta al dominio transmembrana del receptor de colágeno GPVI en un paciente con disfunción plaquetaria y sangrado moderado

Palma Barqueros V[1]; Rodríguez-Moreno F[1]; Bohdan N[1]; Revilla N[1]; Padilla J[1]; Rodríguez-Alén A[2]; González-Porras JR[3]; Vicente V[4]; Bastida JM[1]; Rivera J[3]

[1]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CB15/00055-CIBERER. Murcia. [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. [3]IBSAL. IBMCC. Universidad de Salamanca. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. [4]Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Introducción: El receptor plaquetario GPVI es, junto con la integrina a2ß1, esencial en la adhesión y activación de las plaquetas al/por colágeno subendotelial. Su interacción con otros ligandos también contribuye en el crecimiento y estabilización del trombo. GPVI pertenece al subgrupo de inmunorreceptores con dominios ITAM *(immunoreceptor tyrosine-based activation motif),* en cuya cascada de señalización destacan la tirosina quinasa Syk y la fosfolipasa C gamma-2 (PLCγ2). La deficiencia congénita de GPVI es una enfermedad rara asociada a sangrado moderado. Hasta la fecha se han descrito 5 familias y solo 3 de ellas con diagnóstico molecular.

Objetivo: Caracterización fenotípica y molecular de una paciente con clínica hemorrágica y sospecha de trombopatía hereditaria.

Métodos: Paciente mujer de 59 años reclutada en el proyecto multicéntrico español "Caracterización Funcional y Molecular de Pacientes con Trastornos Plaquetarios Congénitos". La clínica hemorrágica se evaluó con el ISTH-BAT. Se realizó un estudio básico con hemograma, coagulación y factor von Willebrand. El fenotipo plaquetario se estudió mediante expresión de glicoproteínas (GP) por citometría de flujo (CF, kit Biocytex); activación plaquetaria por agonistas por CF [unión de fibrinógeno (Fg) y secreción de CD62 y CD63]; agregación plaquetaria (LTA); cuantificación de GPVI por *western blot* (WB) y de mRNA de GP6 mediante RT-qPCR; valoración de señalización intraplaquetaria de GPVI (fosforilación de Syk y PLCγ2 en plaquetas estimuladas con CRP *(collagen-related-peptide);* y cinética de *spreading* de plaquetas mediante inmunofluorescencia en matriz de colágeno, Fg y poli-l-lisina.

Resultados: El *score* de sangrado fue de 8. El estudio básico fue normal. El análisis molecular (HTS-panel de genes) identificó una deleción nueva en heterocigosis c.708_711delCGAA (p.Asn236Lysfs*105) en el gen GP6, confirmada por Sanger también en los familiares afectos. Las pacientes mostraron una reducción del 50 % en la expresión GPVI medida por CF y por WB. El defecto proteico no es debido a transcripción anómala de GP6, pues encontramos niveles similares de ARNm deGP6 en la paciente. También, observamos en la propositus una reducción moderada en la expresión de FcRγ-chain, la proteína que se asocia con GPVI para formar un receptor funcional. La deficiencia de GPVI-γ-chain, se reflejó en una LTA, unión de Fg y secreción de CD62 y CD63 marcadamente reducida en respuesta a CRP, y prácticamente normal con otros agonistas ensayados (ADP, PAR1, PAR4, PMA y análogo de TxA2). Además, las plaquetas de la paciente mostraron, *vs.* el control, una alteración en la señalización de GPVI con menor fosforilación de Syk y PLCγ2, y una menor capacidad de *spreading* en las distintas matrices.

Conclusiones: Identificamos la primera variante genética natural de GP6, que altera su secuencia de lectura normal y genera una GPVI truncada a mitad del dominio transmembrana y carente del dominio intracelular. La presencia de esta variante en heterocigosis ocasiona un defecto cuantitativo (50 %) y funcional provocando un sangrado moderado en la familia. Este estudio amplia el espectro genético de la deficiencia congénita de GPVI, y puede ayudar a entender mejor la relación estructura-función de GPVI, así como su la asociación de GPVI con la FcRγ-chain.

ISCIII-Feder PI17/01311 & PI17/01966, FMMAP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, F.Séneca 19873/ GERM/15, GT-Patología Hemorrágica-SETH.

PO-367 Papel de la activación del sistema complemento en la fisiopatología de la preeclampsia grave y síndrome Hellp

Palomo M[1]; Crispi F[2]; Blasco M[3]; Paules C[2]; Crovetto F[2]; Molina P[4]; Torramade-Moix S[4]; Carreras E[1]; Escolar G[4]; Campistol JM[3]; Gratacos E[2]; Díaz-Ricart M4

[1]Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona. [2]Grupo de Investigación en Medicina Fetal y Perinatal. Servicio de Medicina Materno Fetal. IDIBAPS. Corporació Sanitària Clínic (Hospital Clínic de Barcelona y Hospital Sant Joan de Deu). ICGON, IDIBAPS, UB y Centro de Investigación Biomédica de Enfermedades Raras (CIBER-ER). Barcelona. [3]Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. [4]Departamento de Hematopatología. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Diagnóstico Biométrico (CDB). Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona

Introducción: La preeclampsia grave y síndrome HELLP (PE/HELLP) son microangiopatías trombóticas raras asociadas a insuficiencia placentaria y afectan al 0,3 % de los embarazos representando una de las principales causas de morbimortalidad materno-fetal. Su fisiopatología es compleja y no tienen tratamiento etiológico conocido. Evidencias recientes sugieren la participación del sistema del complemento como actor central en la generación del daño endotelial, lo cual ofrecería una potencial diana terapéutica en los casos de mayor gravedad. El objetivo del presente estudio es analizar el potencial papel fisiopatológico de la activación de la vía terminal del sistema del complemento en embarazadas con PE/HELLP y sus neonatos, y la posible disfunción endotelial asociada.

Métodos: Se recogieron muestras de plasma y suero de 15 pacientes con PE/HELLP y 5 controles pareadas por edad gestacional, y sus respectivos neonatos. Para la cuantificación de la actividad del sistema del complemento, células endoteliales microvasculares (HMEC-1) fueron expuestas al plasma de las pacientes, y los depósitos de C5b9 se cuantificaron mediante inmunofluorescencia, expresando los resultados como aumento de veces frente un control sano. Cambios en los niveles de expresión del receptor de adhesión ICAM-1, de la proteína factor de von Willebrand (FvW) y eNOS fueron analizados en células expuestas al suero de pacientes con PE/HELLP.

Resultados: Las pacientes con PE/HELLP mostraron una marcada activación del complemento en la fase aguda (2,8 ± 0,3, n = 15) comparada con las gestantes controles (1,3 ± 0,2, n = 5) ($p < 0,05$). Asimismo, el análisis de la funcionalidad del complemento en las muestras plasmáticas de los neonatos de pacientes con PE/HELLP demostró que esta vía tiene una activación prácticamente nula (0,2 ± 0,1, n = 7), mientras que a los neonatos controles que muestran valores controles (1 ± 0,3, n = 5) ($p < 0,05$). El análisis de los marcadores de disfunción endotelial reveló que la expresión de ICAM-1 y FvW se incrementa en células endoteliales expuestas al suero de pacientes con PE/HELLP respecto a las gestantes controles (1,5 ± 0,1, n = 5, $p < 0,05$), mientras que no se observaron cambios en la expresión de eNOS.

Conclusiones: El sistema del complemento y la disfunción endotelial están implicados en la patogénesis de PE/HELLP. Esta sobreactivación del complemento podría implicar nuevas oportunidades para el tratamiento de PE/HELLP con fármacos que actúan específicamente sobre esta vía.

PO-368 Tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) en un paciente con insuficiencia renal grave en hemodiálisis

Carballeira Seoane L; Facal Malvar A; Guede Rodríguez A; Ferreiro Argüelles M; Santos Díaz P; Feijoo Valencia E; Oubiña Hermida P; Trastoy López Ariana; Dios Loureiro A; Amador Barciela ML

Hospital Provincial de Pontevedra. Pontevedra

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina tipo II es una trombocitopenia periférica causada por anticuerpos contra complejos PF4-heparina generalmente de tipo IgG. Su incidencia es de un 3 % para la HNF y < 1 % para las HBPM. Aproximadamente el 50 % de los casos presentan trombosis arteriales o venosas graves por lo que es muy importante la sospecha diagnóstica y tratamiento precoz. Su diagnóstico se basa en la probabilidad pre test del *score* 4T y la posterior documentación de la presencia de aC anti PF4/heparina en las pruebas de laboratorio.

Métodos: Se presenta el caso clínico de una mujer de 76 años con ERC que ingresa en Nefrología para inicio de tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis lo que conlleva una exposición a heparina sódica. A los quince días se objetiva un TEP y trombosis de la vena ilíaca común, externa y femoral. Este mismo día se evidencia trombopenia (plaquetas: 75 000/mm^3) que progresa hasta un nadir de 39 000 en el día + 22.

Resultados: Con la sospecha clínica de HIT, se calcula el *score* 4T obteniendo un valor de 6 puntos (riesgo alto). Se realiza la prueba diagnóstica (STic® Expert HIT) que detecta la presencia de aC anti PF4/heparina, con un resultado positivo. En este momento se inicia fondaprinux ajustado a función renal (1,5 mg/24 h) y se monitorizan los niveles del mismo con anti-Xa (para niveles en torno a 1-2 UI/mL). Posteriormente se recibe el resultado confirmatorio del test de ELISA del laboratorio externo con un resultado de 4,70 U/L (VR hasta 1U/mL). Diez días después de haber iniciado fondaparinux 1,5/24h y con recuperación de la cifra de plaquetas hasta 75 000/mm^3, se incrementa a fondaparinux 1,5/2,5 mg alternados c/24 h. Se CI el uso de HBPM o HNF (tanto en diálisis, catéteres, vías periféricas, etc.) así como el inicio de AVK. Seis meses después, la paciente continúa tratamiento con fondaparinux, con recuperación de plaquetas hasta 135 000/mm^3 y buena evolución clínica (pendiente de eco doppler de reevaluación).

Discusión y conclusiones: En el momento inicial, ante la sospecha de HIT, se decide iniciar tratamiento con fondaparinux ajustado a la función renal de nuestro paciente. Entre las opciones de tratamiento aprobadas para HIT, argatrobán, lepirudina y danaparanoide no están disponibles en nuestro Hospital (argatroban y danaparanoide no están disponibles en ningún centro de España mientras que lepirudina sí). Otra opción que se plantea es el uso de Bivalirudina (sin indicación en ficha técnica para HIT pero en ocasiones utilizada para HIT) pero no disponíamos de ella en nuestro Hospital. Existía la posibilidad de solicitarla a otro Centro, pero se desestima por dificultad para administrar la dosis mínima que correspondería (15 mg/Kg/h en la HIT que en pacientes en hemodiálisis se reduce al 90 %, lo que implicaría 0,8 mg/hora en perfusión continua). Se plantea el uso de apixaban, pero dado el ClCr de 4 mL/min, se desestima. Por todo lo anterior se decide iniciar fondaparinux ajustado a función renal y monitorización de los niveles del mismo con anti-Xa, obteniendo resultados favorables con recuperación de la cifra de plaquetas y buena evolución clínica.

Conflicto de intereses: se declara que no ha habido conflicto de intereses en la descripción de este caso.

PO-369 Desregulación inmunológica en pacientes con trombocitopenia inmune que no responden a la terapia

Álvarez Román MT[1]; Monzón Manzano E[1]; Justo Sanz R[1]; Martín Salces M[1]; Rivas Pollmar MI[1]; Fernández Bello I[1]; Valor L[2];

Hernández D[2]; Acuña P[1]; García Barcenilla S[1]; García Arias-Salgado E[1]; González Zorrilla E[1]; Cebanu T[1]; Jiménez Yuste V[1]; Butta Nora V[1]

[1]Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid. [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IiSGM. Madrid

Introducción: Los mecanismos multifactoriales que conducen a un recuento disminuido de plaquetas en la trombocitopenia inmune (PTI) podrían condicionar la capacidad de los pacientes con PTI para responder a los tratamientos.

Objetivo: Nuestro objetivo fue detectar los rasgos singulares de los pacientes con PTI que no responden a ningún tratamiento examinando las características de sus plaquetas y la distribución de las células del sistema inmune.

Métodos: Se incluyeron pacientes con PTI primaria crónica sin tratamiento (PTI-ST, n = 28) durante al menos 6 meses; pacientes que no respondieron a los tratamientos de primera y segunda línea (PTI-NR, n = 12) y controles sanos (n = 100). La capacidad de activación de las plaquetas, su apoptosis, la exposición en superficie de galactosa (unión de RCA) y de N-acetilglucosamina (unión de WGA) y la distribución de las células de la serie blanca se evaluaron por citometría de flujo.

Resultados: Las plaquetas de pacientes con PTI-NR expusieron una cantidad reducida de residuos de ácido siálico y cuanto menos ácido siálico exponían, mayor era la apoptosis de las plaquetas. Los pacientes PTI-NR tenían una fracción aumentada de linfocitos B (L) *naïve* y una de LTreg reducida (Tabla 1). Observamos una correlación directa entre la presencia de ácido siálico y el número de LTreg (LTreg *vs.* unión de RCA: Spearman r = -0,390, p < 0,001) También presentaron una fracción aumentada de monocitos clásicos y un subconjunto de monocitos no clásicos disminuido (Fig. 1 y Tabla I).

Conclusiones: En conclusión, nuestros resultados indican una desregulación del sistema inmune de PTI-NR. La correlación inversa entre la pérdida de ácido siálico y el recuento de LTreg sugiere una posible relación entre la composición de los residuos glicosílicos de la superficie de las plaquetas y la respuesta inmune, lo que plantea la posibilidad de que los azúcares terminales de participen en la etiopatogenia de la PTI.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de interés para declarar. Este trabajo está financiado por FIS-FONDOS FEDER PI19/00772.

Tabla I. Linfocitos en los distintos grupos expresados como mediana (25 % percentil-75 % percentil). Se realizaron los test Kruskal Wallis y Dunn's para comparaciones múltiples

	Control	PTI-ST	PTI-NR
Linfocitos (%)	83,6 (77,3-86,0)	81,7 (74,2-85,9)	79,0 (47,9-85,8)
LT (%)	61,5 (55,8-67,5)	55,0 (52,0-62,2)	55,8 (44,3-64,4)
LT CD4+ (%)	58,7 (52,5-66,1)	58,2 (43,1-61,5)	47,4 (23,9-65,4)
LT CD8+ (%)	27,6 (23,3-33,4)	34,1 (24,6-44,3)	25,8 (20,6-32,4)
LT CD4+CD8+ (%)	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,8)
LT reg (%)	25,6 (19,5-33,4)	17,9 (13,8-25,8)	9,7 (7,9-15,1)**
LT CD4-CD8- (%)	4,7 (3,5-6,9)	5,8 (3,6-9,2)	4,0 (2,3-9,4)
LB%	11,2 (7,8-13)	9,8 (7,0-12,2)	13,7 (12,9-15,7)*
LB naïve (%)	68,2 (59,4-75,1)	71,7 (56,4-82,0)	84,1 (70,0-85,8)**
LB memoria (%)	27,2 (18,0-34,8)	23,2 (11,9-42,1)	9,2 (7,7-56)
LB transición (%)	4,9 (2,6-12,6)	2,1 (1,4-6,6)	6,2 (1,9-12,0)
LB plasmablasto (%)	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,8)	0,3 (0,2-1,2)
LB reg (%)	1,0 (0,6-1,7)	0,7 (0,4-1,2)	0,8 (0,4-1,6)

*p < 0,01 PTI-NR *vs.* control e PTI-ST; **p < 0,05 PTI-NR *vs.* control.

PO-370 Importancia de la citomorfología en el diagnóstico de trastornos plaquetarios congénitos

Pimentel Villar MA; Nieto Hernández, MM; López Márquez TJ; Jiménez Moreno M; Almagro Torres F; López López JA

Hospital Universitario de Jaén. Jaén

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo amplio de enfermedades raras que predisponen a la hemorragia y/o a otras complicaciones. Su prevalencia es desconocida y generalmente están infradiagnosticadas. Hasta la apari-

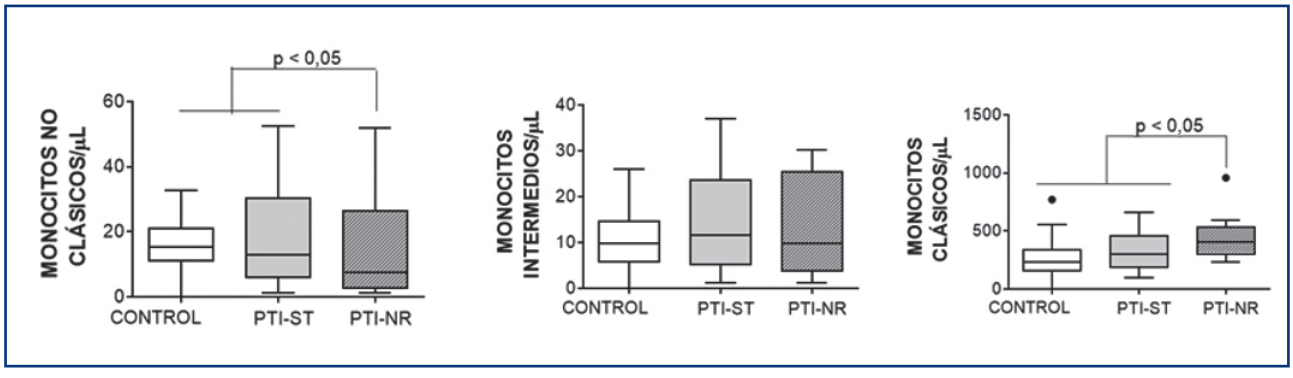


Figura 1. Distribución de monocitos.

ción de las técnicas de secuenciación masiva (NGS), menos del 40 % de los pacientes alcanzaban un diagnóstico adecuado.

La sitoesterolemia es un trastorno metabólico con herencia autosómica recesiva (AR) causado por mutaciones en los genes ABCG5 y ABCG8, y caracterizado por la acumulación de niveles tóxicos de esteroles vegetales en plasma. El cuadro clínico es muy heterogéneo: xantomas tendinosos y cutáneos, artritis, enfermedad cardiovascular prematura y aterosclerosis. Las alteraciones hematológicas (anemia autoinmune, trombopenia, etc.) están presentes en el 30 % de los pacientes. Cuando estas se presentan con estomatocitos y macrotrombopenia, debe sospecharse esta entidad. El hemograma y el frotis de sangre periférica (SP) son herramientas simples y muy útiles para el diagnóstico de TPC.

Los pacientes con trombocitopenia asociada a sitoesterolemia (STSL) pueden sufrir diagnósticos erróneos (PTI, síndrome de Evans, etc.) sin ser diagnosticados correctamente hasta la edad adulta. El análisis genético es necesario para confirmar el diagnóstico y con fines de asesoramiento genético. La secuenciación de alto rendimiento (HTS) ha revolucionado el campo de la genética. El tratamiento principal es ezetimiba. Este fármaco reduce los niveles de esteroles vegetales en plasma, provoca la regresión de los xantomas y puede mejorar las alteraciones hematológicas.

Caso clínico: Mujer de 61 años, con antecedentes personales de hipercolesterolemia, dermatomiositis, edema facial idiopático, xantuloma necrobiótico, anemia magaloblástica, portadora heterocitogota para C282Y HF e intervención de xantelasmas palpebrales. Paciente en seguimiento por Hematología por anemia macrocítica y trombopenia con episodio de PTI hace 7 años. Clínicamente, presenta astenia leve, prurito generalizado y estreñimiento. En la exploración física destaca color de piel terroso, xantelasmas de nueva aparición y aumento de tamaño de los previos. Los resultados de las pruebas complementarias rutinarias fueron normales. Se realiza gastroscopia por Ac antimitocondriales positivos, con resultado sugerente de gastritis eosinofílica. Endocrinología ajusta la medicación (Atorvastatina/Ezetimiba) para control de colesterol.

Se realiza aspirado de médula ósea: compatible con trombopenia megacariocítica. Citomorfología de SP: numerosos estomatocitos y plaquetas gigantes, lo que nos hace sospechar sitoesterolemia (Fig. 1). Se realiza estudio mutacional en centro de referencia, obteniendo el diagnóstico definitivo de sitoesterolemia.

Discusión: La sitosterolemia es un trastorno AR poco frecuente y de dificil diagnóstico. Su presencia debe considerarse en pacientes que presenten xantelasmas con macrotrombocitopenia y estomatocitosis. El frotis de SP es extremadamente útil para establecer la sospecha de sitoesterolemia. La HTS permite el diagnóstico molecular de trombocitopenias hereditarias.

PO-371 Seguimiento a largo plazo de un protocolo asistencial de discontinuación del tratamiento con análogos de trombopoyetina (ATPO) en pacientes con trombocitopenia inmune (PTI)

Rodríguez-Aquino Y; Roldán E; Pérez A; Serna A; Jiménez M; Martín M; Farriols A; Carreras MJ; Bosch F; Valcárcel D
Hospital Universitari Vall d´Hebron. Barcelona

Introducción: Los aTPO constituyen el tratamiento de segunda línea más habitual en pacientes diagnosticados de PTI. Aunque se ha reportado que alrededor del 20 % de los pacientes logran mantener la respuesta sin necesidad de recibir un nuevo tratamiento, los datos con seguimiento a largo plazo y de recaídas son escasos. El objetivo de nuestro estudio es describir la experiencia a largo plazo de nuestro centro con un protocolo de discontinuación asistencial.

Métodos: Análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de PTI que han recibido tratamiento con aTPO entre enero 2012 a junio 2020 en el hospital Vall d'Hebron. El objetivo de este trabajo es revisar larespuesta a la discontinuación del tratamiento con aTPO en pacientes con PTI que han alcanzado respuesta completa. La discontinuación se propuso a los pacientes con una respuesta mantenida de al menos 12 meses y que consintieron el protocolo. Se realizó un descenso progresivo de la dosis de aTPO siempre que las plaquetas no bajaran por debajo de 50 x 10e 9/L.

Resultados: Se analizaron de manera consecutiva 60 pacientes con PTI, en su mayoria primaria (70 %). Las principales características al diagnóstico se resumen en la tabla I. El 40 % de los pacientes inició el tratamiento con análogos de TPO por

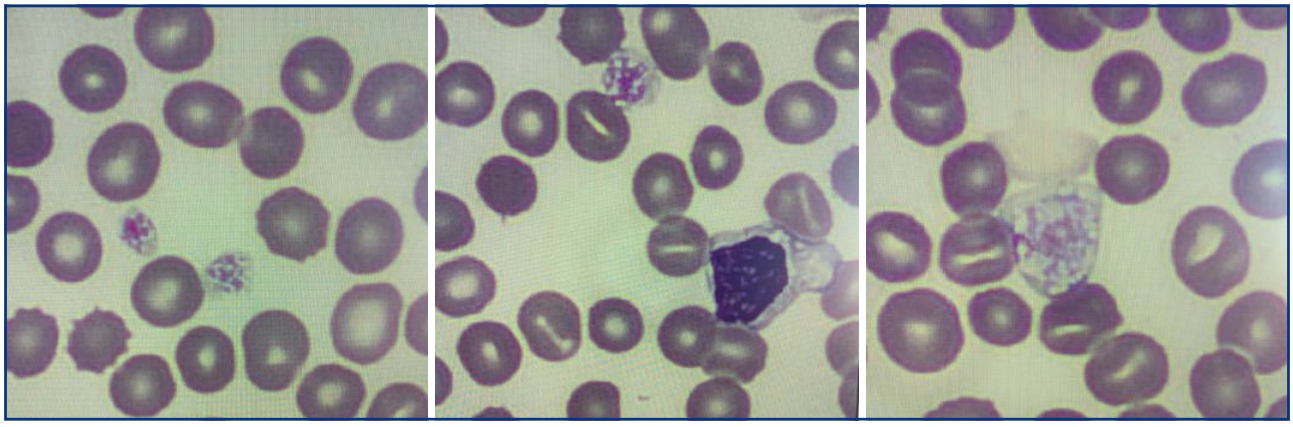


Figura 1.

Tabla I. Características de los pacientes

Características	Pacientes n = 60
Edad media, años (rango)	62 (23-96)
Sexo femenino, n (%)	32 (63)
Comorbilidad, n (%)	
Hepatopatía	2 (3)
Enfermedad autoinmune	7 (12)
VIH	0 (0)
VHB	8(13)
VHC	4(6)
Trasplante previo	4(6)
Síndrome linfoproliferativo	4(6)
Hemograma diagnóstico, media (rango)	
Hb	13,5 (8,2-17,7)
Leucocitos	8,7 (2,7-24,2)
Plaquetas	18,6 (0-75)
Reticulocitos	77,5 (22-150)

una PTI persistente (entre 3 a 12 meses de diagnóstico) y el resto por PTI crónica (> 12 meses desde el diagnóstico). El 64 % de los individuos recibió el tratamiento como terapia de segunda línea y los pacientes restantes en líneas sucesivas. Con respecto a la discontinuación, 27 de los 60 pacientes (45 %) cumplía los criterios para discontinuación. De estos 27 pacientes, en 20 se logró discontinuar el aTPO (74 % de los pacientes con criterios, 33 % del total de pacientes analizados). La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con aTPO y la retirada del tratamiento fue de 1 año y el recuento plaquetar medio al momento de la discontinuación fue de 188 x 10^9/L (rango de 10^9 a 414 x 10^9/L). Con un seguimiento mediano de 3 años desde la discontinuación, 20 pacientes mantienen respuesta: 17 de ellos respuesta completa y 3 respuesta parcial. La media del recuento de plaquetas objetivada en el último control de los pacientes fue de 203 x 10^9/L. Siete pacientes no lograron la discontinuación por recidiva de la enfermedad de forma precoz (primeros 6 meses; n = 5) o de forma tardía (> 6 meses; n = 2). En todos los casos se reintrodujo el mismo aTPO administrado previamente y se alcanzó buena respuesta. No se ha llevado a cabo ningún segundo intento de discontinuación. Finalmente, no se detectaron factores predictores del mantenimiento de la respuesta tras la discontinuación.

Conclusión: Nuestros datos muestran que, con un seguimiento mediano de 3 años tras parar el tratamiento, un 33 % de los pacientes que inician un aTPO logran una respuesta mantenida tras la discontinuación.

Conflicto de intereses: Sin conflictos de interés.

PO-372 Las plaquetas de neonatos presentan alteraciones en la agregación inducida por trombina y en la maquinaria relacionada con el control de calción intracelular

Berna-Erro A[1]; Cantonero C[1]; Delgado E[2]; Corbacho AJ[1]; Brull JM[1]; Salido Ginés M[1]; Ferrer-Marín F[3]; Granados MP[1]; Redondo PC[1]

[1]Departamento de Fisiología (Phycell). Universidad de Extremadura. Cáceres. [2]Banco de Sangre y Tejidos de Extremadura. Mérida, Badajoz; [3]Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. CIBERER. UCAM. Murcia

Introducción: En la bibliografía se ha constatado la existencia de una reducción en la agregación en las plaquetas de neonatos con respecto a la de los adultos, lo cual puede derivar en patologías como hemorragias intracraneales (constatadas hasta en el 22 % de los bebes prematuros) (1-2). Puesto que los cambios en la concentración del ion calcio (Ca2+) a nivel intracelular son muy importantes para la correcta activación de las plaquetas en individuos adultos (3), nosotros hemos considerado la posibilidad de que las plaquetas de neonatos presentes alteraciones en los mecanismos de regulación del Ca2+, lo cual podría ser la causa de la hiporeactividad plaquetaria de los neonatos.

Material y métodos: Hemos empleado tanto la sangre del cordón umbilical como la sangre periférica de la propia madre para aislar plaquetas por centrifugación diferencial. Una vez aisladas, hemos empleado dichas plaquetas para realizar experimentos de agregación y experimentos de determinación de la concentración de Ca2+ libre intracelular por espectrometría de fluorescencia empleando la sonda fluorescente, fura-2 (4). Adicionalmente, hemos aislado el ARNm y las proteínas para analizar posibles alteraciones en la expresión de proteínas tanto a nivel de ARNm, como de proteínas por WB.

Resultados: Como se esperaba, hemos observado menor agregación plaquetaria en los neonatos en respuesta al agonista plaquetario (Thr) con respecto a los valores observados en sus propias madres. Las plaquetas neonatales presentaron además una entrada de Ca2+ alterada con respecto a las de los adultos. Cuando las plaquetas se incubaron con TG (un inhibidor que bloquea la recaptación de Ca2+ al sistema tubular denso) provoca una activación del mecanismo conocido como entrada capacitativa de calcio (ECC) (4-5), la cual está alterada en plaquetas de neonatos con respecto a las plaquetas de adultos. Adicionalmente, estudiamos la entrada de calcio inducida por el mensajero secundario diacilglicerol (DAG) (6), la cual no presentó alteración en ninguno de los sujetos estudiados, lo que indica que los defectos presentados en las plaquetas de neonatos se deberían exclusivamente a las alteraciones de la ECC. Con el fin de profundizar en el mecanismo, evaluamos por Array y, posteriormente, por WB, los niveles de expresión de proteínas implicadas en la ECC, resultando que tanto STIM1 (el sensor de Ca2+ del sistema tubular denso) como SARAF (un regulador directo de STIM1) estaban alterados en neonatos.

Conclusiones: Resumiendo, en la presente investigación caracterizamos una alteración de la homeostasis del Ca2+ intrace-

lular en las plaquetas de neonatos, que se caracterizada por una alteración en la expresión de las proteínas que regulan el mecanismo de entrada de Ca2+ por ECC. Siendo por tanto esta alteración de la ECC, entre otras posibles vías ya descritas, la responsable de la alterada agregación en respuesta a la Thr que presentan las plaquetas de neonatos.

Bibliografía

1. Grevsen AK, et al. Semin Thromb Hemost 2019 (En prensa).
2. Agrawal NS, et al. Neonatal Network 2015;35:67.
3. López E, et al. J.Physiol Biochem 2015;71:199.
4. Putney JW Jr, Bird GS. Cell 1993;75:199.
5. Rosado JA, et al. J Cell Physiol 2005;205:262.
6. Berna-Erro A, et al. Blood Cells Mol Dis 2014;52:108.

PO-373 Abordaje diagnóstico-terapéutico de la trombocitopenia gestacional: análisis retrospectivo en un hospital de tercer nivel

Moreno Carbonell M; García Ortego A; Pinzón Mariño S; Gómez Martínez A; Hernández Mata C; Martín-Consuegra Ramos S; Gónzalez Gómez E; Civeira Marín M; López Peña A; Rodríguez Lefler C; Delgado Beltrán P; Fernández Mosteirín N; Calvo Villas JM

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La trombocitopenia gestacional se define como un descenso en la cifra de plaquetas, por debajo de los límites de la normalidad, en pacientes con cifras basales normales, y en ausencia de otra causa que lo justifique. Hasta un 10 % de las mujeres embarazadas presentan trombocitopenia, siendo, este hallazgo analítico, 4 veces más frecuente en las mujeres durante el periodo gestacional. Entre las múltiples causas responsables de este hallazgo analítico durante la gestación encontramos procesos inmunes, infecciosos o secundarios a disfunción hepática, siendo la trombocitopenia gestacional la causa más frecuente. El diagnóstico precoz de estas pacientes y su posterior seguimiento es esencial para un manejo obstétrico y neonatal adecuado.

Objetivos: Nuestro objetivo fue analizar el perfil de pacientes remitidas a nuestra unidad con trombocitopenia gestacional y su evolución posterior, desde el momento del diagnóstico a la finalización de la gestación.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Recogimos datos sociodemográficos, parámetros de laboratorio y variables de evolución a través de la historia clínica electrónica del Hospital Miguel Servet (HMS), de aquellas pacientes remitidas a la consulta de hemostasia de nuestro centro en los últimos dos años por trombocitopenia durante la gestación.

Resultados: Durante el periodo de tiempo establecido, un total de 27 mujeres fueron remitidas a nuestra consulta por sospecha de trombocitopenia gestacional, de las cuales, 19, finalmente se catalogaron como tal (entre las 6 pacientes restantes, 3 pacientes presentaban trombocitopenia inmune crónica, 1 de ellas, infección por hepatitis B, y el resto, enfermedades de base y/o tratamientos probablemente responsables del descenso en el recuento de plaquetas.

En la muestra final de 19 pacientes, la mediana de edad fue de 38 años (32-43). Fueron remitidas a nuestras consultas alrededor de la semana 36 (17-39), presentando al diagnóstico, cifras de plaquetas en torno a 98 x 10^9/L (frente a su basal de 180 x 10^9/L y a las cifras obtenidas en el posparto: 169 x 10^9/L).

La finalización de la gestación se produjo, de media, en la semana 38 (35-41), con un recuento medio de plaquetas de 78 x 10^9/L. Un 33 % de la muestra fue sometido a cesárea (programa o urgente), y en un 11 % se realizaron maniobras de instrumentalización sin incidencias, siendo posible, en un 44,5 % de las pacientes, la administración de anestesia epidural. Tan solo 2 pacientes requirieron transfusión de plaquetas por presentar complicaciones obstétricas (desgarro perineal y hematoma de pared posterior de la vagina). En un 83,3 % de las pacientes, el puerperio transcurrió sin incidencias (siendo, en las pacientes restante, las incidencias de escasa gravedad: anemia ferropénica, supresión de la lactancia, etc.).

Conclusiones: Un adecuado diagnóstico diferencial y la estratificación precoz del riesgo hemorrágico son fundamentales para garantizar una finalización de la gestación sin incidencias. La adecuada colaboración interservicios, y la creación de grupos de trabajo interdisciplinares en el seguimiento de pacientes cuyo manejo exige control estrecho, supondría una mejora importante en el pronóstico de estas pacientes, reduciendo de forma significativa las complicaciones periparto.

Conflicto de intereses: Los autores de este estudio declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración de este trabajo.

PO-374 Experiencia clínica del tratamiento con análogos de la trombopoyetina aTPO en pacientes con trombopenia inmune (PTI) mayores de 65 años

Iturrate Basarán I; Ortiz Martín J; Ruíz Medina A; Díaz López S; Mayor Bastida C; Puchol Crespo A; Alegre Amor A; Acedo Domínguez N

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: Los análogos de la TPO (aTPO) son fármacos eficaces y seguros para el tratamiento de la PTI en la población general. Sin embargo, aunque la incidencia de la PTI aumenta con la edad, son pocos los estudios realizados en pacientes mayores de 65 años.

Material y métodos: Hemos analizado retrospectivamente 35 pacientes mayores de 65 años con PTI tratados con aTPO en el Servicio de Hematología de nuestro Hospital desde 2010 hasta la actualidad. Se han agrupado según hayan recibido romiplostim, eltrombopag o ambos, teniendo en cuenta en cada serie las siguientes variables: sexo, edad, líneas previas de tratamiento (incluyendo esplenectomía), respuesta según los criterios del documento de consenso de la SEHH, tiempo y dosis necesarios para alcanzarla, posibilidad de discontinuación y complicaciones derivadas del tratamiento.

Resultados: En total se trataron 17 pacientes con eltrombopag, 15 pacientes con romiplostim y 8 de ellos recibieron ambos tratamientos. Las características de los pacientes se describen en la Tabla I y la tasa de respuesta se representa en la figura 1. De los 17 pacientes tratados con eltrombopag, solo un paciente tuvo clínica hemorrágica durante el tratamiento y fue de carácter leve (gingivorragia). Trece (76 %) pacientes respondieron, con una mediana de tiempo de latencia de 3 semanas y una mediana de dosis de 50 mg/día. De los 13 respondedores, en 3 (23 %) se retiró el tratamiento por efectos adversos: 1 por elevación de enzimas hepáticas, 1 por diarrea, 1 por una TVP; y 5 (38 %) discontinuaron el tratamiento: 1 por elevación de plaquetas, y 4 por respuesta mantenida tras reducción de dosis. De estos últimos, 2 pudieron suspenderse, con una mediana de remisión de 21 meses sin ninguna recaída.

Tabla I. Características de los pacientes

	Eltrombopag	Romiplostim
n	17	15
Sexo		
Hombre	5 (29 %)	7 (47 %)
Mujer	12 (71 %)	8 (53 %)
Edad (mediana)	78 (69-93)	79 (70-93)
Líneas previas de tratamiento (mediana)	2	2
Esplenectomizados	5	5
HTA	4 (24 %)	5 (33 %)
FA anticoagulada	3 (18 %)	4 (27 %)
Respuesta	13 (76 %)	8 (53 %)
Complicaciones		
Hemorragia leve	1	1
Hemorragia grave	0	0
Diarrea	1	0
Toxicidad hepática	1	0
ETEV	1	0

De los 15 pacientes tratados con romiplostim, solo un paciente tuvo complicación hemorrágica leve (epistaxis). Ocho (53 %) pacientes respondieron con una mediana de tiempo de latencia de 3 semanas y una mediana de dosis de 4 µg/kg/semana. De los 8 respondedores, en 3 (38 %) pudo iniciarse discontinuación y además suspenderse, manteniéndose en remisión durante una mediana de 24 meses. No observamos ningún caso de ETEV.

De los 8 pacientes que recibieron ambos tratamientos, un paciente que no respondió a romiplostim sí lo hizo a eltrombopag.

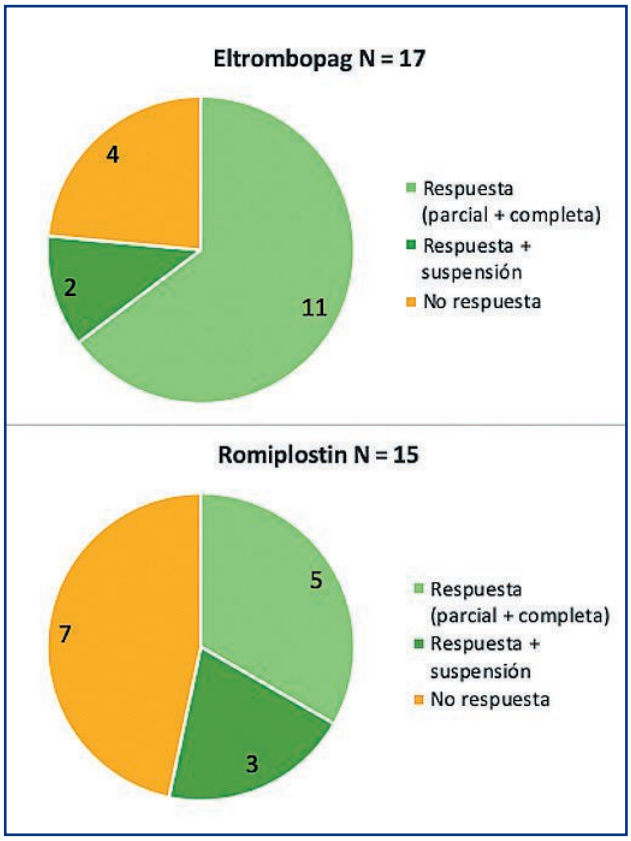


Figura 1. Respuesta a los aTPO.

De los pacientes que recibieron primero eltrombopag, 3 tuvieron que suspender tratamiento por efectos adversos y 2 por ausencia de respuesta, consiguiendo en todos ellos discretas respuestas con romiplostim a dosis plenas. Dos pacientes no lograron respuesta con ninguno de los tratamientos (Fig. 1).

Conclusiones: En nuestra serie, la respuesta a los aTPO en mayores de 65 años es adecuada, pudiendo incluso suspender tratamiento con respuesta mantenida en el tiempo en algunos pacientes. Las complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento fueron raras y los efectos adversos escasos y similares a los ya conocidos. Los nuevos agentes trombopoyéticos son una opción terapéutica eficaz y segura en los pacientes mayores de 65 años refractarios a otras líneas, pudiendo contribuir a la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereres: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso.
2. Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. European Journal of Internal Medicine. 2018.

Tratamientos antitrombóticos

PO-375 Comparación de la cohorte española y francesa del registro Eorp Atrial Fibrillation Long-Term: características clínicas, terapia antitrombótica y eventos adversos durante el primer año de seguimiento

Rivera-Caravaca JM[1]; Piot O[2]; Roldán-Rabadán I3; Denis A[4]; Anguita M[5]; Mansourati J[6]; Pérez-Cabeza A[7]; Marijon E[8]; García-Seara J[9]; Leclercq C[10]; García-Bolao I[11]; Lellouche N[12]; Lip GYH[13]; Fauchier L[14]; Marín F[15]

[1]Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). CIBERCV. Murcia. [2]Département de Rythmologie-Cardiologie 2. Centre Cardiologique du Nord. Saint-Denis. Francia. [3]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [4]Département de Rythmologie. CHU Bordeaux. LIRYC Institute. Bordeaux-Pessac. Francia. [5]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. [6]Service de Cardiologie. Hôpital Cavale Blanche. CHRU Brest. Brest. Francia. [7] Departamento de Cardiología. Hospital Ambulatorio de Benalmádena. Benalmádena, Málaga. [8]Cardiology Department. European Georges Pompidou Hospital. Paris Cardiovascular Research Center. París. Francia. [9]Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña. [10]Cardiology Department. University of Rennes. CHU Rennes. Rennes. Francia. [11]Servicio de Cardiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. [12]Département de Cardiologie. Hôpital Henri Mondor. Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Creteil. Francia. [13]Liverpool Centre for Cardiovascular Science. University of Liverpool. Liverpool Heart. Chest Hospital. Reino Unido. [14]Department of Clinical Medicine. Aalborg Thrombosis Research Unit. Aalborg University. Dinamarca. [15]Service de Cardiologie. Centre Hospitalier Universitaire Trousseau. Faculté de Médecine. EA7505. Université de Tours. Tours. Francia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en todo el mundo y aumenta el riesgo de ictus y mortalidad. El manejo de los pacientes con FA en Europa, el uso actual de antagonistas de la vitamina K (AVK), anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y otros tratamientos para la FA, en relación con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, se están evaluando en el Registro General a Largo Plazo del Programa Europeo de Investigación Observacional (Eurobservational Research Programme General Long-Term Registry), auspiciado por la Sociedad Europea de Cardiología. El objetivo del presente estudio es comparar las características basales y los resultados clínicos a durante el primer año, en pacientes con FA incluidos en el Registro EORP-AF Long-Term en España y Francia.

Métodos: El registro EORP-AF Long-Term es un registro multicéntrico prospectivo, observacional y a gran escala patrocinado y realizado por la Sociedad Europea de Cardiología, que incluyó a pacientes con FA procedentes de 250 centros en 27 países participantes. Los pacientes se incluyeron consecutivamente si presentaban FA como diagnóstico primario o secundario, cuando eran atendidos tanto durante una hospitalización como en consultas externas de Cardiología, desde octubre de 2013 hasta septiembre de 2016. En este análisis, presentamos los datos de dos países con un tamaño muestral similar (Francia y España) durante el primer año de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 750 pacientes con FA de la cohorte francesa y 729 pacientes con FA de la cohorte española. La cohorte española se caracterizó por tener una menor proporción de hombres (57,1 % *vs.* 68,9 %; p < 0,001), mayor edad (73,1 ± 11,1 *vs.* 68,5 ± 12,4; p < 0,001), mayor frecuencia de FA permanente (46,4 % *vs.* 21,6 %; p < 0,001) y otras comorbilidades, como hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Los pacientes españoles tenían un mayor riesgo de ictus y hemorragia, según la evaluación de las escalas CHA2DS2-VASc (3,5 ± 1,8 *vs.* 2,8 ± 1,8; p < 0,001) y HAS-BLED (1,7 ± 1,1 *vs.* 1,4 ± 1,0; p < 0,001). La prescripción de anticoagulantes orales fue significativamente menor en pacientes españoles (87,0 %; frente al 91,6 % en Francia; p = 0,009), y los AVK fueron la terapia más frecuente (61,4 % frente a 41,8 %; p < 0,001; ratio de prescripción = 1,48; IC 95 % 1,27-1,73; p < 0,001) (Tabla I). Respecto a los eventos adversos al año, la incidencia de mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa cardiovascular e ictus isquémico/ataque isquémico transitorio/embolismo sistémico fue mayor en pacientes españoles, pero no estadísticamente significativo. En cambio, la cohorte española si sufrió unas tasas más elevadas de hemorragia mayor en comparación con la cohorte francesa (tasas brutas anuales: 4,70 % *vs.* 2,27 %; p = 0,016; OR 2,11; IC 95 % 1,17-3,81; p = 0,013) (Tabla II).

Tabla I. Características clínicas basales y régimen antitrombótico en el momento de la inclusión

	Cohorte española n = 729	Cohorte francesa n = 750	p
Demográficos			
Sexo masculino, n (%)	416 (57,1)	517 (68,9)	< 0,001
Edad (años), media (DE)	73,1 (11,1)	68,5 (12,4)	< 0,001
Tipo de fibrilación auricular			
Primer diagnóstico	90 (12,3)	106 (14,1)	0,874
Paroxística	203 (27,8)	197 (26,3)	0,822
Persistente	86 (11,8)	224 (29,9)	0,002
Persistente de larga duración	11 (1,5)	43 (5,7)	0,835
Permanente	338 (46,4)	162 (21,6)	< 0,001
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión	444 (60,9)	346 (46,1)	< 0,001
Diabetes *mellitus*	219 (30,0)	138 (18,4)	0,020
Insuficiencia cardiaca	270 (37,0)	257 (34,3)	0,578
Ictus/AIT/tromboembolismo	101 (13,9)	99 (13,2)	0,951
Enfermedad arterial periférica	44 (6,0)	60 (8,0)	0,995
Insuficiencia renal	88 (12,1)	67 (8,9)	0,707
Enfermedad coronaria	144 (19,8)	200 (26,7)	0,176
Dislipemia	358 (49,1)	285 (38,0)	0,006
Hábito tabáquico	51 (7,0)	92 (12,3)	0,479
Historia previa de sangrado	59 (8,1)	42 (5,6)	0,929
Malignidad	74 (10,2)	73 (9,7)	0,862
Hipertiroidismo	14 (1,9)	40 (5,3)	0,824

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas basales y régimen antitrombótico en el momento de la inclusión

Hipotiroidismo	80 (11,0)	68 (9,1)	0,914
EPOC	72 (9,9)	63 (8,4)	0,998
Enfermedad valvular	234 (32,1)	198 (26,4)	0,237
Tratamiento concomitante, n (%)			
Antiarrítmicos	118 (16,2)	404 (53,9)	< 0,001
Digoxina	72 (9,9)	39 (5,2)	0,619
Antagonistas de los canales del calcio	76 (10,4)	95 (12,7)	0,821
Beta bloqueantes	427 (58,6)	478 (63,7)	0,133
Estatinas	330 (45,3)	279 (37,2)	0,053
Diuréticos	384 (52,7)	333 (44,4)	0,032
Inhibidores de la enzima reconversora de angiotensina	219 (30,0)	265 (35,4)	0,246
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	212 (29,1)	104 (13,9)	0,005
Antidiabéticos orales	175 (24,0)	98 (13,1)	0,046
CHA_2DS_2-VASc *score*, mediana (RIQ)	3,5 (1,8)	2,8 (1,8)	< 0,001
HAS-BLED *score*, mediana (RIQ)	1,7 (1,1)	1,4 (1,0)	< 0,001
Anticoagulación oral, n (%)	634 (87,0)	687 (91,6)	0,009
AVK	389 (53,4)	284 (37,9)	< 0,001
ACOD	245 (33,6)	403 (53,7)	< 0,001
Antiagregantes (cualquiera), n (%)	121 (16,6)	141 (18,8)	0,763
Anticoagulación parenteral, n (%)	5 (0,7)	34 (4,5)	0,415
Cualquier terapia antitrombótica, n (%)	674 (92,5)	717 (95,6)	0,019

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DE: desviación estándar; AIT: ataque isquémico transitorio; AVK: antagonista de la vitamina K; ACOD: anticoagulante oral de acción directa.

Tabla II. Comparación de las tasas brutas de eventos adversos a 1 año

	Cohorte española n = 729	Cohorte francesa = 750	p
Muerte	43 (5,90)	38 (5,07)	0,557
Muerte cardiovascular	22 (3,00)	12 (1,60)	0,104
Ictus isquémico/AIT/ES	6 (0,80)	3 (0,40)	0,509
Sangrado mayor	34 (4,70)	17 (2,27)	0,016

AIT: ataque isquémico transitorio; ES: embolismo sistémico.

Conclusiones: La cohorte española del Registro General a Largo Plazo EORP-AF tenía un riesgo basal más elevado y más comorbilidades que la cohorte francesa. A pesar de este mayor riesgo, a los pacientes españoles se les prescribió anticoagulación oral con menor frecuencia, y los AVK fueron la terapia anticoagulante más habitual. Durante el primer año de seguimiento, pacientes españoles sufrieron más hemorragias mayores en comparación con los pacientes franceses.

Fuentes de financiación: ninguna.

Conflictos de interés: ninguno.

PO-376 Anticoagulación con fármacos antivitamina K en pacientes pediátricos: experiencia en un centro de tercer nivel en los últimos 25 años

Martín-Rojas R[1]; Pérez-Rus G[1]; Medrano C[2]; Díez-Martín JL[1]; Pascual C[1]

Servicios de [1]Hematología y [2]Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son los anticoagulantes orales recomendados en pediatría en prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos. Los sistemas metabólico y hemostático de los niños están aún en desarrollo, lo que puede dificultar el control de estos fármacos en este grupo de pacientes.

Objetivos: Evaluar las características de los pacientes pediátricos tratados con AVK, analizar el control terapéutico e identificar complicaciones y factores de riesgo de mal control.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Servicio de Hematología de nuestro centro. La población de estudio fueron los pacientes pediátricos (edad menor o igual a 18 años) que iniciaron tratamiento con fármacos AVK entre 1996 y 2020, analizando los 2 primeros años de seguimiento desde la instauración de dicho tratamiento. Los datos se obtuvieron del registro informático del programa GOTA (Werfen) y de la historia clínica electrónica. El control terapéutico se evaluó con el tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado por el método directo. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 24.

Resultados: Se analizaron 191 pacientes, 57,1 % varones (Tabla I). La mediana de edad al inicio de tratamiento fue 5,6 años (IQR 3,3-8,4). El 97,9 % recibió tratamiento con acenocumarol y un 2,1 % con warfarina. La cirugía de Fontan fue la indicación más frecuente de anticoagulación (49,2 %) y la mediana de seguimiento fue de 4,9 meses (IQR 0,8-11,6). Un 93,2 % de niños discontinuó seguimiento en Hematología por cese de indicación (13,6 %) o traslado a otro centro (78,1 %). El 6,8 % restante continuó seguimiento en nuestro servicio, siendo la indicación más frecuente de este grupo la prótesis valvular (p = 0,02).

La mediana de tiempo hasta alcanzar un periodo estable fue de 96,5 días (IQR 39,0-151,3), sin diferencias significativas según edad (p = 0,303), sexo (p = 0,849), indicación (p = 0,506) o INR *target* (p = 0,119).

El 19,9 %, 14,7 %, y 17,6 % de pacientes tuvo un TRT = 60 % durante el primer, los 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente.

Tabla I. Características de los pacientes en función del TRT a lo largo del seguimiento

	Frecuencia n = 191	TRT 1.er mes n = 191		p	TRT 3.er mes n = 116		p	TRT 6.º mes n = 85		p	TRT 1.er año n = 58		p	TRT 2.º año n = 36		p
		< 60 %	≥ 60 %		< 60 %	≥ 60 %		< 60 %	≥ 60 %		< 60 %	≥ 60 %		< 60 %	≥ 60 %	
Sexo																
Varón	109 (57,1 %)	90 (47,1 %)	19 (9,9 %)	0,325	61 (52,6 %)	9 (7,8 %)	0,499	42 (49,4 %)	8 (9,4 %)	0,634	29 (50 %)	6 (10,3 %)	0,662	18 (50 %)	5 (13,9 %)	0,277
Mujer	82 (42,9 %)	63 (33 %)	19 (9,9 %)		38 (32,8 %)	8 (6,9 %)		28 (39,2 %)	7 (8,2 %)		18 (31 %)	5 (8,6 %)		12 (33,3 %)	1 (2,8 %)	
AVK																
Acenocumarol	187 (97,9 %)	149 (78 %)	38 (19,9 %)	0,314	98 (84,5 %)	16 (13,8 %)	0,154	69 (81,2 %)	1 (1,2 %)		46 (79,3 %)	11 (19 %)	0,626	30 (83,3 %	6 (16,7 %)	-
Warfarina	4 (2,1 %)	4 (2,1 %)	0 (0 %)		1 (0,9 %)	1 (0,9 %)		15 (17,6 %)	0 (0 %)		1 (1,7 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
Edad de inicio																
< 1 mes	3 (1,6 %)	3 (1,6 %)	0 (0 %)		1 (0,9 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
1 mes-1 año	4 (2,1 %)	3 (1,6 %)	1 (0,5 %)		4 (3,4 %)	0 (0 %)		4 (4,7 %)	0 (0 %)		4 (6,9 %)	0 (0 %)		2 (5,6 %)	0 (0 %)	
1-5 años	53 (27,7 %)	42 (22 %)	11 (5,8 %)	0,248	26 (22,4 %)	8 (6,9 %)	0,210	20 (23,5 %)	5 (5,9 %)	0,178	9 (15,5 %)	4 (6,9 %)	0,206	7 (19,4 %)	2 (5,6 %)	0,893
5-10 años	82 (42,9 %)	61 (31,9 %)	21 (11 %)		41 (35,3 %)	8 (6,9 %)		26 (30,6 %)	9 (10,9 %)		18 (31 %)	6 (10,3 %)		11 (30,6 %)	2 (5,6 %)	
> 10 años	49 (25,7 %)	44 (23 %)	5 (2,6 %)		27 (23,3 %)	1 (0,9)		20 (23,5 %)	1 (1,2 %)		16 (27,6 %)	1 (1,7 %)		10 (27,8 %)	2 (5,6 %)	
Indicación																
Fontan	94 (49,2 %)	69 (36,1 %)	25 (13 %)	0,104	47 (40,5 %)	9 (7,8 %)	0,572	32 (37,6 %)	10 (11,8 %)	0,144	17 (29,3 %)	8 (13,8 %)	0,106	10 (27,8 %)	3 (8,3 %)	0,865
Prótesis valvular	21 (11 %)	18 (9,4 %)	3 (1,6 %)		9 (7,8 %)	1 (0,9 %)		8 (9,4 %)	0 (0 %)		8 (13,8 %)	0 (0 %)		5 (13,9 %)	1 (2,8 %)	
ETEV	43 (22,5 %)	39 (20,4 %)	4 (2,1 %)		24 (20,7 %)	2 (1,7 %)		18 (21,2 %)	1 (1,2 %)		14 (24,1 %)	1 (1,7 %)		6 (16,7 %)	1 (2,8 %)	
Otras	33 (17,3 %)	27 (14,1 %)	6 (3,1 %)		19 (16,4 %)	5 (4,3 %)		12 (14,1 %)	4 (4,7 %)		8 (13,8 %)	2 (3,4 %)		9 (25 %)	1 (2,8 %)	
INR target																
1,5-2,5	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	0,373	0 (0 %)	0 (0 %)	0,358	0 (0 %)	0 (0 %)	0,340	0 (0 %)	0 (0 %)	0,394	0 (0 %)	0 (0 %)	0,487
2-2,5	3 (1,6 %)	2 (1 %)	1 (0,5 %)		2 (1,7 %)	1 (0,9 %)		3 (3,5 %)	0 (0 %)		1 (1,7 %)	0 (0 %)		1 (2,8 %)	0 (0 %)	
2-3	169 (88,5 %)	133 (69,6 %)	36 (18,8 %)		90 (77,6 %)	16 (13,8 %)		61 (71,8 %)	15 (17,6 %)		40 (69 %)	11 (19 %)		24 (66,7 %)	6 (16,7 %)	
2,5-3,5	18 (9,4 %)	17 (8,9 %)	1 (0,5 %)		7 (6 %)	0 (0 %)		6 (7,1 %)	0 (0 %)		6 (10,3 %)	0 (0 %)		5 (13,9 %)	0 (0 %)	

TRT: tiempo en rango terapéutico; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

El 30,4 % se siguió durante 1 año y el 18,8 % durante 2 años, de los que el 19 % y 16,7 % respectivamente tuvo un TRT = 60 % (Fig. 1). En ninguno de los periodos analizados se hallaron diferencias entre TRT y sexo, edad, indicación o INR *target*. La mediana de controles INR en el 1.er año de seguimiento fue de 11 (IQR 3-19), siendo mayor en los pacientes con TRT < 60 % (p = 0,027).

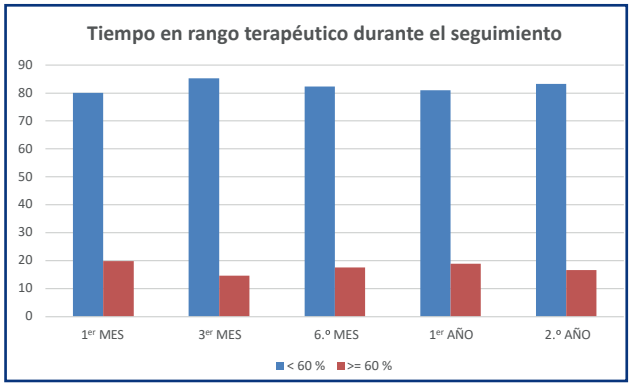


Figura 1. Tiempo en rango.

La causa más frecuente de interrupción temporal del tratamiento fue la hospitalización (20,9 %). De los pacientes que ingresaron, solo un 3,7 % tenía un TRT = 60 % a los 6 meses de seguimiento, frente a un 24,1 % de los que no ingresaron (p = 0,021). El 4,7 % de pacientes tuvo complicaciones hemorrágicas (en su mayoría epistaxis leves) y un 0,5 % eventos trombóticos, sin diferencias estadísticamente significativas entre TRT de pacientes sin y con complicaciones hemorrágicas (p = 0,230), aunque estos tuvieron un mayor número de controles de INR > 5 (p = 0,001).

Conclusiones: Las complicaciones derivadas de del tratamiento con AVK fueron poco frecuentes y leves, a pesar de que menos del 20 % de pacientes alcanzó un TRT = 60 % durante el seguimiento, lo que sugiere su seguridad en población pediátrica. La interrupción temporal del tratamiento durante la hospitalización fue un factor de riesgo de mal control.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-377 Berlin Heart® EXCOR en pacientes pediátricos: análisis de eventos trombohemorrágicos y control de la hemostasia. Diez años de experiencia en un hospital terciario

Argüello de Tomás M; Gómez de Antonio R; Santiago MJ; Pérez Rus G; Díez-Martín JL; Sánchez Galindo A; Pascual Izquierdo C
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción y objetivos: Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) Berlin-Heart® EXCOR (BHE) son usados como puente al trasplante cardiaco (TC) en insuficiencia cardiaca terminal (ICT). Los eventos trombohemorrágicos (ETH) son la principal complicación, lo que exige un control estricto de la anticoagulación y antiagregación. El objetivo de nuestro estudio fue describir los ETH y controles de hemostasia en población pediátrica con BHE de nuestro centro.

Material y métodos: Se han analizado retrospectivamente 18 pacientes con BHE entre 2009 y 2020. Un paciente recibió un TC el mismo día del implante del BHE por lo que se excluyó del análisis estadístico. Se han revisado 397 controles analíticos consistentes en hemograma y hemostasia básica y especial, diarios durante la primera semana y posteriormente cada 2-7 días. Se han incluido controles de cada ETH y de los 2 días previos. Los controles se han basado en nuestro "Protocolo de Anticoagulación de Pacientes Pediátricos con BHE" (Fig. 1). Se utilizaron medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo y los test de X2 y t de Student para la comparación de variables.

Resultados: La mediana de edad fue 15,9 meses (4,6-43,6). El 66,7 % fueron varones. La principal indicación del BHE fue miocardiopatía dilatada (55,6 %), seguida de cardiopatías congénitas (27,8 %) y miocarditis (16,7 %). El BHE se mantuvo durante una mediana de 20,5 días (13-66,5). Predominaron los BHE de soporte biventricular (66,6 %). Las características de los controles se recogen en la tabla I. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) fue el tratamiento de mayor duración (p = 0,002), durante el que hubo menor tasa de trombopenia (p = 0,019) y mayor tasa (p = 0,011) y tiempo (p = 0,002) en rango terapéutico. Este hecho es probablemente secundario a que la heparina no fraccionada (HNF) es la anticoagulación de elección de inicio según nuestro protocolo, cuando el paciente presenta mayor inestabilidad clínica y analítica.

El 38,3 % de los controles con Multiplate® de la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel estuvieron en rango.

Hubo un total de 40 ETH, padeciendo todos los pacientes al menos un ETH, con una mediana de 2 ETH/paciente (1-3). La hemorragia fue el más frecuente (52,5 %), seguida de la trombosis del DAV (30 %) y trombosis clínicas (17,5 %), en todos los casos ictus isquémicos. Las principales características de los ETH se exponen en la tabla II. Las hemorragias fueron las complicaciones más precoces (p = 0,023); en el 42,9 % la terapia antitrombótica estaba en rango precipitante (supraterapéutico) en las 48 horas previas, similar a las otras complicaciones, por lo que probablemente factores no relacionados con el control de la hemostasia precipiten el sangrado en momentos más tempranos.

El 66,7 % de los pacientes recibieron un TC. La tasa de mortalidad en el periodo mientras el BHE estuvo implantado fue del 27,8 %: 4 por fracaso multiorgánico en contexto de sepsis o ICT y 1 por hemorragia masiva. El paciente fallecido por hemorragia presentaba coagulopatía grave adquirida previa al DAV.

Conclusiones: En nuestra serie el control protocolizado de anticoagulación y antiagregación ha permitido un manejo dirigido de ETH, y además ha podido evitar complicaciones trombohemorrágicas potencialmente mortales. Destaca una primera fase cuando coexiste una menor estabilidad del tratamiento antitrombótico con un mayor riesgo de hemorragias, favorecidas probablemente por la cirugía y la gravedad del paciente. El uso de HBPM podría ofrecer mejor estabilidad terapéutica, aunque sin disminuir los ETH.

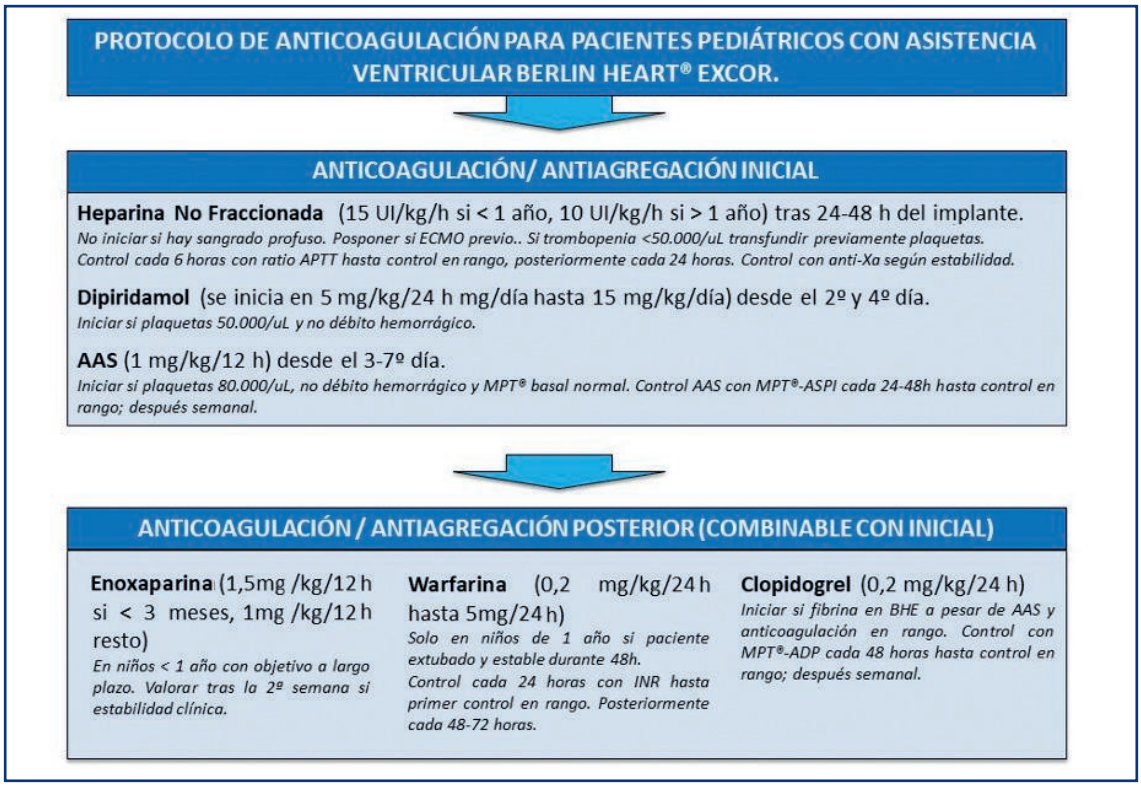


Figura 1. Esquema de introducción de los diferentes anticoagulantes y antiagregantes y control de la hemostasia basado en el "Protocolo de Anticoagulación para Pacientes Pediátricos con Asistencia Ventricular Berlin-Heart EXCOR". Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes. Med: mediana; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla I. Características de los controles de la hemostasia

Anticoagulante	HNF	HBPM	Warfarina
% pacientes	100 %	44,4 %	5,88 % (1/17)
Inicio desde implante del BHE en días	1 (1-1,5)	9 (7,5-31,5)	*
Duración tratamiento en días	13 (6,5-28)	34 (2-94)	*
Días hasta primer control en rango	3 (3-4,5)	1 (1-8)	*
Criterios de rango anticoagulante	RAPTT 2-2,5	Axa 0,6-1	*
Niveles de los controles de anticoagulación	RAPTT 1,76 (1,31-2,26)	Axa 0,69 (0,5-0,98)	*
Controles en rango	48,1 %	67,2 %	*
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	63,5 %	33 %	*
Antiagregante	**AAS**	**Clopidogrel**	**Dipiridamol**
% pacientes	76,5 %	35,3 %	82,4 %
Días hasta primer control en rango	9 (4,5-22,5)	4,5 (1-49,25)	*
Duración del antiagregante	26 (9,5-54)	33,5 (12-83,75)	3,5 (3-66)
Día de inicio del antiagregante	5 (5-11.5)	12 (10,25-18,75)	3,5 (3-6,75)
Criterios rango Multiplate®	ASPI 10-20	ADP 20-35	*
Niveles control Multiplate® (UI)	24 (13-40)	34.5 (19-52,35)	*
Controles de Multiplate® en rango	40 %	45,2 %	*

*El control del dipiridamol no se ha realizado bajo ajuste con Multiplate®.
Los datos se expresan en medianas, rangos y porcentajes. Med: mediana; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: Hhparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla II. Características clínicas y de laboratorio durante los eventos trombohemorrágicos

ETH	Hemorragia	Trombosis clínica	Trombosis DAV
Número	21	7	12
Aparición en días del primer evento	10 (3,5-17)	17 (5-25)	14 (6,5-35,25)
Pacientes con algún evento	76,47 %	23,52 %	35,29 %
AC más frecuente	HNF 95,2 %	HNF 71,4 %	HNF 66,7 %
AA más frecuente	A + D 23,8 %	A + C 42,9 %	A + D 33 %
Control en rango precipitante en 48 horas previas (%)	42,9 %	57,1 %	25 %

Los datos se representan en mediana, rango intercuartílico y porcentaje.
Med: mediana; ETH: evento trombohemorrágico; VAD: dispositivo de asistencia ventricular; HNF: heparina no fraccionada; AAS: ácido acetilsalicílico.

PO-378 Efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal

Navarro-Almenzar B; García-Candel F; Cerezo-Manchado JJ; Fernández Poveda E; Leal Rubio JD; Sánchez Villalobos M; Serrano Jara C; Moraleda Jiménez JM
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente en el mundo y la principal causa de anticoagulación. Cada vez son más los pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para la prevención del ictus en este contexto. Entre estos pacientes, hay un porcentaje considerable de pacientes con insuficiencia renal, en los cuales el aclaramiento del fármaco está disminuido, con los potenciales efectos hemorrágicos que puede conllevar por acumulación de dosis.

Objetivos: Analizar la seguridad y eficacia de los ACOD en la población con fibrilación auricular e insuficiencia renal en la práctica clínica diaria.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con FA con insuficiencia renal, entendida como aclaramiento renal < 50 mL/min, que iniciaban tratamiento con un ACOD por primera vez, entre enero de 2013 y diciembre de 2016. Se calcularon las tasas de muerte, ictus isquémico y eventos hemorrágicos, así como el porcentaje de pacientes mal dosificados y su significación clínica. El seguimiento medio fue 20,2 ± 7,3 meses (1,68 años).

Resultados: Se incluyeron 515 pacientes con insuficiencia renal, de los cuales el 66,4 % eran mujeres. La edad media fue 71 ± 11 años. El 60,7 % eran mujeres. El ACOD más prescrito fue apixaban (42 %), seguido de rivaroxaban (39 %), dabigatran (15 %) y edoxaban (4 %). Las puntuación media de las escalas CHA2DS2-VASc fue 4,9 ± 1,4 y de la escala HAS-BLED 2,8 ± 0,9. La mayoría de la población (91,5 %) era hipertensa y un 34,2 % tenía diabetes. El 30,4 % tenía insuficiencia cardiaca. El 12,2 % tomaba antiagregantes de forma concomitante. El 74 % de los pacientes estaban tomando la dosis ajustada del fármaco.

La tasa de mortalidad, ictus isquémico y hemorragia mayor fue de 9,9, 2,7 y 4,1, respectivamente. Dentro de los sangrados mayores, se registraron 3 hemorragias intracraneales, y el origen más frecuente de sangrado, fue el digestivo (58 %). Al comparar con el grupo sin insuficiencia renal, se observó que tenían mayor mortalidad (16,7 % *vs.* 7,9 %, p < 0,001), ictus isquémico (4,7 % *vs.* 2,7, p = 0,023) y sangrado mayor (7,0 % *vs.* 4,7 %, p = 0,047).

En el análisis multivariado, tener insuficiencia cardiaca fue factor independiente de mortalidad, y tomar la dosis estándar se comportó como factor protector de muerte. Ochenta y siete pacientes (17 %), estaban recibiendo una dosis incorrecta según la ficha técnica, estando mayoritariamente infradosificados (77 %), sin observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, ictus o sangrado, con respecto al grupo bien dosificado.

Conclusiones: Los pacientes son insuficiencia renal, tienen más riesgo de mortalidad, de padecer ictus isquémicos y eventos hemorrágicos mayores, por lo tanto es imprescindible una vigilancia estrecha de estos pacientes. Un porcentaje no despreciable de pacientes, recibe una dosis inadecuada del fármaco.

PO-379 Motivos de persistencia en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) a pesar de tiempo en rango terapéutico (TRT) < 65 %. Resultados del estudio MACACOD

Jiménez Peinado B; Acosta Isaac Francisco R; Martínez Pérez V; Arús Avilés M; Carrasco Expósito M; Millón Caño J; Vilalta Setó N; Mateo Arranz J; Souto Andrés JC
Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: En el estudio observacional "Modelo de Aplicación Clínica de Anticoagulantes Orales Directos" (MACACOD), estamos evaluando sistemáticamente los pacientes anticoagulados con AVK candidatos a cambio a ACOD. Los pacientes en TAO con AVK con niveles subóptimos de control (TRT < 65 %) tienen mayor riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos.

El Informe de Posicionamento Terapéutico (IPT) de la AEMPS considera los ACOD una opción terapéutica en el marco del SNS en aquellos pacientes con fibrilación auricular (FA) en tratamiento con AVK si el TRT, calculado por el método de Rosendaal, al menos 6 meses después del inicio, es inferior al 65 %.

En nuestro hospital realizamos desde 2019 un análisis sistemático para cambiar a pacientes candidatos a ACOD según esta recomendación. El objetivo de este trabajo es analizar las razones por las que algunos pacientes candidatos con este criterio de TRT no se acaban cambiando a ACOD.

Métodos: Durante un año hemos analizado todos los pacientes en tratamiento con AVK por FA con TRT < 65 % en algún momento, en los que se ha evaluado la posibilidad del cambio a ACOD. Se ha revisado la historia clínica y se ha realizado una entrevista a todos los candidatos. Los criterios pre-especificados al inicio del estudio, y añadidos al principal (TRT < 65 %) para tomar la decisión final, son los que se presentan en la tabla I.

Resultados: En el inicio (junio 2019) había 2850 pacientes con FA en TAO con AVK controlados en nuestra Unidad. A lo largo del estudio, 945 (33,1 % del total) han presentado en algún momento un TRT < 65 %. De estos, se ha cambiado a ACOD a 392 (41,5 %). Los motivos de persistencia en AVK de los 553 restantes (58,5 %) se reflejan en la tabla I.

Conclusiones: No se ha realizado el cambio en casi el 60 % de los pacientes evaluados. Otros motivos clínicos, además del TRT, deben ser considerados en los pacientes potencialmente candidatos según el actual IPT, antes de decidir el cambio a ACOD. Los motivos principales de la persistencia en AVK en nuestra serie han sido el descenso puntual del TRT < 65 % en un 36 % de los casos, seguido de la preferencia del paciente por mantener el tratamiento con AVK (17 %) y la insuficiencia renal con FGC < 20 mL/min (10 %).

Tabla I.

Motivos de persistencia con AVK	n	%
Descenso puntual TRT< 65 %	202	36,53
El paciente desea mantener AVK	93	16,82
Insuficiencia renal con FGC < 20 mL/min	58	10,49
Periodo de cambio (reinicio, pautas puente)	51	9,22
Interacción farmacológica con ACOD	32	5,79
Falta de adherencia	18	3,25
Anemia no estudiada	14	2,53
Estenosis mitral moderada-severa	11	1,99
Cáncer en progresión	10	1,81
Pesos extremos (< 40 kg > 120 kg)	5	0,90
Efectos adversos previos con ACOD	6	1,08
Elevación de transaminasas (> doble LSN)	1	0,18
Otros (no acude, ya cambiado, fragilidad, etc.)	52	9,40
Total general	**553**	**100,00**

PO-380 Consulta de Enfermería de control ACOD. Experiencia de un centro

Sánchez Iglesias JM; Aznar Moreno MV; Coll Vallier J; Signes Fort B; Paloma Mora MJ; Gómez Arteta E; Alburquerque Prieto C; Ceballos Bolaño C; Etayo Cabreja M; Castillo Reta N; Fernández Fernández A; Hernando Vicente A; Azcona Ciriza L; Redondo Izal M

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Introducción: El incremento de pacientes anticoagulados tanto con antagonistas de la vitamina K (AVK) como con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ha obligado a modificar el funcionamiento de las Unidades de Tratamiento Antitrombótico (UTA). Los ACOD tienen un perfil farmacológico más favorable (dosis fija, eliminación de restricciones dietéticas y menor interacción con medicamentos) pero no están exentos de complicaciones hemorrágicas. Un buen control de la anticoagulación es una de las prioridades de seguridad del paciente. Existe mucha evidencia científica que correlaciona la calidad de la anticoagulación con el riesgo de eventos trombóticos o hemorragias.

Métodos: Siguiendo las recomendaciones de la EHRA (European Heart Rhythm Association) se realizan revisiones al mes, a los tres y seis meses de haber iniciado tratamiento con ACOD. En nuestro centro, desde noviembre de 2019 hasta principios de mayo (2020), se hace el seguimiento por una unidad multidisciplinar. El personal de Enfermería valora al paciente, preguntándole por la adherencia, tolerancia, episodios hemorrágicos y trombóticos, cambios en la medicación concomitante y el peso. En la consulta del 3.er y 6.º mes se hace control analítico: hemograma, pruebas de coagulación basal, función renal y hepática. En caso de detectarse cualquier incidencia, se consulta con el hematólogo para valoración. Asimismo, tras la revisión del 6.º mes, se deriva al hematólogo para efectuar informe de alta y remitir a su médico de Atención Primaria para seguimiento posterior.

Resultados: El equipo multidisciplinar está formado por 4 enfermeras y 4 hematólogos con esquema rotatorio. Al principio se inició consulta dos días por semana, viéndose cada día a 4 pacientes y, tras asegurar un correcto funcionamiento, se amplió a tres días. Se han hecho un total de 165 revisiones a 150 pacientes con una edad media de 78,2 años y mediana de 79 años, siendo el 41,3 % mujeres y el 58,7 % varones. La frecuencia entre los distintos ACOD fue similar: apixaban 30,6 % (70 % a dosis de 5 mg/12 h y 30 % a 2,5 mg/12 h), rivaroxaban 27,3 % (85 % con dosis de 20 mg/24 h frente a 15 % con 15 mg/24 h), dabigatran 26,8 % (55 % a dosis de 150 mg/12 h y 45 % a dosis de 110 mg/12 h) y edoxaban, con un 15,3 % del total (83 % a dosis de 60 mg/24 h y 17 % a dosis de 30 mg/24 h). La adherencia fue buena, alcanzando un 98,8 %. No se registró ningún evento trombótico. Se constataron un total de 7 episodios hemorrágicos (4,3 %) de los cuales 3 fueron de grado 2 (2 casos de rectorragia y 1 caso de hematuria), que obligaron a suspender el tratamiento provisionalmente, y 1 de ellos precisó reducción de la dosis del fármaco. El resto de eventos hemorrágicos fueron de carácter leve. Se requirió de atención médica en 4 ocasiones (2,4 %) y valoración para alta en 13 de ellos (8,6 %).

Conclusiones: Una unidad multidisciplinar, con un seguimiento activo por parte de Enfermería supervisado por un hematólogo, puede ser una buena opción para asegurar una calidad asistencial excelente; como se ha podido constatar en nuestro centro. Desde la implementación en nuestro hospital de la consulta de control ACOD, se ha podido realizar un correcto seguimiento del paciente anticoagulado con ACOD, efectuándose el calendario de revisiones recomendado por la EHRA sin demora. Asimismo, se ha logrado acortar la lista de espera para otras consultas de coagulación.

Conflictos de interés: Ningún autor declara tener conflictos de interés

PO-381 Manejo de la anticoagulación oral en pacientes ambulatorios con fibrilación auricular en tiempos de pandemia: una oportunidad de cambio

Rodríguez Alén JA; De la Torre de la Paz M; Rollón Simón N; Daza Pozo S; Muñoz Rodríguez A; Abío Calvete MO; Parrilla Navamuel L; Albiño Salazar KG; Figaredo García-Mina G; Cuesta Tovar J

Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo

Introducción: Se calcula que hay alrededor de un millón de anticoagulados en España, de los cuales un 60 % lo están por fibrilación auricular no valvular (FANV), con una edad mediana de 75 años. Más del 40 % de estos pacientes presentan un control inadecuado de la anticoagulación con fármacos antivitamina K (AVK). Aunque los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se consideran de primera elección, en nuestro medio todavía son utilizados minoritariamente. La reciente epidemia de COVID-19 ha hecho que, entre otras medidas, se haya hecho un esfuerzo para el cambio a ACOD en aquellos pacientes con FANV con dificultades para un buen control con AVK. Presentamos nuestra experiencia en el Área Sanitaria de Toledo.

Métodos: Se valoró a todos los pacientes con FANV que acudieron a nuestra Unidad y los remitidos telemáticamente desde Atención Primaria sin contraindicaciones para la administración de ACOD. Se revisó la historia clínica y se contactó con el paciente o con el equipo de Atención Primaria (AP) para recabar los datos necesarios (edad, peso, función renal y hepática, riesgo trombótico y hemorrágico, posibles interacciones farmacológicas). Se descartaron aquellos pacientes que no tenían análisis efectuados en el último año, o carecían de los datos mínimos necesarios. Se eligió en cada caso el ACOD más adecuado según el perfil del paciente y sus preferencias. En caso de duda, se eligieron los ACOD con menor eliminación renal. Se completó el documento de visado telemáticamente y se contactó con su médico de AP para dar instrucciones al paciente y para seguimiento posterior en AP o en nuestra consulta específica de ACOD. Se contó con la colaboración del Servicio de Coordinación e Inspección Médica del SESCAM, que flexibilizó los criterios de visado, permitiendo comenzar la anticoagulación directamente con ACOD o cambiar desde AVK, por las dificultades en el acceso al control de INR.

Resultados: Desde finales de marzo a finales de junio de 2020 iniciaron ACOD un total de 61 pacientes (51 cambios desde AVK y 10 nuevos). El 66 % eran mujeres. La mediana de edad fue de 79 años. El 80 % presentaban un CHA2DS2-VASc = 3 (Tabla I). En 15 pacientes se utilizaron dosis reducidas, según recomendaciones de ficha técnica (Fig. 1). El tiempo medio de seguimiento fue de 86 días (21-114). No hubo complicaciones trombóticas. Solo hubo 4 hemorragias leves y una grave (hemorragia subaracnoidea tras traumatismo craneoencefálico). Hubo 6 muertes, ninguna relacionada con la anticoagulación. Al menos en 6 pacientes se confirmó infección por SARS-CoV-2.

Tabla I. Características de los pacientes (n = 61)

Mediana de edad (rango)	80 (50-93)
Hombres/mujeres	21/40
CHA_2DS_2-VASc mediana (rango)	4 (0-7)
HAS-BLED mediana (rango)	2 (0-4)
Días de seguimiento (rango)	86 (21-114)
Complicaciones trombóticas	0
Hemorragias leves (%)	4 (6,5)
Hemorragias graves (%)	1 (1,6)
Suspensión de la anticoagulación (%)	1 (1,6)
Cambio de anticoagulante (%)	3 (4,9)
Fallecidos (%)	6 (9,8)

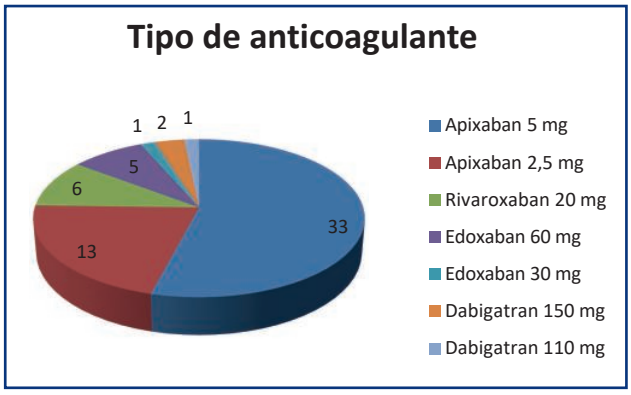


Figura 1. Elección de anticoagulante.

Conclusiones:

1. La situación de pandemia de COVID-19 ha representado una oportunidad para aumentar la proporción de pacientes con ACOD y mejorar la calidad de la anticoagulación.
2. El cambio a ACOD puede hacerse telemáticamente con seguridad, seleccionando a los pacientes y colaborando con todos los implicados (paciente, Atención Primaria, Inspección, Cardiología y resto de especialidades relacionadas).
3. Consideramos fundamental el papel de las Unidades de Tratamiento Antitrombótico como elementos clave en la mejora de la calidad de la anticoagulación oral.

PO-382 Incidencia de complicaciones trombohemorrágicas en el periprocedimiento del tratamiento anticoagulante oral con antivitamina K

Argüello Marina M; Gutiérrez Jomarrón I; Castilla García L; Flores Ballester E; Sánchez Prieto I; Valenciano Martínez S; Aspa Cilleruelo JM; Martínez C; López Rubio M; Callejas Charavía M; Magro Mazo E; Gil Fernández JJ; Villafuerte Gutiérrez P; Martín Y; Conde Royo D; Ramírez García P; García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Durante el seguimiento del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con antagonistas de la vitamina K (AVK), el paciente será sometido a procedimientos invasivos. La decisión de retirar o mantener el TAO, así como la necesidad o no de implementar una terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM), estará determinada por el riesgo trombótico del paciente y por el riesgo hemorrágico de la intervención.

Objetivos: Determinar la incidencia de complicaciones trombohemorrágicas en el periprocedimiento del paciente con TAO, limitando el uso de HBPM a los pacientes de alto riesgo trombótico con el objetivo de disminuir los eventos hemorrágicos relacionados con la intervención quirúrgica.

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico y observacional de 102 pacientes intervenidos entre diciembre de 2019 y junio de 2020, con un seguimiento posterior de 4 semanas. El manejo periprocedimiento del TAO se realizó en la consulta de anticoagulación según el protocolo hospitalario aprobado en el Comité de Trombosis, que clasifica a los pacientes de acuerdo al riesgo trombótico (RT) (Tabla I), y las intervenciones en tres grupos según el riesgo hemorrágico (RH). Así, se suspende el AVK 3 días antes de la intervención y se reanuda a las 24 horas de la misma. El empleo de HBPM como terapia puente se reserva a pacientes con alto RT. Se inicia al suspender el TAO y se reintroduce junto al mismo 24 horas tras la intervención durante 3 días (si no existan complicaciones hemorrágicas). Dado que los pacientes que requieren terapia puente con HBPM son los definidos como de alto RT, la dosis de esta es terapéutica.

Se han retirado del estudio todas las intervenciones pospuestas por COVID, y no se incluyeron pacientes con COVID 19 positivo.

Resultados: Las características de la población se resumen en la tabla II. El principal motivo de anticoagulación es la fibrilación auricular (FA). La mayoría de los pacientes son de bajo RT y RH según las escalas CHADs-VASc y HAS-BLED.

Tabla I. Estratificación de riesgo trombótico

Riesgo	Motivo de anticoagulación		
	Válvulas mecánicas cardiacas	**Fibrilación auricular**	**Tromboembolismo venoso**
Alto	Posición mitral Posición tricúspide (incluido biológicas) Posición aórtica (prótesis monodisco) Ictus/AIT < 6 meses	CHA2DS2-VASc 7-9 Ictus/AIT < 3 meses Valvulopatía reumática mitral	ETV reciente (< 3 meses) Trombofilia grave (homocigosis Factor V Leyden, 20210 protrombina, déficit de proteína C, S o Antitrombina, defectos múltiples, Síndrome antifosfolípido)
Moderado	Posición aórtica + 1 factor de riesgo (FA, ictus/AIT previo > 6 meses, DM, IC, Edad > 75 años)	CHA2DS2-VASc 5-6 Ictus/AIT > 3 meses	ETV 3-12 meses previos Trombofilia no grave (heterocigosis para factor V Leyden o mutación 20210 A de la protrombina ETV recurrente ETV + cáncer activo
Bajo	Posición aórtica sin factores de riesgo	CHA2DS2-VASc 1-4 sin ictus/AIT previo	ETV > 12 meses

*CHA2DS2-VASc: 1 punto para insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad 65-74 años y enfermedad vascular (artropatía periférica, cardiopatía isquémica o placa de aorta complicada) y 2 puntos para edad ≥ 75 años y antecedentes de ictus, AIT o embolia periférica.
AIT: accidente cerebrovascular transitorio; DM: diabetes *mellitus;* FA: fibrilación auricular; FR: factor de riesgo; IC: insuficiencia cardiaca; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

En la tabla III se muestran las intervenciones realizadas y los eventos clínicos durante el periodo de seguimiento. Se describen 6 eventos hemorrágicos posquirúrgicos (0,06 %).

Tabla II. Características demográficas de la población

	n = 102
Mediana de edad	73 (41-93)
Mujeres	52 (51 %)
Obesidad (IMC > 10)	5 (4,9 %)
Hábito tabáquico activo	11 (10,8 %)

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Características demográficas de la población

AP de trombosis	29 (28,4 %)	ACVA: 11 (37,9 %)
		TVP: 9 (31 %)
		TEP: 3 (10,3 %)
		Isquemia arterial aguda: 2 (6,8 %)
		AIT: 1 (3,5 %)
		TEP+TVP: 2 (7 %)
		Trombosis de la coronaria descendente anterior: 1 (3,5 %)
AP de diátesis hemorrágica	6 (5,9 %)	Hemorragia digestiva alta: 2 (53,3 %)
		Hematoma subdural: 1 (16,7 %)
		Hemoperitoneo: 1 (16,7 %)
		Hemovítreo espontáneo: 1 (16,7 %)
		Sangrado gingival moderado: 1 (16,7 %)
CHA2DS2-VASc (riesgo trombótico)	Bajo riesgo (1-4)	76 (74,5 %)
	Riesgo moderado (5-6)	20 (19,6 %)
	Alto riesgo (> 6)	6 (5,9 %)
HAS-BLED (riesgo hemorrágico)	Bajo riesgo (1-3)	93 (91,2 %)
	Alto riesgo (4-7)	9 (8,8 %)
Motivo de anticoagulación	FA	69 (67,6 %)
	Prótesis valvular mecánica	13 (12,7 %)
	TEP	5 (4,9 %)
	TVP	11 (10,8 %)
	Otros*	4 (3,9 %)

*Agenesia de cava, disfunción ventricular severa, trombo mural aórtico (2).
AP: antecedentes personales; AIT: accidente isquémico transitorio; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; FA: fibrilación auricular; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla III. Incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas según el RT del paciente y el RH de la intervención

Riesgo trombótico del paciente		Riesgo hemorrágico de la cirugía		Evento hemorrágico	Evento trombótico	Reintroducción AVK al día siguiente de la intervención
Alto riesgo trombótico	31,3 %	Alto/moderado RH	11 (10,7 %)	1 *(1 %)	0 %	9 (81,8 %)
		Bajo RH	10 (9,8 %)	2 (1,9 %)		10 (100 %)
		Mínimo RH	17 (6,9 %)	0 (0 %)		16 (94,1 %)
Bajo riesgo trombótico	68,7 %	Alto/moderado RH	25 (24,5 %)	0 (0 %)		16 (69,6 %)
		Bajo RH	17 (16,7 %)	2 (1,9 %)		13 (86,7 %)
		Mínimo RH	22 (21,6 %)	1 (1 %)		20 (95,2 %)

*Requirió ingreso para manejo. RH: riesgo hemorrágico.

De entre ellos, solo uno (hemoperitoneo tras colecistectomía) requirió ingreso para manejo, resolviéndose con tratamiento conservador. Los otros 5 fueron eventos leves que se manejaron ambulatoriamente. No se registró ningún evento trombótico. En general, en pacientes con alto RT se reintrodujo TAO al día siguiente del procedimiento, siendo algo menor el porcentaje en pacientes sometidos a intervención de alto RH. En los pacientes de bajo RT, la reintroducción a las 24 horas fue algo menor, ajustándose de igual forma al RH de la intervención.

Conclusiones: La estandarización mediante un protocolo de manejo periprocedimiento del TAO que ajuste la terapia puente con HBPM según los factores de riesgo individuales de cada paciente, se traduce en una reducción de la incidencia de complicaciones hemorrágicas sin aumento secundario de los eventos tromboembólicos. El presente estudio demuestra la importancia de la centralización del manejo periprocedimiento unificado mediante un protocolo establecido.

Conflicto de intereses: Se declara que no existe ningún conflicto de interés.

PO-383 Eventos trombóticos en pacientes afectos de mieloma múltiple en tratamiento con fármacos inmunomoduladores en nuestro centro en 2008-2018

Mayani Mayani K[1]; De Bonis Braun C[2]; Pardina Echevarría M[2]; Lacalzada Higueras C[2]; Pérez Pinilla B[2]; Ávila Idrovo FL[2]; Martín Martín A[2]; Solé Magdalena A[2]; Bienert García A[2]; Barrios Sulveza MP[2]; Gutiérrez Murillo L[2]; Iraheta Reyes SE[2]; Lakhwani Lakhwani S[2]; Martín Santos T[2]; Pecos Dorta P[2]; Rodríguez Salazar MJ[2]; González González BJ[2]; Raya Sánchez JM[2]; Machado Machado P[2]; Hernández García MT[2]

[1]Hospital General de La Palma. Santa Cruz de Tenerife. [2]Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: Los fármacos inmunomoduladores (IMID) son uno de los pilares fundamentales del tratamiento del mieloma múltiple. Está bien descrito el riesgo de trombosis asociado a estos fármacos por lo que realizamos revisión de los pacientes tratados en la última década (2008-2018) para conocer la magnitud de este fenómeno en nuestro centro.

Métodos: Se realiza una revisión retrospectiva de los pacientes afectos de mieloma múltiple tratados con talidomida, lenalidomida o pomalidomida entre los años 2008-2018. Se recopilaron datos demográficos, esquema y duración de tratamiento, profilaxis antitrombótica utilizada así como principales factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad). Los datos de cada episodio de tratamiento fueron recopilados por separado y se analizaron mediante el uso del paquete estadístico de Microsoft Excel.

Resultados: Entre los años 2008 y 2018 hay un total de 122 pacientes tratados con un fármaco IMID completando un total de 175 tratamientos; En cuanto a las características basales de los pacientes, hay un predominio de hombres sobre mujeres en una proporción 1,9:1; presentan una media de edad al diagnóstico de 63 años (± 11,6 años) con un total de 77 pacientes mayores de 65 años (63%). El IMID más utilizado fue la lenalidomida (61 %) seguido de la talidomida (27 %). La mediana de duración de los tratamientos fue de 12 meses (rango 1-81 meses).

La profilaxis utilizada con mayor frecuencia fue la heparina de bajo peso molecular (83 %) que hasta en un 20 % de los pacientes se cambió por ácido acetilsalicílico. Se produjeron un total de 13 eventos trombóticos (8 en hombres y 5 en mujeres), lo cual supone una incidencia del 7,4 % de los tratamientos. La mayoría de los eventos (77 %; n = 10) se producen con lenalidomida y sólo un 23 % (n = 3) con talidomida. En todos los eventos, el tratamiento con IMID fue concomitante con corticoides.

En los pacientes que presentan eventos trombóticos hubo un 53,8 % de los casos (n = 7) en profilaxis con heparina y en un 38,4 % de los casos hubo un cambio en la profilaxis antitrombótica. De los factores de riesgo cardiovascular estudiados, el más frecuente es la hipertensión (61,5 %). En cuanto a la severidad de los eventos, uno de ellos fue fatal (colitis isquémica secundaria a trombosis en la aorta); uno se consideró grave (tromboembolismo pulmonar bilateral) y el 85 % restante fueron trombosis venosas profundas de miembros inferiores con compromiso exclusivamente local.

Conclusiones: La incidencia de eventos trombóticos observada (7,4 %) es similar a la descrita en la bibliografía en los pacientes que realizan profilaxis antitrombótica, con una tasa de letalidad inferior al 1 %. En nuestra cohorte, el 100 % de los eventos se producen durante la concomitancia de IMID y esteroides, detectando como otros factores de riesgo posibles la hipertensión arterial y el cambio de profilaxis durante el tratamiento. Una valoración global del riesgo trombótico valorando las comorbilidades del paciente y la elección de la profilaxis más adecuada puede ayudar a prevenir los eventos y a tratarlos eficazmente de forma precoz.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen relaciones financieras relevantes relacionadas con este manuscrito.

PO-384 Trombocitopenia inducida por heparina, experiencia en el Hospital General Universitario de Castellón en un periodo de 5 años

Buelvas de la Ossa K; Mas Esteve M; Claros Barrachina N; Trejos Carvajal Diana M; García Boyero R; Carrascosa Mastell P; Freiria Alberte C; Linares Latorre MD; Fernández-Delgado Momparler M; Clavel Pía J; Serrano Picazo L; Cañigral Ortiz C; Guinot Martínez M; Martínez Gaspar T; Cañigral Ferrando G

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

Introducción: La complicación más común y reconocida del tratamiento con heparina es la hemorragia, pero existe otra potencialmente grave, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Material y métodos: Se analiza el periodo entre 2015 y 2019 para conocer las características de las diferentes variables implicadas: diagnóstico al ingreso, servicio de procedencia, tipo de anticoagulación, grado de trombocitopenia, presencia de trombosis, *score* 4T (trombocitopenia, momento de la trombocitopenia,

trombosis y otros motivos), resultado de anticuerpos anti -FP 4 –heparina (Ac FP4H) y tratamiento posterior en las sospechas de TIH a los que se solicitó Ac FP4H en un único centro y de forma consecutiva, con intención de analizar las diferentes variables y comparar datos con los aportados en la literatura. Se recogió la información de forma retrospectiva y se analizó descriptivamente utilizando el programa estadístico SPSS v 15.0.

Resultados: En este periodo hubo 25 sospechas de TIH, de los cuales un 64 % de los casos precedían de servicios médicos y un 36 % de quirúrgicos; siendo los servicios de cardiología y neurología donde hubo mayor número de casos. El 96 % estaban recibiendo heparina de bajo peso molecular (HBPM) mientras que el resto Heparina no fraccionada (HNF). De las 25 sospechas de TIH, 5 presentaban un *score* de riesgo bajo, 17 intermedio y 3 alto. En todos los casos se determinaron los Ac FP4H. En los de riesgo alto e intermedio se interrumpió el tratamiento con heparina, cambiándose por fondaparinux. Todos los pacientes con *score* de bajo riesgo presentaron Ac FP4H negativos. De los 17 con *score* intermedio, 5 presentaron Ac FP4H positivos, 7 indeterminados y 5 negativos. Los 3 pacientes con *score* de alto riesgo, presentaron Ac FP4H positivos (1 paciente fue inicialmente indeterminado). La cifra media de plaquetas al diagnóstico de TIH fue 49 x 10^9/L (rango 6-97 x 10^9/L), de los casos positivos un 75 % (n = 6) alcanzaron > 100 x 10^9/L plaquetas y el 25 % (n = 2) alcanzó > 150 x 10^9/L plaquetas. Tras el diagnóstico e inicio del tratamiento, el tiempo medio hasta alcanzar recuperación del recuento plaquetar fue de 2,68 días (> 50 x 10^9/L) y de 9,75 días (> 100 x 10^9/L). En solo 2 casos se asoció a trombosis coincidiendo con los *score*s de alto riesgo.

Conclusiones: En la presente revisión se describen las características clínico-analíticas del diagnóstico de la TIH en nuestro centro en un periodo de 5 años. En nuestra serie, la TIH es más frecuente en pacientes procedentes de servicios médicos y aunque la experiencia es limitada, se observa correlación entre la sospecha clínica, el *score* T4 y los resultados del test realizado, pareciendo el *score* T4 una herramienta útil para estimar la probabilidad pretest de TIH. Sería interesante poder comparar el *score* T4 con otros métodos diagnósticos, con el fin de realizar una mejora en el reconocimiento rápido y el tratamiento de estos pacientes disminuyendo así la morbimortalidad asociada a la TIH.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PO-385 Comportamiento en vida real de los anticoagulantes orales de acción directa en la población con fibrilación auricular y obesidad mórbida

Navarro-Almenzar B; García-Candel F; Cerezo-Manchado JJ; Fernández Poveda E; Leal Rubio JD; Sánchez Villalobos M; Serrano Jara C; Cascales Hernández A; Moraleda Jiménez JM
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente en el mundo y la principal causa de anticoagulación. Cada vez son más los pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para la prevención del ictus en este contexto. Entre estos pacientes, hay un porcentaje no despreciable de pacientes con obesidad mórbida, en los cuales la ISTH no recomienda su uso ya que no está clara su eficacia y seguridad en esta población.

Objetivos: Analizar la seguridad y eficacia de los ACOD en la población con fibrilación auricular y obesidad mórbida en la práctica clínica diaria, así como el porcentaje de pacientes mal dosificados.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con FA con peso = 120 kg y/o índice de masa corporal (IMC) = 40, que iniciaban tratamiento con un ACOD por primera vez, entre enero de 2013 y diciembre de 2016. Se calcularon las tasas de muerte, ictus isquémico y eventos hemorrágicos y el porcentaje de pacientes mal dosificados y su significación clínica. El seguimiento medio fue 20,2 ± 7,3 meses (1,68 años).

Resultados: Se incluyeron 135 pacientes con obesidad mórbida. La edad media fue 71 ± 11 años. El 60,7 % eran mujeres. El ACOD más prescrito fue rivaroxaban (40 %) seguido de apixaban (30,4 %) y dabigatran (28,9 %). Ningún paciente estaba en tratamiento con edoxaban. Las puntuación media de las escalas CHA2DS2-VASc fue 3,7 ± 1,6 y de la escala HAS-BLED 2,3 ± 0,9. La mayoría de la población (91,6 %) era hipertensa y un 37,8 % tenía diabetes. El 21,5 % tenía insuficiencia cardiaca. El 8 % tomaba antiagregantes de forma concomitante. Solo una minoría de pacientes (4,4 %) tenía un aclaramiento renal menor de 50 mL/min. El 77,3 % de los pacientes estaban tomando la dosis estándar del fármaco.

La tasa de muerte, ictus isquémico y hemorragia mayor fueron 0,05, 0,01 y 0,03 respectivamente. No se registró ninguna hemorragia intracraneal durante el seguimiento. Al comparar con el grupo sin obesidad mórbida, no se encontraron diferencias en cuanto a los eventos estudiados salvo una mayor tasa de sangrado menor en la población sin obesidad mórbida (0,04 *vs.* 0,09 %, p = 0,03).

En el análisis multivariado, un mayor IMC, una puntuación más alta en la escala de HAS-BLED y la diabetes fueron factores independientes de mortalidad. Tomar la dosis estándar se comportó como factor protector de muerte. Veinticinco pacientes (18,5 %), estaban recibiendo una dosis incorrecta según la ficha técnica, estando mayoritariamente infradosificados, lo cual se tradujo en una mayor mortalidad (24 % *vs.* 5,5 %, p = 0,003) y sangrado mayor (12,0 % *vs.* 2,7 %, p = 0,007) con respecto al grupo bien dosificado en la población con obesidad mórbida. Para los eventos ictus isquémico y hemorragia mayor, no se asoció ninguna variable de manera independiente en el multivariado.

Conclusiones: No se ha encontrado una mayor tasa de mortalidad, ictus isquémico o eventos hemorrágicos mayores en la población con obesidad mórbida en nuestro medio, por lo que podríamos concluir que se pueden usar de manera segura en este grupo de pacientes. No obstante, son necesarios estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos para asegurar esta afirmación con más rotundidad

PO-386 Valor del 4Ts *score* frente a los anticuerpos anti-PF4 y características clínicas de pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina

Fernández-Luis S[1]; Fernández García S[1]; Pérez Montes R[1]; Méndez Navarro GA[1]; González-Mesones Galán B[1]; Cerezo Martín JM[1]; Pérez-Periañez Orillo L[2]; Romón Alonso JÍ[1]; Gómez Lamas D[1]; Calvo Sánchez JÁ[1]; Domínguez García JJ[1]; Ocio San Miguel EM[1]

Servicios de [1]Hematología y [2]Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) ocurre en el 0,2-3 % de los pacientes expuestos a derivados de la heparina, situación frecuente en pacientes ingresados. Es una complicación con elevada morbimortalidad, especialmente si se retrasa el diagnóstico, y con un manejo específico, por ello es importante detectarla de forma precoz y diferenciarla de otras causas de trombocitopenia.

Objetivos: El objetivo del estudio es describir a los pacientes con sospecha de TIH en los que se ha realizado un estudio de detección de anticuerpos anti-factor 4 plaquetario (anti-PF4).

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los estudios realizados en pacientes con sospecha de TIH entre octubre de 2017 y febrero de 2020 en nuestro centro. Se aplicó el 4Ts *score* para valorar el riesgo pretest de padecer TIH en función de datos clínicos: alto 6-8 puntos, intermedio 4-5 puntos, bajo 0-3 puntos. Los anticuerpos anti-PF4 se detectaron mediante inmunoensayo turbidimétrico de partículas de latex HemosIL® (Werfen®), con sensibilidad 60,2 % y especificidad 94,6 %.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se estima que unos 25 000 pacientes ingresados recibieron derivados de heparina, solicitándose en 28 pacientes la determinación de anticuerpos por sospecha de TIH. El 68 % de las solicitudes procedían de los servicios de Nefrología, Hematología y Cardiología/Cirugía Vascular.

El 4Ts *score* fue alto en 3 (11 %) pacientes, intermedio en 15 (54 %) y bajo en 10 (36 %). En todos los pacientes con 4Ts de alto riesgo se detectaron anticuerpos anti-PF4, frente a un 20 % de positivos tanto en los pacientes con 4Ts *score* de riesgo intermedio (3/15) como bajo (2/20). Se muestra en la figura 1.

En los 8 pacientes que dieron resultado positivo (28,6 % de los estudiados y 0,03 % de los expuestos a heparina), predominaban las mujeres (5; 62,5 %) y pacientes bajo terapia renal sustitutiva durante el episodio (6; 75 %). Seis pacientes positivos (75 %) estaban en tratamiento con heparina no fraccionada (HNF), frente a 4 (20 %) de los negativos (p = 0,011). Las características de los pacientes se encuentran en la tabla I.

La cifra media de plaquetas el día de la realización de la prueba fue similar en los pacientes positivos y negativos (68 000/Ul *vs.* 53 700/Ul; p = 0,248), con una media de descenso respecto a la cifra al inicio del tratamiento anticoagulante del 56,3 % y 53,9 % (p = 0,821), respectivamente.

Durante el periodo de trombocitopenia, se produjeron trombosis venosas solo en los pacientes positivos (3 pacientes *vs.* 0, p = 0,011) mientras que hubo trombosis arteriales tanto en pacientes positivos (2; 25 %) como negativos (4; 20 %). Tres de los pacientes positivos (37,5 %) sufrieron una parada cardiorrespiratoria (PCR) reanimada.

Tras el resultado positivo, en 2 pacientes se suspendió la anticoagulación y en 6 se modificó a argatrobán (4) o bivalirudina (2).

La recuperación de 100 000 plaquetas/Ul fue del 87,5 % en los pacientes positivos y del 85 % en los negativos, siendo más rápida en los pacientes positivos (mediana 2,5 *vs.* 10 días, p =0,005).

Conclusiones: En nuestra serie, un 4Ts *score* alto es muy predictivo de TIH, mientras que únicamente en un 20 % de los pacientes con 4Ts *score* bajo o intermedio se detectaron anticuerpos anti-PF4. El riesgo de TIH está aumentado en mujeres y en pacientes en los que se emplea HNF. Los pacientes con anticuerpos anti-PF4 presentaron más eventos trombóticos venosos y, sorprendentemente, una elevada incidencia de parada cardiorrespiratoria. La recuperación de la cifra de plaquetas fue más rápida en pacientes con anticuerpos anti-PF4.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

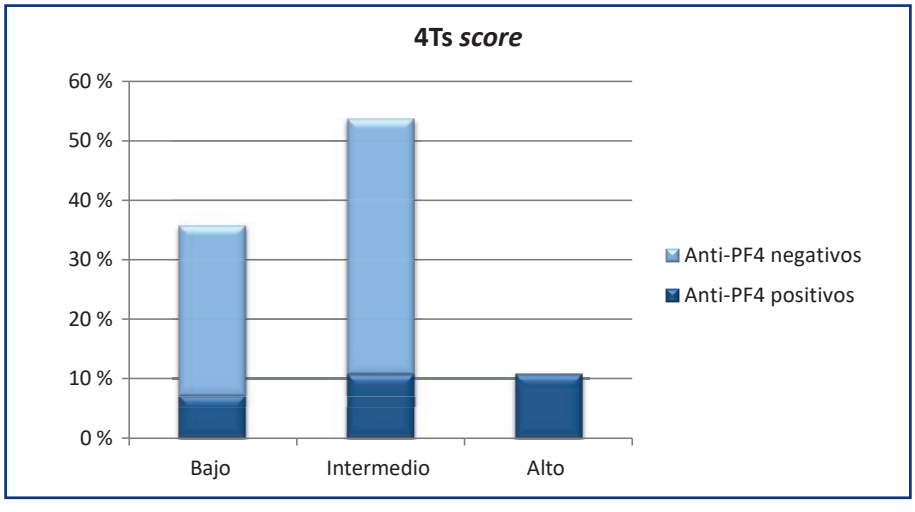


Figura 1. 4Ts *score.*

Tabla I. Características de los pacientes

	Total pacientes (n = 28)	Positivos (n = 8)	Negativos (n = 20)	p-value
Edad, mediana (RIC)	69 (62-77)	66 (62,5-80,5)	70 (62,5-75,5)	0,878
Sexo, n (%)				
Masculino	18 (64)	3 (37,5)	15 (75)	0,091
Femenino	10 (36)	5 (62,5)	5 (25)	
Anticoagulación previa, n (%)				
Dicumarínicos	7 (25)	2 (25)	5 (25)	0,690
ACOD	3 (11)	0	3 (15)	
HBPM	1 (4)	0	1 (5)	
Trombosis previa, n (%)				0,482
Venosa	6 (21)	1 (12,5)	5 (25)	
Arterial	6 (21)	1 (12,5)	5 (25)	
Nefropatía previa, n (%)				0,777
Sin diálisis	5 (18)	1 (12,5)	4 (29)	
En diálisis	5 (18)	2 (25)	3 (15)	
Trasplante, n (%)				0,816
Renal	4 (14)	1 (12,5)	3 (15)	
Cardiaco	1 (4)	0	1 (5)	
TPH alogénico	1 (4)	0	1 (5)	
Neoplasia activa, n (%)	5 (18)	0	5 (25)	0,281
Cirugía reciente, n (%)	10 (36)	3 (37,5)	7 (35)	1
Ingresado en UCI, n (%)	14 (50)	5 (62,5)	9 (45)	0,678
Soporte circulatorio, n (%)				0,245
Hemodiálisis	9 (32)	5 (62,5)	4 (20)	
Hemofiltro	4 (14)	1 (12,5)	3 (15)	
ECMO	2 (7)	0	2 (10)	
Tipo de heparina, n (%)				0,011
HBPM	18 (64)	2 (25)	16 (80)	
HNF	10 (36)	6 (75)	4 (20)	
Dosis anticoagulación, n (%)				1
Profilaxis	19 (68)	6 (75)	13 (65)	
Tratamiento	9 (32)	2 (25)	7 (35)	

PO-387 Impacto de la información y el idioma en la adherencia y el tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad tromboembólica venosa

Facal Malvar A[1]; García Ferreiro S[2]; Carballeira Seoane L[1]; Guede Rodríguez A[1]; Ferreiro Argüelles M[1]; Santos Díaz P[1]; Feijóo Valencia E[1]; Oubiña Hermida P[1]; Trastoy López A[1]; Dios Loureiro A[1]; Amador Barciela L[1]

[1]Hospital Montecelo. Pontevedra.[2]Estudiante

Introducción: La adherencia al tratamiento anticoagulante oral se considera clave para asegurar la eficacia del tratamiento. El número de pacientes anticoagulados es cada vez mayor debido al incremento de la esperanza de vida y a que la prevalencia de las patologías que se anticuagulan aumentan con la edad. Existen múltiples factores que pueden afectar a una buena adherencia. En una comunidad autónoma como Galicia con dos lenguas oficiales el idioma podría ser una de ellas.

Objetivo: El objetivo principal del estudio fue investigar la relación entre el conocimiento que tiene el paciente de su propia enfermedad y del tratamiento con una buena adherencia, así como la influencia del idioma. Como objetivos secundarios planteamos investigar la asociación de variables socioeconómicas, educativas y sanitarias con la adherencia en pacientes con fibrilación auricular (FA) o enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Material y métodos: Estudio observacional de intervención comunitaria mediante cohortes prospectivas en pacientes con FA o ETV que inician tratamiento con anticoagulantes orales en el área EOXI-PONTEVEDRA-O SALNÉS desde el 31/10/18 hasta el 31/1/2019. En la primera cita se les explica en gallego o castellano (a elección del paciente) la enfermedad por la cual se les va a anticoagular y en que consiste el tratamiento, detallando los riesgos y beneficios de la terapia y los cuidados que deben tener mientras estén bajo la anticoagulación oral. Se recoge además los niveles de estudio de los pacientes y la edad. A los 3 meses se concertó una segunda cita para valorar la adherencia y los conocimientos retenidos.

Resultados: Participaron 226 pacientes, 49,1 % hombre y 50,9 % mujeres. La edad media de los pacientes fue de 73,4 años. Un 10,6 % de ellos tenían indicación de anticoagulación por ETV y un 89,4 % por FA. El 61,5 % se anticoagularon con anticoagulantes de acción directa (ACOD) frente a un 38,5 % que iniciaron anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK). El 88,5 % resultaron adherentes. De los factores se relacionaron con mejor adherencia la edad avanzada, el conocimiento de la enfermedad y el sexo femenino. No se encontró relación entre la adherencia y el idioma, el tipo de patología, el fármaco anticoagulante, el nivel de estudios o la polimedicación.

Conclusiones: La adherencia al tratamiento anticoagulante oral resultó elevada en este estudio. Se establecieron unos predictores de buena adherencia que son sexo femenino, mayor edad y mayor conocimiento de la terapia.

Conflicto de interes: No conflicto de intereses.

PO-388 Eficacia y complicaciones en el uso de dosis bajas de complejo protrombínico (Prothomplex®) para la reversión urgente de fármacos antivitamina K en la práctica clínica

Arzuaga Méndez J; Moreno Gámiz M; Insunza Olega L; Céspedes López R; Aranguren L; Lobo Olmedo A; Sierra Aisa C; Moretó Quintana A; García Ruiz JC

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

Introducción: El concentrado complejo protrombínico (CCP) está indicado para la reversión urgente de la anticoagulación de pacientes tratados con fármacos anti-vitamina K. Nuestro objetivo es determinar la eficacia e incidencia de complicaciones de este tratamiento en la práctica habitual en nuestro centro y determinar si dosis inferiores a las indicadas en ficha técnica podrían ser suficientes para lograr una correcta hemostasia.

Pacientes y métodos: Se han recogido de forma retrospectiva todos los pacientes tratados con acenocumarol o warfarina que recibieron Prothromplex® (CCP) en nuestro centro para reversión inmediata de la anticoagulación por hemorragia o necesidad de intervención quirúrgica urgente, durante un periodo de 6 meses (enero a diciembre de 2018). Se han comparado los pacientes que recibieron un 75 % o menos de la dosis indicada según ficha técnica (dosis bajas) con los que recibieron más del 75 % de la misma (dosis habitual).

Resultados: En el periodo estudiado 79 pacientes recibieron CCP. Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. EL 94,5 % de los pacientes alcanzó un INR menor a 1,5 en el control de coagulación inmediato tras la reversión con Prothromplex®. La tasa global de trombosis en la cohorte fue del 2,53 % (2/79 pacientes) y la mortalidad global a 30 días fue del 16,5 %, 0 % en los pacientes revertidos por cirugía urgente y 21,3 % en los revertidos por sangrado (p = 0,03). La principal causa de muerte fue la incapacidad de controlar la hemorragia o las secuelas de la misma (9 hemorragias en SNC, 3 roturas de aneurisma aórtico y un paciente politraumatizado); 69 de los 79 pacientes se han incluido en la comparación por dosis (10 fueron excluidos por ausencia del peso en la historia clínica). Los pacientes que recibieron dosis bajas normalizaron el INR en la misma proporción que los que recibieron dosis habitual. No hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas quirúrgicas ni en el fallo en control de las hemorragias agudas, incidencia de trombosis ni mortalidad a los 30 días en los pacientes tratados con dosis bajas respecto a las dosis habituales (Tabla I y Fig. 1).

Conclusiones: El Prothromplex® es un medicamento eficaz y seguro para la reversión urgente de la anticoagulación en pacientes tratados con fármacos anti-vitamina K. Dosis menores a las habituales podrían ser suficientes sin comprometer la eficacia de la reversión ni aumentar las complicaciones hemorrágicas.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

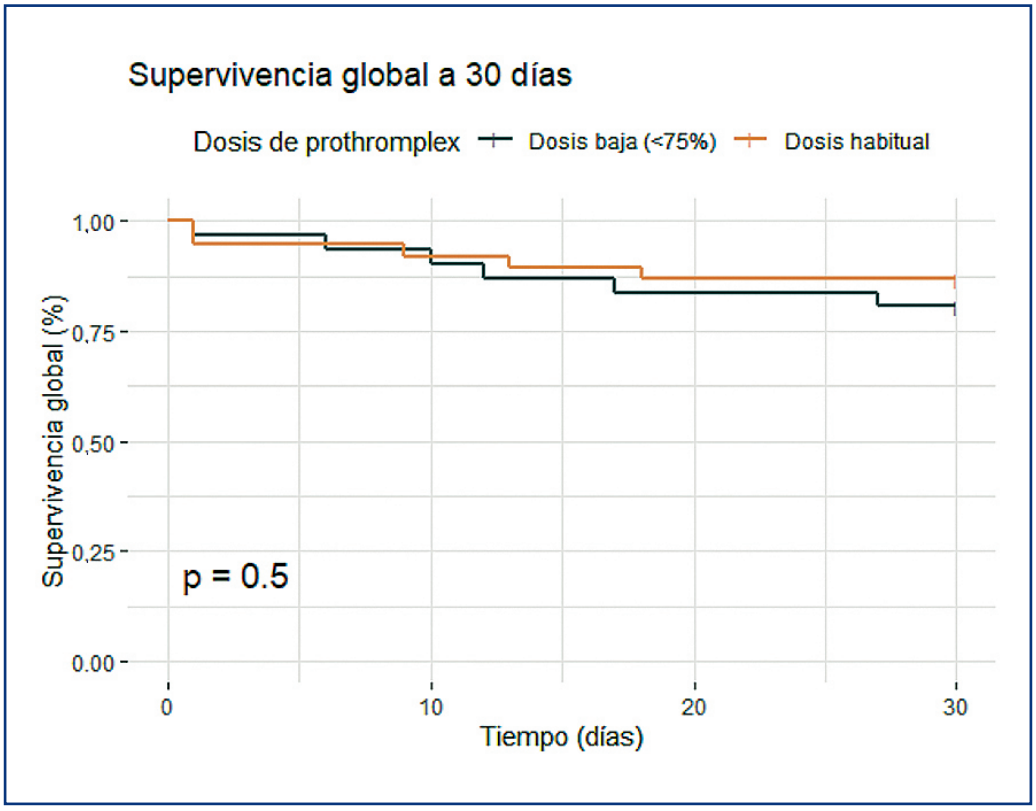


Figura 1. Supervivencia global a los 30 días del tratamiento con Prothromplex®.

Tabla I. Características de los pacientes

		Comparación por dosis (n = 69)		
	Toda la cohorte (n = 79)	D ≤ 75 % (n = 31)	D > 75 % (n = 31)	p
Edad (años), media (rango)	76,2 (23,3-91,1)	73,4 (49,3-91,1)	79,4 (45,9-91,0)	
Sexo:				
Hombres	45 (57 %)	18 (58,1 %)	22 (57,9 %)	
Mujeres	34 (43 %)	13 (41,9 %)	16 (42,1 %)	
Peso (kg), media (rango)	75,2 (40-142)	81,0 (40-142)	72,3 (47-109)	
Motivo de anticoagulación previa, n (%)				
Fibrilación auricular	55 (69,6 %)	23 (74,2 %)	26 (68,4 %)	
TVP o TEP	11 (13,9 %)	3 (9,68 %)	4 (10,5 %)	
Válvula cardiaca	6 (7,6 %)	1 (3,23 %)	8 (21,1 %)	
Otros motivos	7 (8,8 %)	4 (12,9 %)	0 (0,00 %)	
Evento que motivó la reversión:				
Cirugía urgente	18 (22,8 %)	7 (22,6 %)	8 (21,1 %)	
Hemorragia aguda	61 (77,2 %)	24 (77,4 %)	30 (78,9 %)	
INR previo a la reversión, media (rango)	3.02 (1,9-9,0)	3,47 (1,9-9)	3.02 (1,9-7)	
INR revertido (< 1,5)	69 (94,5 %)	26 (96,3 %)	34 (94,4 %)	1,000
Fracaso terapéutico				
Hemorragia no controlada	14 (23,7 %)	5 (21,7 %)	8 (27,6 %)	0,929
Complicaciones hemorrágicas	3 (13,6 %)	1 (12,5 %)	1 (10,0 %)	1,000
Trombosis a los 30 días, n (%)	2 (2,53 %)	2 (6,45 %)	0 (0,00 %)	0,198
Muerte a los 30 días, n (%)	13 (16,5 %)	6 (19,4 %)	5 (13,2 %)	0,525

D ≤ 75 %: dosis de Prothromplex® menor o igual al 75 % de la indicada según ficha técnica para el peso e INR del paciente. D > 75 %: dosis de Prothromplex® mayor al 75 % de la indicada según ficha técnica para el peso e INR del paciente. Hemorragia no controlada: persistencia, empeoramiento o recurrencia de la hemorragia en los pacientes revertidos con Prothromplex® por sangrado. Complicaciones hemorrágicas: presencia de hemorragia quirúrgica en los pacientes revertidos por necesidad de cirugía urgente.

PO-389 Modelo de consulta de Enfermería dirigida al seguimiento de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): experiencia en un centro

López Álvarez C; Burgos Trillo I; Vidal Laso R; Martín Herrero S; Jiménez Barral E; Velasco Rodríguez D; Martínez Alfonzo I; Pardo Gambarte L; Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: El manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD sigue suponiendo un reto asistencial dada la escasez de circuitos eficaces. Ante este vacío asistencial, se decide la creación de una consulta de Enfermería dedicada a su seguimiento dentro de la Unidad de Terapia Antitrombótica (UTA) del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, con la finalidad de dar un soporte asistencial durante el primer año de tratamiento, proporcionando una formación dirigida para que el paciente sepa reconocer los puntos claves de los ACOD y además facilitar un punto de referencia para consultar sus dudas o imprevistos.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es la implantación de un modelo de consulta de Enfermería especializada dirigida al seguimiento de pacientes con ACOD, supervisado por un hematólogo de la Unidad de Terapia Antitrombótica.

Material y métodos: Tras una valoración inicial por el hematólogo, el paciente es derivado a la consulta de anticoagulación de Enfermería (Fig. 1). En la primera valoración presencial se imparte formación, entregan recomendaciones, resolución de dudas y planificación del seguimiento. Las consultas sucesivas (presenciales/no presenciales) se realizan cada 4 meses durante el primer año de tratamiento con la posibilidad de extenderlo en

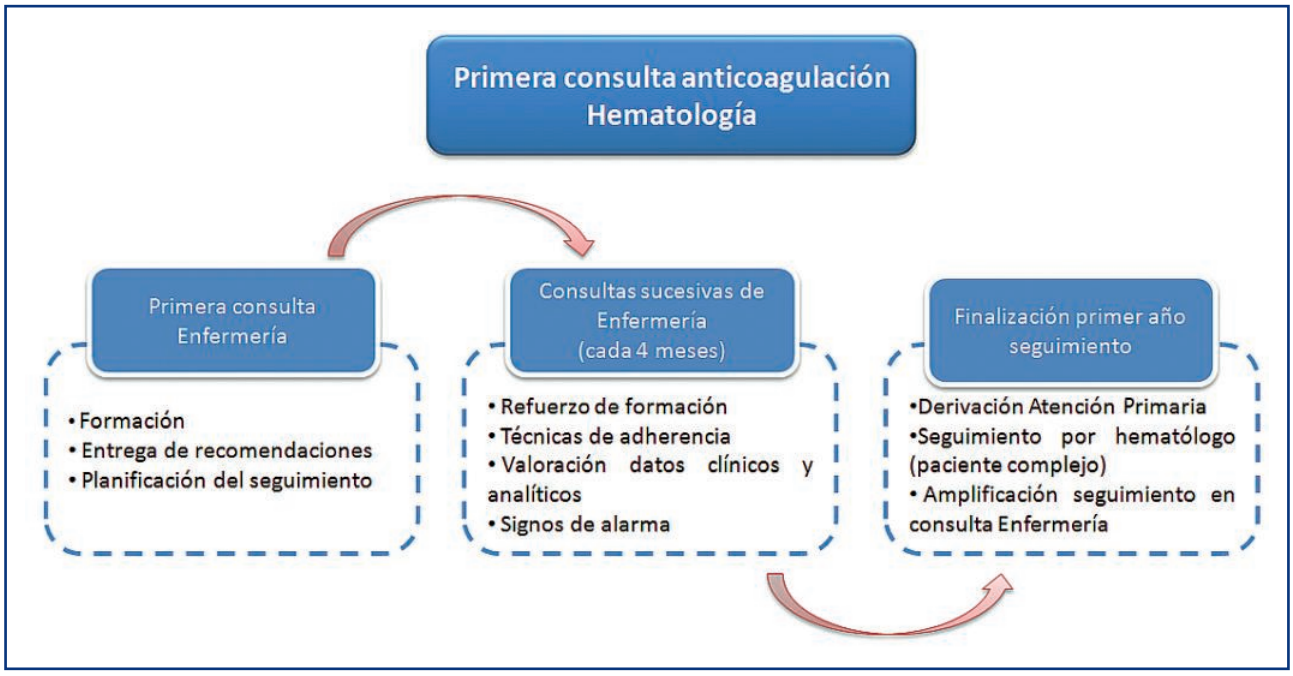


Figura 1. Diagrama de flujo de la consulta de anticoagulación de Enfermería.

función de las características del paciente. Para cada visita, el paciente debe realizarse una analítica básica que es revisada junto con la cumplimentación de un formulario predefinido (Fig. 2), que permite valorar adherencia, interacciones farmacológicas, complicaciones trombohemorrágicas y otros datos de alarma. Esta consulta es revisada conjuntamente con el facultativo responsable, quedando registrada en la historia clínica electrónica, disponible a través del portal del paciente. Tras haber completado el seguimiento el paciente es derivado a Atención Primaria (AP) con unas recomendaciones.

Resultados: Desde enero del 2017 hasta junio del 2020, se ha realizado seguimiento a 152 pacientes. El 46 % eran varones y el 54 % mujeres. La mediana de edad era de 80 años. El 77 % estaban anticoagulados por fibrilación auricular (FA) y el 23 % por enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Hasta junio del 2020, únicamente el 7,9 % de los pacientes abandonaron el seguimiento y un 25,7 % han sido derivados a la consulta de Atención Primaria. El 20,3 % están en seguimiento por especialista (pacientes complejos) y el 46,2 % restante continúan en la consulta de Enfermería, completando aún el año de seguimiento o porque se ha decido prolongarlo. El 82 % refiere tener buena adherencia al tratamiento, el 8 % han tenido algún olvido o error de administración sobre todo detectado en las primeras visitas.

Conclusiones: La puesta en marcha de esta consulta de Enfermería nos ha permitido ofrecer una mejor calidad asistencial en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD, subsanando las deficiencias que veníamos detectando en las fases iniciales del tratamiento. Este tipo de consultas suponen un gran apoyo para pacientes y cuidadores, y probablemente contribuya a garantizar el éxito del tratamiento anticoagulante.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses en este estudio.

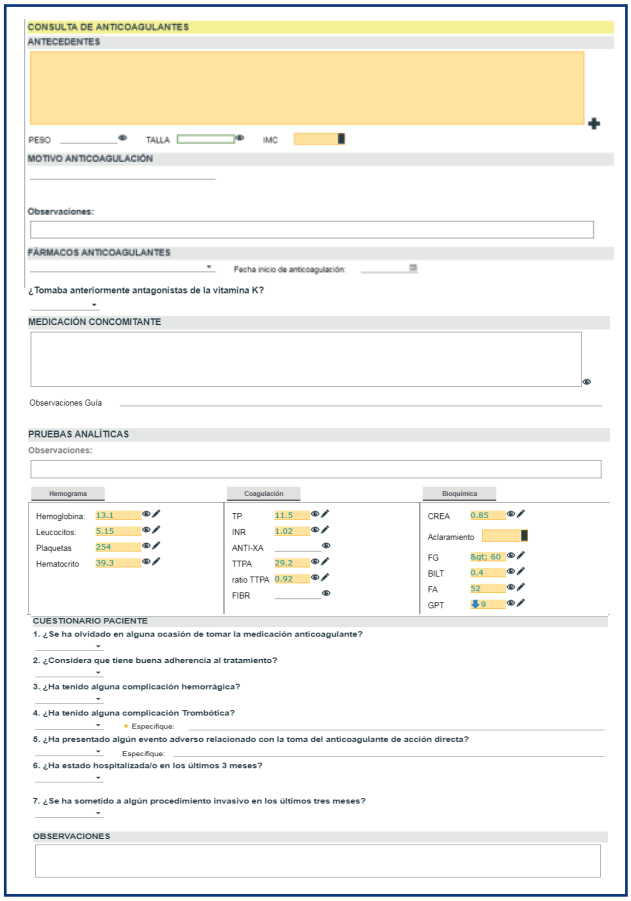


Figura 2. Formulario de consulta de anticoagulación.

PO-390 Estudio de práctica clínica de pacientes en tratamiento anticoagulante con edoxaban: diferencias de los resultados por edad y aclaramiento de creatinina mayor a 95 mL/min

García Ruiz MA[1]; Romero García Pablo[2]; Morente Constantín E[1]; Jurado Chacón M[1]

[1]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [2]Unidad de Cuidados Intensivos. Complejo Asistencial de Soria. Soria

Introducción: Los fármacos anticoagulantes orales son un tratamiento bien establecido para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) y prevención secundaria en trombosis venosa profunda (TVP). La prevalencia de la FA aumenta con la edad, así como el riesgo de complicaciones hemorrágicas y de tromboembolismo, por lo que es necesario prestar una especial atención sobre esta población. La FDA consideró que en pacientes con FA y un aclaramiento de creatinina > 95 mL/min, no está recomendado el uso de edoxaban, no siendo refrendada dicha limitación por parte de la EMA.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo. Se han incluido un total de 672 pacientes con FA y TVP. La indicación para la anticoagulación fue de: FA 97 % y TVP 3 %. La media de edad fue de 75 años con un porcentaje de mayores de 75 años del 58,2 %. La población se distribuye en un 47,9 % de mujeres y un 52,1 de hombres. La creatinina media fue de 106 mL/min con un 16 % de los pacient4s con una medición de creatinina por encima de 95 mL/min. El seguimiento medio fue de 21 meses con una mediana de 23 meses. El riesgo de ictus/ embolia sistémica se evalúa según la escala CHA2DS2-VASc. La media CHA2DS2-VASc de los pacientes estudiados fue de 3,65 en la población total. Un 7,8 % presentaron Ictus previo. El riesgo de sangrado se realizó mediante la escala HAS-BLED fue de 3,01. El porcentaje de pacientes con mayor riesgo de Ictus/embolismo sistémico (CHA2DS2-VASc > 3) fue del 80,1 % y de alto riesgo de sangrado (HAS-BLED > 3) fue del 72,4 %. El porcentaje de reducción de dosis fue del 23,4 %

Resultados: En el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados, el 0,5 % de los pacientes tratados por edoxaban presentaron ictus y el 0,75 % (4 pacientes) hemorragias mayores, 3 de los cuales fueron hemorragias intracraneales y siendo *exitus* 2 pacientes por esta causa. El 5 % de pacientes ha fallecido por causas no relacionadas con el fármaco; 35 (5,2 %) pacientes finalizaron la terapia. Se le cambió de anticoagulante al 4,3 %. Las hemorragias totales han representado el 2 % de los pacientes durante el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados. En la subpoblación de pacientes mayores de 75 años, la media fue de 81,7 años con CHA2DS2-VASc medio de 4,2 y HAS-BLED de 3,19. Si comparamos con el grupo < 75 años, los pacientes mayores representan el 88 % de los exitus, y donde se dieron las hemorragias intracraneales En la población de pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 95 mL/min la mayor parte (96,6 %) recibieron la dosis de 60 mg y fueron hombres con un 64,9 %. En esta subpoblación se ha producido un ictus que representa el 0,5 % de esta población.

Conclusiones: Se trata de una amplia muestra de 672 pacientes con más de 23 meses de seguimiento. Tanto en la población general, como en la de mayores de 75 años y los que tienen un aclaramiento de creatinina mayor 95 mL/min, se confirman los buenos resultados de edoxaban en práctica clínica habitual. Estos datos refuerzan e incluso mejoran los datos obtenidos en el estudio ETNA-AF Europa con un porcentaje de Ictus/Embolia sistémica del 0,82 % y un 1,05 % de Hemorragia mayor con un 0,23 % de hemorragia intracraneal.

PO-391 Papel del autocontrol en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos

Moreno Beltrán ME; Vallecillo Villalba AI

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Introducción: Desde junio 2016 y como respuesta a las necesidades de los pacientes anticoagulados con antivitamina K de forma indefinida (acenocumarol y aldocumar), iniciamos el programa de formación en autocontrol en nuestro centro. El objetivo del programa de autocontrol, es mejorar la calidad del tratamiento anticoagulante en estos pacientes y de esta forma también mejoramos la calidad de vida de ellos y sus familiares.

Método: Inicialmente se seleccionan los pacientes candidatos a formación en autocontrol en la consulta de coagulación, ya sea porque son pacientes jóvenes con capacidad para aprender a dosificarse o personas mayores con cuidadores jóvenes que les ayudan en su dosificación, o bien porque el propio paciente lo solicite. Se realiza un curso de formación individual y personalizado, que consiste en una primera sesión de 3 horas de duración, en la que se les da una primera parte teórica para que adquieran conocimientos básicos sobre la coagulación y el efecto que produce la medicación anticoagulante que toman y posteriormente un taller práctico en el que ellos mismos van a realizarse su autocontrol por primera vez.

Tras 4 semanas de estar realizándose autocontrol en su domicilio, los pacientes acuden nuevamente al Hospital para resolver dudas y confirmar que realizan de forma correcta la terapia. En aquellos casos que detectamos que precisan una mayor perseverancia, se les facilita el acceso con el personal de anticoagulación tras 1 semana de autocontrol domiciliario. Además, disponen de un teléfono de contacto directo para resolver dudas en horario de mañana de lunes a viernes.

Los pacientes registraban sus controles y cambios de dosis en un cuaderno de registros y cuando acudían al hospital para recoger las tiras reactivas cada 3 o 4 meses, se pasaban dichos datos al programa de dosificación utilizado en nuestra área. La enfermera responsable de anticoagulación, anotaba cada registro del paciente.

Afortunadamente, desde principios de 2019, disponemos de una aplicación móvil que permite que cada control del paciente en programa de autocontrol quede registrado de forma instantánea tras su realización. Además, nos permite estar informados desde el Hospital de las incidencias que presenta el paciente,

a través de notas directas a la Unidad de Anticoagulación. La aplicación permite al paciente no solo mantener un registro, sino una comunicación más directa con los profesionales sanitarios.

Resultados: Hasta ahora hemos incluido 23 pacientes en el programa de autocontrol y continúan 21 de ellos. Un paciente salió por cambio a anticoagulante de acción directa por indicación de su cardiólogo, a pesar de un TRT > 90 % y un paciente falleció por causas no relacionadas con su tratamiento anticoagulante.

De los 21 pacientes que continúan en autocontrol, la media de TRT es de 76,1 % (51,72 %-100 %). Desde la inclusión en el programa de autocontrol, ningún paciente ha presentado complicaciones hemorrágicas graves (Tabla I).

Conclusiones: El autocontrol es una herramienta útil en pacientes que precisen tratamiento anticoagulante con dicumarínicos, para mejorar su calidad de vida y aumentar su independencia. Además, creemos que puede favorecer la adherencia al tratamiento haciendo a los propios pacientes partícipes de su terapia y de esta forma mejorar sus controles y reducir las complicaciones.

Tabla I. Casos por diagnóstico y TRT

N.º de casos	Diagnóstico	TRT (%)
1	ETEV	98,86
2	PMM	100
3	PMM	63,03
4	Miocardiopatía dilatada y ACV isquémico	71,52
5	FA	55,68
6	FA	79,01
7	ETEV	63,57
8	PMM	58,11
9	ACV isquémico	85,42
10	ETEV	71,49
11	PMM Y PMA	51,72
12	ETEV	70,71
13	FA	80,3
14	ETEV	100
15	PMA	83,3
16	PMA	73,36
17	SAF + ETEV	67,8
18	ETEV	57,92
19	FA	100
20	PMM	68,3
21	ETEV	100

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; PMM: prótesis metálica mitral; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; PMA: Prótesis metálica aórtica.

PO-392 Anticoagulación y hemorragias intracraneales espontáneas en nuestro medio

Martín Toro MA[1]; Carrillo Bailén MM[2]; El Mahraoui K[2]; Herruzo Rojas MS[3]; Fernández Guerrero JC[2]

[1]Hospital de Alta Resolución La Janda. Vejer de la Frontera. Cádiz. [2]Hospital Universitario de Jaén. Jaén. [3]Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real, Cádiz

Introducción: La complicación más temida del tratamiento anticoagulante es la hemorragia intracraneal por su elevada morbimortalidad.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de casos consecutivos. Análisis de datos de pacientes anticoagulados, ingresados en nuestro centro por hemorragia intracraneal espontánea, desde enero/2011 hasta diciembre/2017.

Resultados: 1077 hemorragias intracraneales espontáneas, 16,06 % anticoagulados (173). Edad media: 77,3 ± 9,2 años, 50,9 % varones. HTA: 81,5 %, dislipemia: 38,2 %, DM: 35,3 %; tabaquismo: 40,4 %. Hemorragia menor previa: 5,8 %, hemorragia mayor previa: 3,5 %. Indicación: 87,9 % fibrilación auricular (FA), TVP/TEP: 7,5 %, prótesis valvular cardiaca: 3,5 % y trombo intracardiaco: 1,1 %; 82 % antivitamina K, 3,5 % HBPM, resto ACOD. Antiagregación concomitante: 4,6 %. Anticoagulación: 10 años: 2,9 %. Evento: hemorragia intracerebral (56,6 %), hemorragia subdural aguda/subaguda (20,2 %). INR: 2,57 ± 1,7; 26,76 % INR > 3. Actividad de protrombina: 46,94 ± 23,97 %, hemoglobina: 13,22 ± 2,26 g/dL, filtrado glomerular: 59,8 ± 23,4 mL /min y plaquetas: 191 ± 85 X 103/µl; 43,9 % *exitus*.

Conclusiones: En nuestra muestra, la tasa de hemorragia intracraneal espontánea con anticoagulación es baja, estando la mayoría de los pacientes tratados con antivitamina K y siendo la FA la principal indicación. Solo un cuarto se encontraba sobredosificado, si bien la hemorragia resultó letal casi en la mitad de la muestra.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

PO-393 ¿Podemos predecir el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes bajo tratamiento anticoagulante?

Martín Toro MA[1]; Carrillo Bailén MM[2]; El Mahraoui K[2]; Herruzo Rojas MS[3]; Fernández Guerrero JC[2]

[1]Hospital de Alta Resolución La Janda. Vejer de la Frontera. Cádiz. [2]Hospital Universitario de Jaén. Jaén. [3]Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real, Cádiz

Introducción: Existen factores asociados a mayor riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal en pacientes anticoagulados.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de casos consecutivos. Se analizaron los datos de pacientes anticoagulados, ingresados en nuestro centro por hemorragia intracraneal espontánea, desde enero/2011 hasta diciembre/2017.

Resultados: 1077 hemorragias intracraneales espontáneas, 16,06 % anticoagulados (173). Edad media: 77,3 ± 9,2 años, 50,9 % varones. HTA: 81,5 %, dislipemia: 38,2 %, DM: 35,3 %;

tabaquismo: 40,4 %; 26,76 % INR > 3. La HTA se relacionó de manera estadísticamente significativa con las hemorragias tanto intraaxiales (50 % *vs.* 7,6 %, p = 0,05) como extraaxiales (31,7 % *vs.* 10,6 %, p = 0,05). No encontramos asociación entre hemorragia intracraneal y edad, sexo o antecedentes de dislipemia, tabaquismo ni antiagregación concomitante o tipo de anticoagulación. La sobredosificación de anti-vitamina K en el momento agudo no se relacionó estadísticamente con la probabilidad de sufrir un evento. El no ser diabético mostró ser un factor protector frente a las hemorragias extraaxiales (p = 0,003), no así frente a las intraaxiales. El antecedente de hemorragia menor previa muestra una tendencia a mayor probabilidad de hemorragia intracraneal (p = 0,06). Tras el evento hemorrágico, se reintrodujo la anticoagulación en el 36,6 %, con tiempo medio de reinicio: 63,7 ± 9,6 días.

Conclusiones: En nuestra muestra, el antecedente de HTA se relacionó de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal. La DM se relacionó con las hemorragias extraaxiales. El no encontrar diferencias entre ACOD y anti-vitamina K probablemente sea debido a los escasos eventos hemorrágicos intracraneales recogidos en nuestra muestra.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

PO-394 Experiencia en nuestro centro con biosimilar de enoxaparina sódica

García Ruiz MA; Rodríguez Gil MÁ; Masana Flores E; Pardo Vela AM; Jurado Chacón Manuel

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: Un biosimilar es un medicamento de origen biotecnológico, producido de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) referidas a calidad, eficacia y seguridad.

Objetivo: El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad del uso del biosimilar de enoxaparina sódica (Inhixa®) disponible en nuestro centro, para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa y el tratamiento de la trombosis venosa profunda, así como las complicaciones de tipo hemorrágico o trombótico.

Métodos: Evaluamos dos grupos de pacientes anticoagulados con biosimilar de enoxaparina sódica:

1. *Primer grupo:* Pacientes anticoagulados de forma continuada a dosis plenas, que se les suspendió la anticoagulación oral por diátesis hemorrágicas de repetición, cáncer activo en tratamiento quimioterápico y trombosis. Se han estudiado 21 pacientes. Todos, habían recibido heparina a dosis ajustadas según peso una vez al día como dosis de inicio, ajustándose posteriormente en función de los niveles de anti-Xa obtenidos en determinaciones periódicas. Las edades oscilaron entre 50 y 88 años. Como indicación de anticoagulación principal: 1 arritmia (fibrilación auricular valvular), 18 ETEV y 2 protésicas valvulares. La mayoría de los casos presentaban varios diagnósticos asociados, y el 75 % de ellos comorbilidades.
2. *Segundo grupo:* Pacientes anticoagulados con AVK con riesgo tromboembólico alto, que han requerido terapia puente a dosis plenas por procedimiento quirúrgico. Se han evaluado 68 pacientes. La terapia puente ha consistido en suspender los AVK de 4 (acenocumarol) a 6 días (warfarina) antes del procedimiento y sustitución por enoxaparina sódica biosimilar a dosis plenas: 1,5 mg/kg/24 h, y administración de una dosis profiláctica 4000 UI, 12 horas antes del procedimiento, y otra dosis a las 6-12 horas tras el mismo, en función del riesgo de sangrado de la intervención y del riesgo trombótico de la enfermedad de base del paciente. Las edades oscilaron entre 25 y 84 años. Como indicación de anticoagulación principal: 10 arritmias, 38 ETEV (con o sin trombofilia) y 20 protésicas valvulares.

Resultados: En los pacientes que presentaban sangrado secundario a AVK, este desapareció totalmente con la heparina. Como efectos secundarios, solo 1 paciente presentó complicaciones: reacción alérgica a la heparina. No se presentaron sangrados o fenómenos trombóticos. Se presentaron 4 casos de hematomas en los lugares de punción de la heparina.

Conclusiones:

1. Aunque se trata de pocos casos, los resultados obtenidos confirman la eficacia, seguridad y la rentabilidad de uso de biosimilar de enoxaparina sódica de forma continuada en la prevención de ETEV en pacientes con patologías que requieren anticoagulación, y están contraindicados los AVK y los ACOD no pueden ser administrados. Los niveles de anti-Xa son muy útiles para ajuste de dosis en los casos que sea necesario.
2. La enoxaparina sódica biosimilar administrada a dosis terapéuticas en el periodo perioperatorio, según el esquema descrito anteriormente, se asocia con una baja incidencia de recurrencia de ETEV y de sangrado. El tratamiento debe personalizarse en función de cada paciente y de factores relacionados con la intervención quirúrgica.
3. Estudios posteriores proporcionarán más datos de confirmación. Los fármacos biosimilares tienen el potencial de ofrecer al Sistema Nacional de Salud un ahorro en costes y ampliar el acceso a innovaciones terapéuticas.

Trombosis

PO-395 Ratio neutrófilo/linfocito como predictor de TEV y mortalidad en el paciente con cáncer hospitalizado

Figueroa R; Alfonso A; Marcos M; Villar S; García-Mouriz A; Palacios ML; Riego V; Tamariz E; Rifón J; Páramo JA; Lecumberri R

Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Introducción: El paciente oncológico presenta un elevado riesgo de Tromboembolismo Venoso (TEV), en cuya patogenia diversos procesos inflamatorios juegan un papel relevante (inmunotrombosis). La ratio neutrófilo/linfocito (RNL) y plaqueta/linfocito (RPL) son marcadores de inflamación con potencial valor pronóstico en la patología trombótica. El objetivo de este trabajo es evaluar la RNL y la RPL como factores predictores de TEV en el paciente onco-hematológico hospitalizado.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron adultos consecutivos hospitalizados en los servicios de Hematología y Oncología de la Clínica Universidad de Navarra, entre abril de 2014 y febrero de 2017. Se excluyeron los pacientes anticoagulados al ingreso. El seguimiento incluyó el periodo de hospitalización y 30 días tras el alta. Se recogieron tres eventos principales durante el mismo: TEV, hemorragia mayor y mortalidad. Se establecieron grupos en función de los cuartiles de RNL y RPL. La comparativa de los eventos entre los distintitos cuartiles se realizó mediante el test de Chi-cuadrado.

Resultados: Se incluyeron un total de 803 pacientes (edad media 62 ± 13 años, el 59,9 % varones), de los que 158 tenían un tumor hematológico y 645 tumor sólido. El 70,9 % recibió profilaxis con HBPM durante la hospitalización. Globalmente, 24 pacientes desarrollaron un TEV durante el seguimiento (3 %), 31 pacientes tuvieron un evento hemorrágico mayor (3,9 %) y se registraron 118 defunciones (14,7 %). En comparación con el cuartil inferior (referencia), los pacientes en el cuartil más elevado de RNL, a pesar de una mayor utilización de tromboprofilaxis farmacológica (74,5 % *vs.* 63,7 %, p = 0,019), presentaron una mayor tasa de eventos TEV (5 % *vs.* 1,5 %; p = 0,047), y mortalidad (20,5 % *vs.* 10,9 %, p = 0,008) (Tabla I). Los pacientes con RPL elevada (cuartil 4 *vs.* cuartil 1) recibieron con más frecuencia tromboprofilaxis (78 % *vs.* 57,5 %, p = 0,00001). Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto al resto de eventos (Tabla II).

Conclusiones: La RNL podría ser un factor predictivo de TEV y mortalidad en el paciente oncohematológico hospitalizado. Por el contrario, la RPL no predice dichos eventos. En nuestra serie ambas ratios se asociaron con la tasa de profilaxis intrahospitalaria con HBPM.

Tabla I. Eventos en los diferentes cuartiles de RNL

Cuartiles	Profilaxis (%)	TEV (%)	Hemorragia (%)	Mortalidad (%)
Cuartil 1 (≤ 2,57)	128 (63,7 %)	3 (1,5 %)	6 (3 %)	22 (10,9 %)
Cuartil 2 (> 2,57 - ≤ 4,74)	144 (72 %)	3 (1,5 %)	8 (4 %)	27 (13,4 %)
Cuartil 3 (> 4,74 - ≤ 8,92)	147 (73,5 %)	8 (4 %)	10 (5 %)	28 (13,9 %)
Cuartil 4 (> 8,92)	149 (74,5 %)	10 (5 %)	7 (3,5 %)	41 (20,5 %)

Tabla II. Eventos en los diferentes cuartiles de RPL

Cuartiles	Profilaxis (%)	TEV (%)	Hemorragia (%)	Mortalidad (%)
Cuartil 1 (≤ 128,92)	115 (57,5 %)	5 (2,5 %)	11 (5,5 %)	34 (17 %)
Cuartil 2 (> 128,92 ≤ 218,96)	145 (72,1 %)	5 (2,5 %)	9 (4,5 %)	26 (13 %)
Cuartil 3 (> 218,96 - ≤ 3 78)	153 (75,7 %)	7 (3,5 %)	5 (2,5 %)	26 (13 %)
Cuartil 4 (> 378)	156 (78 %)	7 (3,5 %)	6 (3 %)	32 (16 %)

PO-396 Relación del factor von Willebrand y el ADAMTS13 con el riesgo de trombosis venosa. Resultados del proyecto RETROVE

Llobet D[1]; Vallvé C[1]; Oliver A[2]; Carrasco M[1]; Vilalta N[1]; Mateo J[1]; Souto JC[1]

[1]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Fundació Puigvert. Barcelona

Introducción: Niveles altos de factor von Willebrand (FvW) son un factor conocido de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). El ADAMTS13 es el regulador del FvW. Recientemente, nuestro grupo ha descrito que niveles bajos de ADAMTS13 se asocian a riesgo TEV en mujeres. También, Pagliari y cols. han reportado que los niveles de actividad de ADAMTS13 < 86 % están asociados con un moderado riesgo de TEV.

Objetivo: Replicar nuestros resultados previos con una población más grande (800 individuos). También, evaluar si la relación de niveles bajos de ADAMTS13 combinados con niveles altos de FvW incrementan el riesgo de TEV.

Material y métodos: 400 pacientes con TEV se reclutaron en el Proyecto RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROmboembólica VEnosa). Se incluyeron también 400 controles sanos. Los controles no estaban macheados por edad y sexo debido al diseño del estudio. Se determinaron por ELISA el ADAMTS13 antígeno y el FvW antígeno. El riesgo de TEV se calculó por regresión logística. Se estimó la *odds ratio* cruda y ajustada por edad.

Resultados: Encontramos asociación entre los niveles bajos de ADAMTS13 y la TEV en mujeres pero cuando ajustamos la OR por edad se perdió la significación estadística. Niveles altos de FvW se asociaron a riesgo de TEV (OR ajustada: 8,48 (5,48-13,12 95 % CI) p = 0,0001). La correlación entre los niveles de ADAMTS13 y los niveles de FvW con la edad fue: R = -0,291 y R = 0,480, respectivamente (p < 0,01). Así mismo, observamos que en los individuos con niveles bajos de ADAMTS13 combinados con niveles altos de FvW hay seis veces más pacientes que controles (54 *vs.* 9). Estas diferencias significativas se mantuvieron cuando se ajustó por edad (Tablas I y II).

Tabla I.

			ADAMTS13 > 0,59 (µg/mL)	ADAMTS13 ≤ 0,59 (µg/mL)	OR (95 % CI)	OR ajustada	TOTAL
Percentil 10 de ADAMTS13	Todos	Controles	356 (89 %)	44 (11 %)*	1.69 (1,13-2,55) p = 0,012	0,94 (0,60-1,47) NS	400
		Pacientes	331 (82,8 %)	69 (17,3 %)*			400
	Mujeres	Controles	187 (90,8 %)	19 (9,2 %)*	1,83 (1,01-3,40) p = 0,049	1,15 (0,59-2,26) NS	206
		Pacientes	172 (84,3 %)	32 (15,7 %)*			204
	Hombres	Controles	169 (87,1 %)	25 (12,9 %)	1,57 (0,91-2,76) NS	0,76 (0,40-1,42) NS	194
		Pacientes	159 (81,2 %)	37 (18,8 %)			196
			FvW (< 183 %)	FvW (≥ 183 %)			
Percentil 90 de FvW	Todos	Controles	359 (89,8 %)	41 (10,2 %)*	11,32 (7,75-16,54) p = 0,0001	8,48 (5,48-13,12) p = 0,0001	400
		Pacientes	174 (43,6 %)	225 (56,4 %)*			399

Tabla II.

		FvW-ADAMTS13				
		FvW (< 183 %)	FvW (≥ 183 %)	OR (95 % CI)	OR ajustada	TOTAL
ADAMTS13 ≤ 0,59 (µg/mL)	Controles	35 (79,5 %)	9 (20,5 %)*	14 (5,75-37.31) p = 2,62e-08	13,79 (5,40-9,07) p = 1,62e-07	44
ADAMTS13 ≤ 0,59 (µg/mL)	Pacientes	15 (21,7 %)	54 (78,3 %)*			69

*Resultados estadísticamente significativos. NS: resultados no significativos.

Conclusiones: Los niveles de ADAMTS13 disminuyen con la edad y los de FvW aumentan. En el proyecto RETROVE los niveles bajos de ADAMTS13 por si mismos no parecen estar relacionados con el riesgo de trombosis venosa pero cuando combinamos los niveles bajos de ADAMTS13 con niveles altos de FvW sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y controles que se mantiene cuando se ajusta por edad. Encontramos una asociación entre los niveles altos de FvW y el riesgo trombótico (OR = 8,48) que se incrementa notablemente cuando añadimos los niveles de ADAMTS13 bajos en el análisis (OR = 13,79).

PO-397 Trombosis en pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con inmunomoduladores (IMIDS). Experiencia de un centro

Acedo N; Puchol A; Vicuña I; Alegre A; Aguado B
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: La enfermedad tromboembólica es una complicación conocida en paciente con mieloma múltiple, principalmente aquellos tratados con inmunomoduladores. En las guías del IMWG de 2014 se establecen recomendaciones de evaluación del riesgo trombótico y tromboprofilaxis. Describimos la experiencia en nuestro centro con MM tratados con IMID en relación a eventos trombóticos.

Métodos: Se analizan retrospectivamente 117 pacientes con MM tratados con talidomida, lenalidomida y pomalidomida entre 2014-2020. Se analiza la línea de tratamiento, dosis de dexametasona, tromboprofilaxis y eventos trombóticos arteriales y venosos, hasta 2 meses tras finalizar el inmunomodulador.

Resultados: Características basales de pacientes, enfermedad y tratamiento en las tablas I y II. Del total de pacientes el 96,5 % recibía tromboprofilaxis, el 70 % con HBPM, el 19 % con antiagregantes, el 4 % con ACOD, el 3,5 % con acenocumarol, y el 3,5 % no recibieron tromboprofilaxis. La incidencia global de trombosis fue del 8,5 %, estando en ese momento el 80 % con profilaxis. De los 4 pacientes sin profilaxis, se objetivó trombosis en 2.

De los 8 pacientes tratados con talidomida, todos en primera línea, ninguno sufrió complicaciones trombóticas. Todos recibieron combinación con bortezomib, 6 de ellos con dexa a altas dosis y 2 con dexa a bajas dosis. Seis pacientes recibieron tromboprofilaxis con HBPM y 2 con AAS.

En el grupo de lenalidomida ocurrieron 8 eventos trombóticos en 7 pacientes (7,8 %), 6 venosos y 2 arteriales. De ellos, 5 pacientes recibieron combinación de lenalidomida y dexa a baja

Tabla I. Características basales de los pacientes

	Talidomida	Lenalidomida	Pomalidomida
	n = 8 (7 %)	n = 90 (77 %)	n = 19 (16 %)
Sexo	5 mujeres (62,5 %) 3 varones (37,5 %)	47 mujeres (52 %) 43 varones (48 %)	10 mujeres (53 %) 9 varones (47 %)
Edad	Mediana: 54,75 (36-67)	Mediana: 70,09 (37-95)	Mediana: 73,63 (58-86)
FRCV (HTA, DM, DL)	4 (50 %)	61 (68 %)	15 (79 %)
Historia de trombosis Arterial Venosa	0 (0 %)	TOTAL 16 (18 %) 13 (15 %) 3 (3 %)	TOTAL 5 (26 %) 3 (16 %) 2 (10 %)

Tabla II. Características del MM y evento trombótico

	Talidomida	Lenalidomida	Pomalidomida
	n = 8 (7 %)	n = 90 (77 %)	n = 19 (16 %)
Tipo de MM	5 (62,5 %) IgG 2 (25 %) IgA 1 (12,5 %) cad lig	51 (57 %) IgG 20 (22 %) IgA 19 (21 %) cad lig	11 (58 %) IgG 4 (21 %) IgA 3 (16 %) cad lig 1 (5 %) IgD
Línea de tratamiento	8 (100 %) 1.ª L	20 (22 %) 1.ª L 47 (52 %) 2.ª L 16 (18 %) .ª L 7 (8 %) >3 líneas previas	6 (32 %) 3.ª L 13 (68 %) > 3 líneas previas
Tipo de tratamiento IMID + Dex Combinación Monoterapia	0 (0 %) 8 (100 %)	60 (66 %) 20 (23 %) 9 (10 %)	11 (58 %) 8 (42 %)
Tromboprofilaxis HBPM Antiagregantes Acenocumarol ACOD NO	75 % 25 % 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	64 (71 %) 16 (18 %) 3 (3 %) 4 (4 %) 3 (3 %)	12 (63 %) 4 (21 %) 1 (5 %) 1 (5 %) 1 (5 %)
Evento trombótico Arterial Venoso	TOTAL 0 (0 %) 0 (0 %) 0 (0 %)	TOTAL 8 (9 %) 1 (1 %) ACV 1 (1 %) SCASEST 6 (7 %) TVP-TEP	TOTAL 4 (21 %) 1 (5 %) ACV 3 (16 %) TVP-TEP

dosis, los otros 2 recibieron otras combinaciones (1 KRd y otro VRd-PACE) y dexa (1 a alta dosis). Tres recibieron tromboprofilaxis con HBPM, 2 con antiagregantes y 2 no recibían tromboprofilaxis. En 5 pacientes se mantuvo la lenalidomida tras la trombosis; en 1 se mantuvo, pero se suspendió por segunda trombosis estando anticoagulado y en 1 se suspendió tras el evento. Tres pacientes se trombosan recibiendo lenalidomida en primera línea. No se objetivan eventos trombóticos en los mantenimientos con lenalidomida. Dos de los 7 pacientes con trombosis presentaban insuficiencia renal, presentando uno 2 trombosis.

En el grupo de pomalidomida, 4 pacientes (21 %) tuvieron complicaciones trombóticas, 3 venosas y 1 arterial. Tres recibieron combinación de pomalidomida y dexa a baja dosis, y el cuarto combinación con dexa a baja dosis y daratumumab. De ellos 3 estaban con profilaxis con HBPM y 1 con AAS. En 2 pacientes se suspendió la pomalidomida tras la trombosis y en los otros 2

la trombosis ocurrió tras finalizar el tratamiento, a pesar de que uno de ellos continuaba con tromboprofilaxis. En este grupo la mayoría eran pacientes multitratados, con evolución más larga del mieloma. Tres de los 4 pacientes con trombosis tenían insuficiencia renal.

Conclusiones: Los mielomas tratados con regímenes con inmunomoduladores tienen elevado riesgo de trombosis y deben recibir tromboprofilaxis1-5. La profilaxis más empleada fue HBPM, utilizando anticoagulantes orales a dosis terapéuticas en pacientes que los recibían previamente por otros motivos, objetivándose menos trombosis en estos casos.

En nuestra serie no objetivamos eventos trombóticos con lenalidomida de mantenimiento, lo cual se puede atribuir a dosis más ajustada del fármaco, ausencia de asociación con dexametasona y enfermedad controlada. Los pacientes de larga evolución con más líneas de tratamiento previas tienen mayor incidencia de eventos trombóticos, tanto con lenalidomida como con pomalidomida, probablemente asociada a menor control del mieloma y edad más avanzada.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-398 Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

González Gómez E; Fernández Mosteirín N; Pinzón Mariño SF; García Ortego A; Martín Consuegra S; Hernández Mata CF; Gómez Martínez A; Moreno Carbonell M; Civeira Marín M; López Peña A; Rodríguez Lefler C; De Rueda Ciller B; Izquierdo García I; Delgado Beltrán P; Calvo Villas JM

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es uno de los principales tratamientos en enfermedades hematológicas. En los últimos años diversos estudios han reportado complicaciones trombóticas, tanto enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), como trombosis arterial en receptores de un TAPH. Por otro lado, en los pacientes sometidos a un TAPH son más frecuentes las complicaciones hemorrágicas, con disminución en la supervivencia. Son pocas las publicaciones que centran el foco en este tipo de complicaciones, además, su manejo clínico no está consensuado. Este estudio pretende aportar datos demográficos sobre las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes sometidos a TAPH.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo de pacientes sometidos a TAPH en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre los años 2014 y 2019. Se han registrado variables demográficas, clínicas y hematológicas relacionadas con el trasplante. El registro de las complicaciones trombóticas se ha realizado en base a parámetros clínicos y pruebas complementarias. Se han incluido las complicaciones hemorrágicas, el tipo de hemorragia, localización y gravedad clínica. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS V.20. Los resultados se expresan en porcentajes para variables cualitativas y en medias/medianas y desviación estándar para variables continuas.

Resultados: Se realizaron 55 TAPH, 65,5 % en varones. La media de edad al trasplante fue de 51,13 ± 12,38 años. La principal hemopatía tratada fue la leucemia aguda (LA), siendo un 61,8 % de todos los TAPH (49,1 % correspondieron a LA mieloblástica y 12,7 % a LA linfoblástica). Un 16,4 % de los pacientes presentaron al menos un evento trombótico. El tiempo medio desde el TAPH fue de 17,7 meses (IC 95 % 4,79-30,8). La mayor parte de los eventos trombóticos (44,4 %) fueron trombosis venosas profundas secundarias al uso de catéter de vía central. Un 77,8 % de las trombosis fueron diagnosticadas en ingresos hospitalarios. Los pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular en un 70 % de los casos. Un 12,5 % de los pacientes presentó recaída trombótica.

Un 52,7 % de los pacientes presentaron un evento hemorrágico posterior al TAPH. El tiempo medio desde el trasplante fue de 8 meses (IC 95 % 2,94-13,63); la mayoría de los eventos ocurrieron durante episodios de hospitalización (55,2 %). El origen más frecuente de hemorragia fue el tracto gastrointestinal (38 %), seguido del sistema genitourinario (27,6 %). La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron de carácter leve (65,5 %). El porcentaje de pacientes que experimentaron una recidiva de hemorragia fue del 63,6 %, con un tiempo medio de 50,8 días (IC 95 % 33,8-67,9).

La mortalidad global en la muestra analizada es del 52,7 %, con una supervivencia media desde el TAPH de 35,48 meses (IC 95 % 26,85-44,10).

Conclusiones: Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas pos-TAPH deben ser tomadas en consideración dada la frecuencia con la que se presentan, siendo necesario ampliar estudios para prevenir y mejorar el manejo clínico.

Conflicto de intereses: Los autores de este estudio declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

PO-399 Análisis comparativo de *scores* clínicos de riesgo de ETV sintomática en pacientes con tumores sólidos en tratamiento ambulatorio: resultados en la segunda cohorte prospectiva Oncothromb12-01

Ruiz Zamorano MC[1]; Muñoz Martín AJ[2]; Ortega Morán L[2]; Font Puig C[3]; Rubio Pérez J[4]; Martínez Galán J[5]; Fernández Pérez I[6]; Ferrer Pérez A[7]; Martínez de Castro E[8]; García Escobar I[9]; Salgado Fernández M[10]; Pachón Olmos V[11]; Quintanar Verdúguez T[12]; Castellón Rubio V[13]; Boix Aracil V[12]; Segui Solis E[3]; Cárdenas Yebra A[14]; Gras Peral I[2]; Salas Pérez-Rasilla E[14]; Soria Fernández JM[14]

[1]Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. [3]Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Barcelona. [4]Hospital Universitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [5]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [6]EOXI Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. [7]Hospital Obispo Polanco. Teruel.

[8]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [9]Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. [10]Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. [11]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. [12]Hospital General de Elche. Elche, Alicante. [13]Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería. [14]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en el paciente oncológico con impacto en la evolución y calidad de vida. En los últimos años se han desarrollado diferentes *score*s clínicos para identificar pacientes de alto riesgo candidatos a tromboprofilaxis.

Material y métodos: Evaluación de la capacidad predictiva para ETV sintomática de diferentes *scores* de riesgo clínicos de ETV en la segunda cohorte iniciada en 2018 del estudio observacional prospectivo multicéntrico español Oncothromb12-01; 102 pacientes que han cumplido 12 meses de seguimiento. Se evaluaron los *score*s de Khorana, PROTECHT, CONKO, Viena-CATS (solo con D-dímero y sin P-selectina) y Nomograma CATS-MICA.

Resultados:

Edad mediana y rango: 64 años (28-83). Mujer/hombre: 38 (37,2 %) / 64 (62,7 %). Tipo de tumor: páncreas 37 (36,2 %), colorrectal 26 (25,5 %), gástrico 14 (13,7 %), pulmón no microcítico 11 (10,7 %), vía biliar 8 (7,8 %), gliomas 4 (3,9 %), esófago 1 (0,9 %,) cáncer colorrectal más cáncer de páncreas 1 (0,9 %). Estadio TNM: I 5 (4,9 %), II 8 (7,8 %), III 28 (27,4 %), IV 57 (55,8 %), no aplica 4 (3,9 %). ECOG: 0-1 87 (85,2 %), 2 11 (10,7 %), desconocido 4 (3,9 %). *Port-a-cath:* 41 (40,2 %). Antecedentes personales de ETV: 3 (2,9 %). Antecedentes familiares de ETV: 9 (8,8 %). Incidencia de ETV sintomática/incidental: 10 (9,8 %) /24 (23,5 %). Tipos de ETV sintomática: trombosis venosa profunda 5 (50 %), embolia de pulmón 3 (30 %), trombosis asociada a catéter 1 (10 %), trombosis visceral 1 (10 %). La comparación de los diferentes modelos se describe en la tabla I.

Conclusiones: Todos los *scores* demuestran escasa capacidad predictiva de ETV sintomática salvo el nomograma CATS-MICA (tipo de tumor y valor de d-dímero). La inclusión de variables genómicas (GRS) podría mejorar la capacidad de predicción. Los resultados de la incorporación de GRS en esta cohorte se presentarán próximamente.

PO-400 Incidencia de trombosis y evaluación de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con linfoma

Sánchez Prieto I; Valenciano Martínez S; Gutiérrez Jomarrón I; Argüello Marina M; Castilla García L; Martínez Vázquez C; Aspa Cilleruelo JM; Flores Ballester E; Villafuerte Gutiérrez P; Callejas Charavía M; Magro Mazo E; López Rubio M; Conde Royo D; García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con cáncer. En linfomas existe un riesgo 10 veces mayor de complicaciones trombóticas (*odds ratio* [OR] 10,2, 95 % CI 1,4-76,9), con una incidencia variable de 1,5-59,5 %,siendo mayor en linfomas no Hodgkin (LNH) respecto a linfomas de Hodgkin (LH) (6,5 % *vs.* 4,7 %). Hay mayor porcentaje de trombosis en LNH de alto grado respecto a los de bajo grado (10,6 % *vs.* 5,8 %) 3, y se observa más frecuentemente en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico o inicio de quimioterapia. Sin embargo, no se suele utilizar profilaxis antitrombótica, por la falta de ensayos que la respalden, y por el alto riesgo hemorrágico asociado a la trombopenia postratamiento. Existen escalas predictivas de trombosis como Khorana y ThroLy, escasamente utilizadas en la práctica habitual. Por otro lado, se han asociado alteraciones en diversos parámetros analíticos fácilmente medibles, con un riesgo aumentado de trombosis.

Objetivos: Describir la incidencia de trombosis y las características clínicas y de laboratorio de pacientes con linfoma; analizar las escalas de riesgo Khorana y ThroLy en nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo de 36 pacientes diagnosticados de linfoma, tratados con, al menos, un ciclo de quimioterapia.Se analizaron variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con la enfermedad, y los niveles pretratamiento de fibrinógeno, plaquetas, leucocitos, hemoglobina y volumen plaquetario medio. También se registró la incidencia de eventos trombóticos (venosos y arteriales), la mediana de tiempo hasta trombosis y su localización. Se evaluaron factores del tratamiento como el uso de corticoides.

Tabla I.

	KHORANA	PROTECHT	CONKO	VIENA-CATS solo D-dímero	Nomograma CATS-MICA
AUC	0,525	0,578	0,536	0,587	0,719
valor de p	0,723	0,332	0,608	0,373	0,019
Sensibilidad	80	70	80	50	62,5
Especificidad	25	45,7	27,3	67,4	81,4
LR+	1,07	1,29	1,1	1,54	3,36
LR-	0,8	0,66	0,73	0,74	0,46
Casos	10	10	10	8	8
Controles	92	92	88	86	86

Resultados: Las características demográficas de los pacientes al diagnóstico del linfoma se describen en la tabla I. La mediana de seguimiento fue de 19 meses. Tres pacientes (8 %) sufrieron eventos trombóticos, todos venosos: uno un tromboembolismo pulmonar (TEP) segmentario y trombosis venosa profunda gemelar, otro un trombo en aurícula derecha y el tercero TEP segmentario. La mediana de tiempo hasta trombosis fue de 2 meses desde el diagnóstico del linfoma. Todos los pacientes trombosados tenían algún factor de riesgo cardiovascular, y ninguno tenía profilaxis antitrombótica. Los tres tenían LNH de alto grado (linfoma B difuso de célula grande) con estadio Ann Arbor ≥ III, estando hospitalizados cuando se diagnosticó la trombosis. Todos habían recibido corticoides (dos de ellos dexametasona, sin diferencias en la dosis de dexametasona por ciclo utilizada comparado con los pacientes sin trombosis, 200 mg). Como muestra la tabla II, los tres estaban dentro del grupo de riesgo intermedio de trombosis según la escala Khorana; la escala ThroLy clasificaba a los pacientes en los grupos de riesgo intermedio (2) y alto riesgo (1). Ningún paciente de la cohorte había tenido tratamiento hormonal, traumatismo, cirugía, hospitalización ni infección reciente. La mediana de hemoglobina al diagnóstico fue de 92 y 128 g/L y la de fibrinógeno de 494 y 405 mg/L en pacientes con y sin trombosis, respectivamente.

Tabla I. Características epidemiológicas de los pacientes con y sin episodios trombóticos al diagnóstico del linfoma

	Pacientes con episodios trombóticos (n = 3)	Pacientes sin episodios trombóticos (n = 33)
Sexo (mujer/hombre)	33,3 % (1)/ 66,7 % (2)	51,5 % (17)/ 48,5 % (16)
Edad ≥ 65 años	66,6 % (2)	48,5 % (16)
AF de trombosis venosa/ arterial	0 % (0)	6 % (2)
AP de trombosis venosa/ arterial	0 % (0)	15,1 % (5)
FRCV (HTA/ DM/ DL/ fumador)	100 % (3)	63,6 % (21)
ECOG ≥ 2	0 % (0)	9 % (3)
IMC ≥ 30 kg/m^2	0 % (0)	15,1 % (5)
Insuficiencia cardiaca/ respiratoria	0 % (0)	9 % (3)
FA/ Flutter auricular - Sin profilaxis antitrombótica - Fármaco antiagregante - Fármaco anticoagulante	0 % (0) - - -	18,1 % (6) - 16,7 % (1) - 16,7 % (1) - 66,7 % (4)
Diagnóstico: - LNH bajo grado - LNH alto grado - LH	 0 % (0) 100 % (3) 0 % (0)	 39,3 % (13) 33,3 % (11) 27,3 % (9)
Estadio Ann Arbor ≥ III	100 % (3)	57,6 % (19)
Síntomas B	33,3 % (1)	21,2 % (7)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características epidemiológicas de los pacientes con y sin episodios trombóticos al diagnóstico del linfoma

Masa Bulky	33,3 % (1)	12,1 % (4)
Afectación mediastínica	33,3 % (1)	27,3 % (9)
Afectación extranodal	33,3 % (1)	39,3 % (13)
Afectación SNC	0 % (0)	3 % (1)
Corticoides - Dexametasona	100 % (3) - 66,6% (2)	45,5 % (15) - 2 % (3)
Antraciclinas	66,6 % (2)	51,5 % (17)
EPOrHu	33,3 % (1)	6 % (2)
Catéter venoso central	66,6 % (2)	27,3 % (9)
Hospitalización para QT	66,6 % (2)	12,1 % (4)
Auto-TPH	0 % (0)	9 % (3)

Nota: AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMC: índice de masa corporal; FA: fibrilación auricular; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; SNC: sistema nervioso central; EPOrHu: eritropoyetina recombinante humana; QT: quimioterapia; Auto-TPH: autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: La incidencia de trombosis en la población es parecida a la descrita en la literatura. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, los datos sugieren que la presencia de factores de riesgo cardiovascular, el linfoma de alto grado en estadio avanzado y en tratamiento corticoideo suponen mayor probabilidad de sufrir una trombosis venosa. Las escalas pronósticas no siempre definen adecuadamente el riesgo trombótico, aunque ThroLy parece estratificar mejor a los pacientes de esta población que Khorana. Además, el análisis de parámetros analíticos, como hemoglobina o fibrinógeno, podrían ayudar a definir qué pacientes precisarían tromboprofilaxis.

Tabla II. Clasificación en escalas de riesgo trombótico de los pacientes con y sin episodios trombóticos desde el diagnóstico del linfoma

	Pacientes con episodios trombóticos (n = 3)	Pacientes sin episodios trombóticos (n = 33)
Escala Khorana - Riesgo bajo - Riesgo intermedio - Riesgo alto	 0 % (0) 100 % (3) 0 % (0)	 0 % (0) 90,9 % (30) 9 % (3)
Escala ThroLy - Riesgo bajo - Riesgo intermedio - Riesgo alto	 0 % (0) 66,6 % (2) 33,3 % (1)	 39,3 % (13) 30,3 % (10) 24,2 % (8)

Nota: Escala Khorana (riesgo bajo 0 puntos, riesgo intermedio 1-2 puntos, riesgo alto ≥ 3 puntos). Escala ThroLy (riesgo bajo 0-1 puntos, riesgo intermedio 2-3 puntos, riesgo alto > 3 puntos).

PO-401 Anticoagulante lúpico incidental: análisis de las características de 55 pacientes

Calo Pérez A; Mora Casado MA; Asenjo Correa S; Colás Lahuerta B; Gómez Álvarez M; Alfayate Lobo A; Cubillas García de la Torre D; Menéndez Cuevas M; Estival Monteliu P; Gulino H; Escribano Serrat S; García Vallina MA; Uriszar-Aldaca Ramírez I

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Introducción: El anticoagulante lúpico (AL) pertenece a los anticuerpos antifosfolípido (aPL). Los portadores asintomáticos de aPL cumplen al menos un criterio de laboratorio de síndrome antifosfolípido (SAF) sin evento clínico trombótico u obstétrico atribuible. Los criterios de laboratorio incluyen al menos uno de los siguientes: AL, anticuerpos anticardiolipina o bien anti ß2 glicoproteína I (IgG o IgM) a título medio-alto (> 40 GPL o MPL, respectivamente) en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas.

El perfil de laboratorio de alto riesgo de SAF clínico incluye AL aislado, positividad múltiple de aPL o persistencia de títulos altos de aPL. Su identificación empeora el pronóstico al aumentar el riesgo trombótico, y hay evidencia de beneficio de la profilaxis a largo plazo con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas. Otros factores de riesgo son la coexistencia de enfermedades autoinmunes, especialmente lupus eritematoso sistémico, o los factores de riesgo vascular (FRV).

Objetivos: El objetivo de este trabajo es describir una muestra de 55 pacientes con hallazgo de AL incidental, incluyendo los triples positivos, e investigar la relación entre las características clínicas y los parámetros de laboratorio.

Métodos: Estudio prospectivo de 55 pacientes con identificación de AL incidental en técnicas de veneno de víbora Russell (VVR) y tiempo de coagulación con sílica (TCS) entre abril 2019 y marzo 2020. Se recogieron variables demográficas, FRV, comorbilidades y parámetros de laboratorio de coagulación. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS®, y el estudio de asociación con el test de Mann-Whitney.

Resultados: Media de edad 58,3 años, 54,5 % mujeres. Patologías previas: (Fig. 1). El 38,2 % tenía sustrato inmune previo. Motivo de derivación: 74,5 % aPTT largo, 14,5 % por sustrato inmune. Media aPTT 42s (desviación típica, DT, 9,3), test VVR 1,5 (DT 0,4) -73 % positivo fuerte; 7,3 % positivo muy fuerte-, test sílica 2,2 (DT 0,9) -36,4 % positivo fuerte, 50,9 % positivo muy fuerte-. Descenso de niveles de FXII, confirmados con corrección con la dilución: 10,9 %. Se inició AAS en el 53 %. Se encontró relación estadísticamente significativa (p = 0,00036) entre alargamiento de aPTT y valor del TCS (Fig. 2). El valor del VRR tiende a incrementarse con el alargamiento de aPTT (Fig. 3).

De los tres pacientes con triple positividad, uno de ellos asociaba diagnóstico inmunológico. Estos presentaban valores de aPTT de 45,6 s (DT 13,7), VVR 1,7 (DT 0.34) y TCS 3 (DT 1,98), discretamente superiores a aquellos que no eran triple positivos -aPTT 39,9 s (DT 7,3), VVR 1,5 (DT 0,4), TCS 2 (DT 0,7)-.

Conclusiones:

1. El AL incidental se diagnostica con mayor frecuencia por un aPTT largo, y en segundo lugar en el seno de una patología inmune.
2. El alargamiento de aPTT se correlaciona positivamente con la intensidad del TCS.
3. La triple positividad parece asociarse con mayor alargamiento de aPTT e intensidad en los test para AL.
4. La identificación de portador de AL supone intervención con inicio de AAS en más de la mitad de los casos.
5. Se precisan estudios prospectivos para conocer la evolución de este tipo de pacientes.

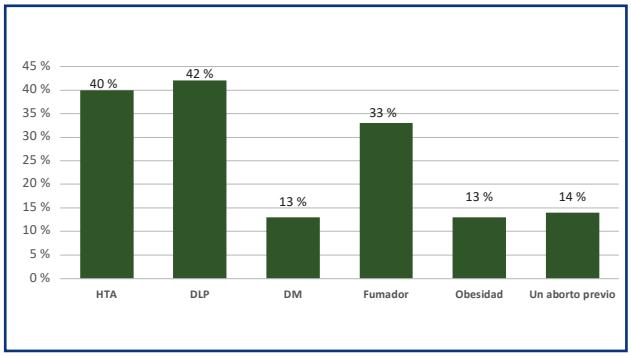


Figura 1. Patologías previas.

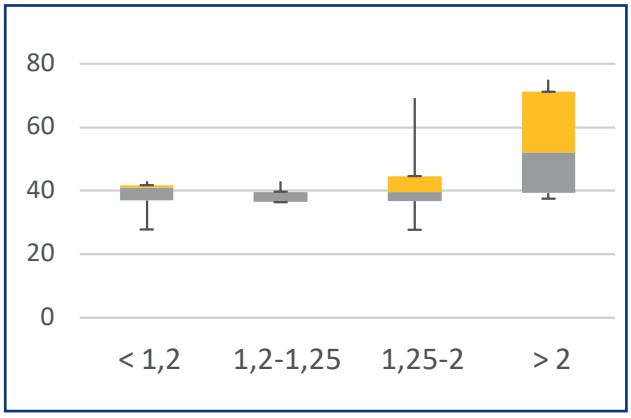


Figura 2. Relación de aPTT (s) con TCS, p = 0,00036.

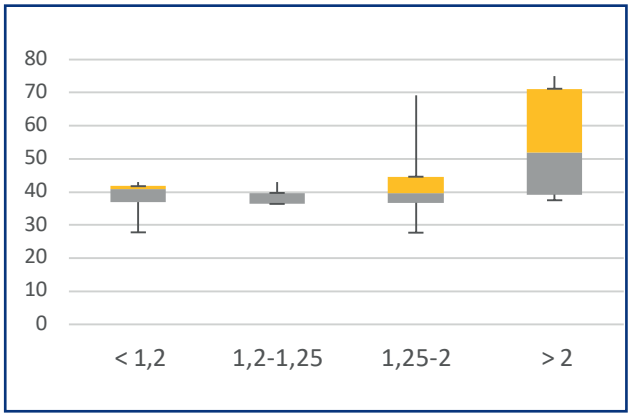


Figura 3. Relación de aPTT (s) con VVR.

PO-402 Trombosis asociada a catéteres de inserción periférica (PICC): estudio de cohortes retrospectivo sobre incidencia y factores de riesgo en el Hospital Universitario Donostia

Iriondo Alzola J[1]; Iñarra Arocena O[1]; Sarriegui Azcarate B[1]; Sanz Goiri N[1]; Lasa Eguialde M[1]; Aguirre Aguirrezabala MA[1]; Sarasqueta Eizaguirre C[1]; Rua Gómez M[1]; Blanco Alejo J[1]; Yurrita Aranzabal G[1]; Martín Montero S[1]; Gómez Mediavilla J[2]; Centeno Jara M[1]; Del Río Pisabarro C[1]; Araiz Ramínez[1]; Zeberio Exetxipia I[1]

[1]Hospital Universitario Donostia. Donostia, Guipúzcoa. [2]Instituto Onkologikoa. Donostia, Guipúzcoa

Introducción: El uso de catéteres centrales de inserción periférica (PICC) ha aumentado notablemente en los últimos años gracias a sus ventajas respecto a los otros tipos de catéteres centrales. No obstante, se ha observado un aumento en la tasa de trombosis asociada al PICC (TAP), especialmente en pacientes críticos y oncológicos. El objetivo principal de este trabajo es analizar la incidencia de TAP en los pacientes oncológicos y oncohematológicos del Hospital Universitario Donostia. Los objetivos secundarios son la identificación de posibles factores de riesgo y el análisis del manejo que se realiza desde la publicación del protocolo asistencial en 2016.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos creada por el Equipo de Terapia Intravenosa de nuestro centro, en la que desde el 2011 se recogen de manera prospectiva y consecutiva todos los PICCs colocados. Se incluyeron los PICC insertados a pacientes oncológicos y onco-hematológicos mayores de 18 años entre el 15 de mayo de 2018 y el 15 de diciembre de 2019. Por un lado, en la muestra total, se realizó un análisis descriptivo de varios factores y, además, un análisis bivariante de 4 factores de riesgo potenciales. Por otro lado, se realizó un análisis descriptivo más exhaustivo en el subgrupo que presentó TAP.

Resultados: La muestra final analizada fue de 1024 PICC (n = 1024); 19,10 % (n = 313) provenientes del Servicio de Hematología y 43,62 % (n = 715) de Oncología (Tablas I y II). La incidencia global de TAP fue del 4,9 % (n = 50); en el caso de pacientes de Hematología del 5,8 %, y en los provenientes de Oncología del 4,5 %. En el análisis bivariante no se encontró asociación significativa entre los cuatro factores de riesgo potenciales incluidos y la trombosis (Tabla III). En cuanto al tratamiento, en el 80 % (n = 40) de los casos se inició anticoagulación con Heparina de Bajo Peso Molecular a dosis plenas; en un 10 % (n = 5) a dosis inferiores; en un 4 % (n = 2) no se inició anticoagulación por trombopenia ni se retiró el catéter. En 8 pacientes, el PICC fue retirado tras el diagnóstico de TAP.

Conclusiones: La mayoría de los estudios sobre TAP en pacientes con cáncer son observacionales, retrospectivos, con tamaños muestrales pequeños y heterogéneos. Presentamos un trabajo con un considerable tamaño muestral, una población homogénea y una recogida de datos prospectiva. La incidencia de TAP ha sido similar a la descrita en la literatura. No se ha detectado asociación significativa entre los factores de riesgo analizados y la TAP. La identificación de dichos factores en estudios futuros es imprescindible para poder diseñar estrategias de prevención eficaces.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de interés.

Tabla I. Características basales

	Muestra total (n = 1024)	Pacientes con TAP (n = 50)
Edad (años)		
Media	62	60
Mediana	64	60
Rango	69 (18-87)	68 (18-86)
Sexo		
Mujer	499 (48,7 %)	17 (34 %)
Varón	525 (51,3 %)	33 (66 %)
IMC (kg/m²)		
Media	-	26,4
DE		6,3
> 30 kg/m²		7 (14 %)
Tabaquismo	-	17 (34 %)
Especialidad:		
Hematología	312 (30,5 %)	18 (36 %)
Oncología	712 (69,5 %)	32 (64 %)

TAP: trombosis asociada a PICC. IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar.

Tabla II. Diagnósticos primarios

	Muestra total (n = 1024)	Pacientes con TAP (n = 50)
Leucemia aguda	62 (6,1 %)	LLA 2 (4 %) LMA 1 (2 %)
Linfoma	136 (13,3 %)	LH 3 (6 %) LNH 7 (14 %)
Neoplasias del aparato digestivo alto y pancreatobiliares	185 (18,1%)	Aparato digestivo alto 8 (16 %) Pancreatobiliar 4 (8 %)
Síndrome mielodisplásico	28 (2,7 %)	3 (6 %)
Mieloma múltiple	67 (6,5 %)	1 (2 %)
Neoplasias colorrectales	176 (17,2 %)	5 (10 %)
Otros	370 (36,1 %)	15 (30 %)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin.

Tabla III. Análisis bivariante de los factores de riesgo potenciales para TAP mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson

Variables		Frecuencia muestra total (%)	Sin TAP (%)	Con TAP (%)	Valor p
Especialidad de origen	Hematología Oncología	30,5 % 69,5 %	94,2 % 95,5 %	5,8 % 4,5 %	0,384
N.º de luces del catéter	1 2	72,2 % 27,7 %	95,1 % 95,1 %	4,9 % 4,9 %	0,960
Material del catéter	Poliuretano Silicona	59,4 % 40,6 %	95,2 % 95 %	4,8 % 5%	0,839
Porcentaje de ocupación del catéter dentro de la vena (%)	≤ 33% > 33%	69,1 % 30,9 %	95,4 % 94,9 %	4,6 % 5,1 %	0,714

PO-403 Análisis comparativo de *scores* clínicos de riesgo en la predicción de trombosis incidental en pacientes en tratamiento quimioterápico ambulatorio: resultados de la segunda cohorte prospectiva Oncothromb12-01

Ruiz Zamorano MC[1]; Muñoz Martín AJ[2]; Ortega Morán L[2]; Font Puig C[3]; Rubio Pérez J[4]; Martínez Galán J[5]; Fernández Pérez I[6]; Ferrer Pérez A[7]; Cacho Lavin JD[8]; García Escobar I[9]; Salgado Fernández M[10]; Pachón Olmos V[11]; Quintanar Verdúguez T[12]; Castellón Rubio V[13]; Rupérez Blanco AB[14]; Moreno Lucente I[15]; Cárdenas Yebra A[16]; Gras Peral I[2]; Salas Pérez-Rasilla E[16]; Soria Fernández JM[16]

[1]Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [3]Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Barcelona. [4]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [5]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada [6]EOXI Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. [7]Hospital Obispo Polanco. Teruel. [8]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [9]Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. [10]Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. [11]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. [12]Hospital General de Elche. Elche, Alicante. [13]Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería. [14]Hospital Virgen de la Salud. Toledo. [15]Hospital Obispo Polanco. Teruel. [16]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Hasta un 50 % de los episodios de ETV diagnosticados en el paciente oncológico son incidentales.

Existe controversia acerca de la capacidad de predicción de los eventos trombóticos incidentales por los *score*s clínicos utilizados habitualmente. El empleo de *score*s apropiados que permitan identificar pacientes de riesgo facilitaría la toma de decisiones a la hora de establecer tromboprofilaxis.

Material y métodos: Evaluación de la capacidad predictiva para ETV incidental de diferentes *scores* de riesgo de ETV en la segunda cohorte iniciada en 2018 del estudio observacional prospectivo multicéntrico español Oncothromb12-01. Se analizan los primeros 116 pacientes que han cumplido 12 meses de seguimiento. Se evaluaron los *scores* de Khorana, PROTECHT, CONKO, Viena-CATS (solo con D-dímero y sin P-selectina) y Nomograma CATS-MICA

Resultados: Edad mediana y rango: 64 años (28-83). Mujer/hombre: 52 (44,8 %) / 64 (55,17 %). Tipo de tumor: páncreas 48 (41,3 %), colorrectal 24 (20,6 %), gástrico 13 (11,2 %), pulmón no microcítico 12 (10,35 %), vía biliar 12 (10,3 %), gliomas 4 (3,4 %), esófago 2 (1,7 %,) cáncer colorrectal más cáncer de páncreas 1 (0,8 %). Estadio TNM: I 5 (4,3 %), II 11 (9,4 %), III 29 (25 %), IV 67 (57,7 %), no aplica 4 (3,4 %). ECOG: 0-1 100 (86,2 %), 2 11 (9,4 %), desconocido 5 (4,3 %). *Port-a-cath:* 43 (37 %). Antecedentes personales de ETV: 3 (2,9 %). Antecedentes familiares de ETV 4 (3,4 %). ETV sintomática/incidental: 10 (8,6 %) /24 (20,6 %). Tipos de ETV incidental: embolia de pulmón 9 (37,5 %), trombosis venosa profunda 1 (4,1 %), trombosis visceral 14 (58,3 %). La comparación de los diferentes modelos se describe en la tabla I.

Conclusiones: Los modelos predictivos utilizados habitualmente en la práctica clínica presentan limitada capacidad

Tabla I.

	KHORANA	PROTECHT	CONKO	VIENA-CATS SOLO D-dímero	Nomograma MICA-CATS
AUC	0,521	0,605	0,506	0,504	0,546
Valor de p	0,665	0,059	0,91	0,951	0,431
Sensibilidad	79,2	66,7	73,9	33,3	27,8
Especificidad	25	54,3	27,3	67,4	81,4
LR+	1,06	1,46	1,02	1,02	1,49
LR-	0,83	0,61	0,96	0,99	0,89
Casos	24	24	23	18	18
Controles	92	92	88	86	86

de predicción de los eventos incidentales. Dada la alta incidencia de ETV incidental, se necesita incorporar en los modelos de riesgo variables con mayor capacidad predictiva para de identificar a los pacientes de mayor riesgo. La inclusión de variables genómicas (GRS) podría mejorar la capacidad de predicción. Los resultados de la incorporación de GRS en esta cohorte se presentarán próximamente.

PO-404 Eventos trombóticos en pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune primaria (PTI): experiencia en nuestro centro

López-Jaime FJ; Martín-Téllez S; Doblas-Márquez A; Muñoz-López FD; Mena-Santano AM; Pérez-Raya M; Muñoz-Pérez MI
Hospital Regional Universitario de Malaga. Málaga

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción plaquetar periférica y una producción insuficiente de plaquetas. Aunque la clínica típica de esta enfermedad son los eventos hemorrágicos, se ha descrito un mayor riesgo de trombosis en este grupo de pacientes en comparación con la población general, con una prevalencia estimada del 10-12 %. Esta tasa aumentada se ha asociado con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial -HTA-, diabetes *mellitus* -DM-, dislipemia -DL-, tabaquismo, edad avanzada e historia previa de trombosis), así como otros factores relacionados como la autoinmunidad, historia previa de esplenectomía o cáncer.

Objetivos: Analizar la prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con diagnóstico de PTI en nuestro centro. Evaluar los factores de riesgo reconocidos en este grupo, y describir el tratamiento empleado en el momento de la trombosis.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de PTI según la definición ASH2011. Los eventos trombóticos arteriales fueron definidos como infarto cerebral e infarto agudo de miocardio (IAM). Los eventos trombóticos venosos se consideraron el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP).

Resultados: Se han reclutado un total de 75 pacientes (41,3 % hombres y 58,7 % mujeres). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de PTI fue de 51 años (rango: 18-85). La mediana del periodo de seguimiento fue de 5,13 años (RIQ: 2,35-10,53). Se han descrito 11 eventos trombóticos en 8 pacientes (prevalencia: 10,7 %), de los cuales 5 fueron arteriales (2 IAM y 3 infartos cerebrales) y 6 venosos (5 TVP en miembros inferiores y 1 TVP en miembro superior).

La mediana de tiempo entre el diagnóstico de PTI y trombosis fue de 5,7 años (RIQ: 2,16-7,56). La mediana del recuento plaquetar en el momento de la trombosis fue de 53 x10e9/L (RIQ: 36,5-336,0), destacando que 5 eventos trombóticos se presentaron con una cifra de plaquetas inferior a 50 x10e9/L.

Al analizar el tratamiento que estaba recibiendo el paciente en el momento de la trombosis, destaca que los pacientes con trombosis arterial se encontraban en abstención terapéutica, excepto uno, que estaba a tratamiento con romiplostim. Sin embargo, todos los pacientes que presentaron una trombosis venosa estaban bajo tratamiento de análogos de TPO (3 eventos con romiplostim y 3 con eltrombopag).

En nuestra serie, el factor de riesgo más importante para presentar un evento trombótico fue la historia previa de trombosis, consiguiendo significación estadística tanto la historia previa de trombosis arterial (p = 0,006) como la venosa (p = 0,007). Consecuentemente, el estar recibiendo tratamiento con antiagregación o anticoagulación también presentó significación estadística (p = 0,001, y p = 0,023, respectivamente).

Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en otros factores de riesgo cardiovasculares (HTA, DM, DL, tabaquismo, anticonceptivos, fibrilación auricular), así como en el sexo, edad, insuficiencia renal o hepática, cáncer, anticonceptivos hormonales y presencia de autoanticuerpos, posiblemente por el limitado tamaño muestral.

Conclusiones:

1. La prevalencia de eventos trombóticos en pacientes diagnosticados de PTI es mayor que en la población general; nuestros resultados concuerdan con la literatura, incluso a pesar de recuentos bajos de plaquetas.
2. En nuestra serie, el mayor factor de riesgo de padecer un evento trombótico es presentar una historia previa de trombosis (tanto venosa como arterial), a pesar de estar a tratamiento antiagregante o anticoagulante.
3. Aunque en nuestro estudio encontramos una ratio igual de trombosis arteriales y venosas, el empleo de análogos TPO se asoció más a trombosis venosas que arteriales.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de interés.

PO-405 Alteraciones analíticas asociadas a hipercoagulabilidad en pacientes con linfoma y mieloma

Sánchez Prieto I; Martínez Vázquez C; Gutiérrez Jomarrón I; Valenciano Martínez S; Castilla García L; Argüello Marina M; Aspa Cilleruelo JM; Flores Ballester E; Gil Fernández JJ; Villafuerte Gutiérrez P; Castro Álvarez Y; Magro Mazo E; Callejas Charavía M; García Suárez J
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con cáncer. En linfomas se ha observado un riesgo 10 veces mayor de complicaciones trombóticas (*odds ratio* [OR] 10,2, 95 % CI 1,4-76,9)1, con mayor incidencia en linfomas no Hodgkin (LNH) respecto a linfomas de Hodgkin, y dentro de estos es mayor en LNH de alto grado respecto a los de bajo grado (10,6 % vs. 5,8 %)3. En mieloma múltiple (MM) existe una incidencia acumulada de trombosis venosa profunda (TVP) del 6 % a 8 años, que aumenta al utilizar inmunomoduladores o con un componente monoclonal (CM) elevado4. Las escalas de riesgo trombótico disponibles se utilizan con muy poca frecuencia en la actualidad. En estos pacientes existe un estado proinflamatorio con alteraciones analíticas que podrían contribuir al desarrollo de trombosis.

Objetivos: Describir la incidencia de trombosis y alteraciones analíticas en pacientes con diagnóstico de linfoma y mieloma, y analizar las escalas de riesgo trombótico Khorana y ThroLy en linfoma.

Métodos: Estudio observacional, unicéntrico, prospectivo de 17 pacientes diagnosticados de linfoma o MM de febrero a junio de 2020. Se analizó la incidencia de eventos trombóticos y sus características, así como variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas que podrían influir en su desarrollo. También se registraron los valores pretratamiento de parámetros analíticos hematológicos, bioquímicos y de coagulación.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico era de 69,3 años (42,9-84,7), y la mediana de seguimiento de 59 días (9-121). El 29,4 % de pacientes tenían MM (40 % IgG, 40 % de cadenas ligeras y 20 % IgA), con una mediana de CM de 5,3 g/dL. Un 70,6 % tenían LNH, siendo un 75 % de ellos agresivos; un 66,6 % presentaba estadio Ann-Arbor ≥3, un 8,3 % masa Bulky, un 23,5 % afectación mediastínica y un 41,2 % afectación extranodal. Las restantes características clínicas se describen en la tabla I.

Tabla I. Características epidemiológicas de los pacientes al diagnóstico del linfoma o mieloma múltiple

	LNH (n = 12)	MM (n = 5)
Sexo (mujer/ hombre)	33,3 % (4)/66,7 % (8)	20 % (1)/80 % (4)
Edad ≥ 65 años	58,3 % (7)	60 % (3)
Profilaxis antitrombótica previa: - Fármaco anticoagulante - Fármaco antiagregante	25 % (3) - 33,3 % (1) - 66,7 % (2)	20 % (1) - 0 % (0) - 100 % (1)
Motivo profilaxis antitrombótica: - FA + ictus isquémico previo - EAP - FRCV	 33,3 % (1/3) 33,3 % (1/3) 33,3 % (1/3)	 100 % (1/1) - -
AF trombosis venosa/arterial	8,3 % (1)	60 % (3)
AP trombosis venosa/arterial	16,7 % (2)	20 % (1)
FRCV (HTA/ DM/ DL/ fumador)	83,3 % (10)	80 % (4)
Escala ECOG ≥ 2	16,7 % (2)	60 % (3)
IMC ≥ 30 kg/m²	16,7 % (2)	0 % (0)
Corticoides - Dexametasona	83,3 % (10) - 66,6 % (2)	45,5 % (5) - 100 % (3)
Dosis dexametasona por ciclo: - < 120 mg/ ciclo - 120-160 mg/ ciclo - > 160 mg/ ciclo	 - 50 % (1) 50 % (1)	 80 % (4) 20 % (1) -
Antraciclinas	58,3 % (7)	0 % (0)
Ciclofosfamida	83,3 % (10)	80 % (4)
Bortezomib	8,3 % (1)	80 % (4)
Lenalidomida	8,3 % (1)	40 % (2)
EPOrHu	50 % (6)	80 % (4)
Catéter venoso central	16,7 % (2)	0 % (0)

FA: fibrilación auricular; EAP: enfermedad arterial periférica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; AF: antecedentes familiares. AP antecedentes personales; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMC: índice de masa corporal; EPOrHu: eritropoyetina recombinante humana.

En mieloma se ha observado mayor incidencia de elevación de dímero D (DD), fibrinógeno y factor VIII, y de disminución de hemoglobina, y en linfomas mayor incidencia de actividad de proteína S (PS) disminuida (Tabla II). La estratificación de los LNH según las escalas ThroLy y Khorana se muestra en la tabla III.

Tabla II. Frecuencia de parámetros analíticos alterados en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, y mediana de cada valor alterado

	LNH (n = 12)	MM (n = 5)	Mediana (rango)
Fibrinógeno > 400 mg/dL	50 % (6)	60 % (3)	480 mg/ dl (431-686)
Dímero D > 0,49 mg/L	66,7 % (8)	100 % (5)	1,61 mg/L (0,5-8,23)
Factor VIII coagulante > 150 %	66,7 % (8)	80 % (4)	233 % (193-365)
Proteína S actividad < 55 %	41,7 % (5)	40 % (2)	46 % (26-54)
Plaquetas > 350 000/µL	25 % (3)	0 % (0)	387 000/µL (362 000-484 000)
Leucocitos > 11 000/µL	25 % (3)	0 % (0)	21 400/µL (15 900-369 600)
Hemoglobina < 10 g/dL	33,3 % (4)	80 % (4)	9,5 g/dL (7,8-9,9)
VPM ≤ percentil 25 (6,9 fL)	25 % (3)	40 % (2)	6,7 fL (6,6-6,9)
VSG > 20 mm/1.ª h	66,7 % (8)	40 % (2)	37 mm/1.ª h (22-101)
PCR > 10 mg/L	83,3 % (10)	60 % (3)	16,2 mg/l (12,2-128,1)
Albúmina < 3,2 g/dl	16,7 % (2)	40 % (2)	2,9 g/dl (2,5-3,1)
LDH > 246 U/l	25 % (3)	0 % (0)	323 U/l (317-337)

LNH: linfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; VPM ≤ percentil 25 (6,9 fL): volumen plaquetario medio igual o por debajo del percentil 25 en nuestra población (6,9 fL); VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa.

Tabla III. Clasificación del riesgo trombótico en pacientes con linfoma según las escalas predictivas Khorana (analizada al diagnóstico) y ThroLy (analizada tras 1 ciclo de tratamiento)

	Pacientes con LNH
Escala Khorana - Riesgo bajo - Riesgo intermedio - Riesgo alto	**n = 12** 0 % (0) 75 % (9) 25 % (3)
Escala ThroLy - Riesgo bajo - Riesgo intermedio - Riesgo alto	**n = 10** 30 % (3) 40 % (4) 30 % (3)

LNH: linfoma no Hodgkin; Escala Khorana (riesgo bajo 0 puntos, riesgo intermedio 1-2 puntos, riesgo alto ≥ 3 puntos). Escala ThroLy (riesgo bajo 0-1 puntos, riesgo intermedio 2-3 puntos, riesgo alto > 3 puntos).

En el periodo de seguimiento hemos observado un evento trombótico en una paciente de 53 años, sin antecedentes familiares ni personales de trombosis: tromboembolismo pulmonar segmentario sintomático, en contexto de diagnóstico reciente de MM IgG (CM 5,59 g/dL), inmovilización, hospitalización e infección por SARS-CoV-2. Se había utilizado una dosis de eritropoyetina, sin tratamiento antineoplásico previo. Destacaban alteraciones en la cifra de hemoglobina (9,7 g/dL), volumen plaquetario medio (VPM) = percentil 25, 6,9 fL (6,4 fL), fibrinógeno (464 mg/dL), DD (1,38 mg/L) y PS actividad (35 %). Otro paciente con mieloma IgG y CM elevado (5,3 g/dL) presentaba PS actividad disminuida (44 %), lo que sugiere una posible interferencia en los niveles de actividad de PS.

Conclusiones: La incidencia de LNH respecto al mieloma es mayor en la población descrita. A pesar de la baja incidencia de trombosis, los resultados sugieren que el diagnóstico de mieloma, junto con factores transitorios, podría aumentar el riesgo trombótico y retrasar el inicio del tratamiento. Las escalas disponibles en linfoma podrían exagerar el riesgo estimado de trombosis en nuestra población. En pacientes con linfoma y mieloma existen parámetros de coagulación que pueden alterarse, precisando más estudios para valorar su papel en la estratificación del riesgo trombótico-hemorrágico.

PO-406 Implicación de la variación en el número de copias de un gen candidato en los niveles de DNA libre en plasma como fenotipo intermediario de la enfermedad tromboembólica venosa

Martín-Fernández L[1]; García-Martínez I[1]; Martínez-Pérez A[1]; López S[1]; Muñoz C[1]; Vilalta N[2]; Arús M[2]; Corrales I[2]; Souto JC[2]; VIdal F[3]; Soria JM[3]

[1]Fundación Española de Trombosis y Hemostasia. Madrid. Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. [2]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. España. [3]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: Las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET), formadas por DNA, histonas y proteínas antimicrobianas, promueven la actividad protrombótica y aumentan el riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV). La base genética relacionada con la variación de sus componentes moleculares podría ayudar a esclarecer parte de la heredabilidad de la ETV. Resultados recientes del Proyecto Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia (GAIT-2), en el que se reclutaron 935 individuos de 35 familias con trombofilia idiopática, muestran en un subgrupo de 80 individuos una asociación significativa entre los niveles de DNA libre en plasma (cfDNA) como marcador de las NET y la variación en el número de copias (CNV) de un gen que codifica una proteína de fase aguda (pendiente de publicación). El objetivo del presente estudio fue replicar estos resultados en una cohorte independiente caso/control de mayor tamaño y evaluar el papel de la CNV en el riesgo de ETV.

Métodos: Los niveles de cfDNA se cuantificaron mediante fluorescencia en plasma de 400 pacientes con ETV y 400 individuos sanos del estudio RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROmboembólica VEnosa). La CNV del gen candidato se determinó en los 800 individuos mediante sondas TaqMan por PCR cuantitativa a tiempo real (Applied Biosystems 7500). Los resultados se analizaron con el programa CopyCaller (Applied Biosystems) y se realizaron estudios de asociación (R v.3.6.2).

Resultados: Se determinó la CNV en los 800 individuos y se descartaron 8 (n_{casos} = 4; $n_{controles}$ = 4) en los que la estimación de la CNV no alcanzó un nivel de confianza mínimo del 95 %. La mayor parte de la cohorte (76,64 %) presentó 2 copias del gen (n_{casos} = 302; $n_{controles}$ = 05). El 0,13 % presentó 1 copia (n_{casos} = 0; $n_{controles}$ = 1), el 9,72 % de 3 a 5 copias (n_{casos} =49; $n_{controles}$=28) y el 13,51 % mostró 6 o más copias (n_{casos} = 45; $n_{controles}$ = 62). La CNV se asoció significativamente con el cfDNA ($p = 1,5 \times 10^{-8}$). La presencia de 3 a 5 copias conlleva un aumento de los niveles de cfDNA del 5 % y 6 o más copias se corresponden con un aumento del 10,2 %. Sin embargo, la relación de la CNV con la ETV no pudo establecerse (p = 0,4). Cabe destacar que el 67,7 % de los controles con 6 o más copias era menor de 50 años, mientras que solamente el 22,2 % de los casos con alto número de copias presentaba este rango de edad.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran una asociación entre la CNV y los niveles de cfDNA en RETROVE, que valida los resultados obtenidos anteriormente en el Proyecto GAIT-2. La CNV no se ha relacionado con la ETV, aunque no puede descartarse su implicación considerando la asociación significativa entre los niveles de cfDNA y la ETV observada anteriormente en esta misma cohorte. La ausencia de asociación entre la CNV y la ETV puede deberse a distintos motivos como la distribución diferencial de edades en función de la CNV entre casos y controles. Por tanto, la CNV del gen candidato se postula como un mecanismo implicado en la variación de las NET. Para confirmar el potencial papel de la CNV como nuevo marcador de riesgo trombótico son necesarios estudios complementarios cuyos resultados podrían repercutir a nivel pronóstico, diagnóstico y terapéutico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-407 Control de la anticoagulación con AVK en pacientes con eventos trombóticos y hemorragicos graves en unidadaes de hematología. Resultados del estudio EVENTHO

Gavín Sebastián O[1]; Rodríguez JA[2]; Calvo JM[3]; Martí E[4]; Roldán Schilling V[5]; Santamaría Ortiz A[6]; Llamas Sillero P[7]; Arumí Torredemer D[8]; Fernández de Cabo S[8]

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. [2]Hospital Universitario de León. León. [3]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [4]Hospital Clínico

Universitario de Valencia. Valencia. [5]Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. [6]Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. [7]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [8]Departamento Médico. Pfizer. Madrid

Introducción: Aunque el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) ha sido el tratamiento estándar hasta la llegada de los ACOD en la prevención del ictus en pacientes con FA y en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, la anticoagulación con AVK presenta un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas además de limitaciones importantes, especialmente debidas a su estrecho rango terapéutico.

Objetivo: Describir el perfil de pacientes con acontecimientos trombóticos y hemorrágicos graves tratados con AVK y su relación con el tiempo en rango terapéutico (TRT) del INR antes del acontecimiento.

Métodos: Estudio posautorización, observacional, retrospectivo y multicéntrico (22 unidades de anticoagulación españolas). El estudio incluyó pacientes ≥ 18 años, con FA y/o TEV, que sufrieron acontecimiento hemorrágico grave (AHG; n = 441) o acontecimiento trombótico (AT; n = 214) en 2016, tratados con acenocumarol (97,7 %) o warfarina. El TRT se calculó según el método de Rosendaal según los valores de INR de los 6 meses previos.

Resultados: Se evaluaron 655 pacientes (mediana [rango]) de 82,2 [32,4-96,2] años; 51,8% hombres; CHA2DS2-VASc media [IC 95 %] de 4,3 [4,2-4,4]; HASBLED de 2,2 [2,1-2,3]. La media (IC 95 %) del último valor INR antes del evento y en el momento del ingreso fueron significativamente mayor en pacientes con AHG que en pacientes con AT (2,6 [2,51-2,7] y 3,9 [3,5-4,3] *versus* 2,4 [2,3-2,6] y 2,2 [2,0-2,4], respectivamente) (Tabla I).

La frecuencia de tiempo con valores INR controlados fue del 43,0% (AHG) y 52,2 % (AT). El control de INR (TRT< 65 %) fue inadecuado en 57,0 % (AHG) y 47,9 % (TEV) de pacientes y tras el evento, 62,9 % (AHG) y 49,8 % (AT) se mantuvo con AVK. Situaciones más comunes tras el alta hospitalaria (AHG *vs.* AT): dependencia funcional (39,9 % *vs.* 75,7 %), secuelas neurológicas (12,2 % *vs.* 52,8 %) y muerte (23,6 % v*s.* 14,0 %).

Conclusiones: El control de INR estaba en el rango en el momento del AHS o AT, sin embargo, el TRT era bajo, lo que indica un control anticoagulante deficiente del AVK en más de la mitad de esos pacientes. A pesar de este bajo TRT, el AVK se reinició en al menos la mitad de estos pacientes tras el acontecimiento.

Estos resultados irían en contra de las principales recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de pacientes con FA o TEV que destacan el uso de alternativas terapéuticas mejores y más seguras en pacientes con FA y TEV con TRT bajo en lugar de reiniciar el tratamiento con AVK.

Estudio realizado por Pfizer y apoyado por la Alianza BMS-Pfizer. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por un comité de ética médica reconocido.

Tabla I. Descripción de acontecimientos trombóticos y hemorrágicos y grado de control de la anticoagulación

	Acontecimientos trombóticos (n = 214)	Acontecimientos hemorrágicos graves (n = 441)
Último valor de INR (n)	209	430
Datos faltantes	5	11
Media (IC 95 %)	2,40 (2,25-2,55)	2,63 (2,51-2,74)
p-valor Wilcoxon*		0,0070
INR al ingreso (n)	211	431
Datos faltantes	3	10
Media (IC 95 %)	2,22 (2,02-2,42)	3,90 (3,50-4,31)
p-valor Wilcoxon*		< 0,0001
TRT control		
Sí	109 (52,15 %)	185 (43,02 %)
No	100 (47,85 %)	245 (56,98 %)
p-valor Wilcoxon*		0,0298

*Acontecimiento hemorrágico grave versus acontecimiento trombótico.
IC: intervalo de confianza; INR: razón normalizada internacional; n: número; TRT: tiempo en el rango terapéutico.

PO-408 Serie de casos de trombofilia en leucemia aguda linfoblástica en el Hospital Universitario Central de Asturias

Hernández de Castro IA; Porro Camarero A; Escalada González L; Caro Gómez A; Tamayo Arroyo PC; Alonso Álvarez S; Arias Fernández T; Fonseca Mourelle A; Bernardo Gutiérrez Á
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Introducción: Existen varios factores de riesgo descritos que favorecen los eventos trombóticos en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica (LAL); al diagnóstico ya existe cierto estado protrombótico, al que se añaden otros factores como el uso de L-asparaginasa (L-ASP) concomitante con corticoterapia, la necesidad de la implantación de catéter venoso central, la eventual asociación con casos de trombofilia, etc. Con esta serie de casos se pretende establecer una relación entre trombofilia y LAL.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido 20 pacientes con diagnóstico de LAL.

Resultados: Del total de pacientes, 16 presentan LAL-B (80 %), 3 LAL-T (15 %) y 1 linfoma Burkitt IV (5 %). El 70 % de ellos son mujeres. En cuanto a la edad media es de 8.9 años (rango 4-18) y la mediana es de 7.

Respecto a la morfología en MO, obtenemos una media 71,45 % de blastos con variaciones de entre un 0 % en el caso del LAL-T del mediastino, hasta un 94,7 % en una LAL-B.

En un 25 % de casos el estudio básico de coagulación (EBC) arrojó resultados alterados, del cual un 20 % se debió a presencia de heparina en la muestra y otro 20 % debido a AL (Anticoagulante lúpico); el 60 % de los estudios alterados se debieron a alargamientos del TP y TTPA posiblemente por consumo.

Se calcula el ratio fibrinógeno antigénico/Clauss, sin casos de disfibrinogenemias previas al tratamiento con L-ASP, si bien es cierto que en un 10 % de los pacientes no disponemos del valor fibrinógeno Clauss basales por no tener estudios de trombofilia realizados. La media del ratio de nuestros pacientes se encuentra en 1,5.

La media de antitrombina III, medida en el 60 % de la muestra, tiene una actividad media del 96,83 %, y de proteína S anticoagulante, pedida en el 55 % de la muestra, de 77,53 %. Proteína C, medida en un 5 %, tiene un 66 % de actividad. El porcentaje de pacientes con AL positivo es del 28 % en una muestra del 70 %, ya que no disponemos de dicho parámetro en todos ellos. Del 28 %, el 50 % negativizó durante el transcurso de la enfermedad (aunque el otro 50 % no dispone de un segundo estudio de trombofilia con el que comparar).

En cuanto al riesgo trombótico/hemorrágico, el porcentaje de ETEV es del 0 %, sin embargo encontramos un 10 % de casos de hemorragias, de estas un 50 % fueron profusas en contexto de déficit del factor VII de coagulación, y el otro 50 % de tipo leve en forma de epistaxis de repetición. En un 5 % se tuvo que administrar enoxaparina 20 mg/24 h debido al hallazgo de proteína S descendida, sin eventos trombóticos/hemorrágicos posteriores.

Conclusiones: Los pacientes en los que se realizaron pruebas de trombofilia presentan un porcentaje elevado de resultados protrombóticos, si bien clínicamente no se manifestaron eventos trombóticos y no tuvo que emplearse profilaxis antitrombótica. A pesar de que los estudios de trombofilia solo han modificado el régimen de tratamiento antitrombótico en un 5 %, hay que tener en cuenta la morbimortalidad que los eventos de dicho tipo pueden acarrear, siendo necesario entender que los resultados obtenidos son en población pediátrica y que, por tanto, hay que aplicarlos a la clínica en consecuencia, convirtiéndose en una causa necesaria pero no suficiente para plantearse una terapia de este tipo.

PO-409. Trombosis venosa profunda de extremidades superiores. Experiencia en un centro

Coll Vallier J; Signes Fort B; Sánchez Iglesias JM; Aznar Moreno MV; Galicia Flores T; Torres López A; Alburquerque Prieto C; Ceballos Bolaños C; Breeze Richard J; Paloma Mora MJ; Gomez Arteta E; Redondo Izal AM

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Introducción: La trombosis venosa profunda de extremidades superiores (TVP EESS) afecta a las venas del territorio profundo del brazo. Suponen un 10 % del total de la enfermedad tromboembólica venosa. Esta incidencia va en aumento por el creciente uso de catéteres venosos centrales, prevalencia de cáncer y aumento de las terapias oncológicas. Las TVP EESS son espontáneas en un 20-30 %, incluyendo el síndrome del desfiladero o el ejercicio repetido. La prueba diagnóstica habitual es la ecografía doppler venosa. El manejo terapéutico no difiere del de la TVP de extremidades inferiores. La mayoría de documentos de consenso recomiendan una duración mínima de la anticoagulación de 3 meses, aunque en pacientes sin cáncer y con TVP espontánea y bajo riesgo hemorrágico se sugiere la posibilidad de anticoagulación indefinida. En neoplasia activa se recomienda mantener la anticoagulación si no se retira el catéter causante.

Método: Se han seleccionado todos los pacientes con TVP EESS que han acudido a nuestro servicio desde el año 2017, hasta la actualidad.

Resultados: El número de pacientes recogido es 74, con un intervalo de 19 a 94 años, con una media de 56 años, entre los cuales son 38 hombres y 36 mujeres. En 42 casos la localización es la extremidad superior derecha. El territorio venoso más afectado es la subclavia (47) seguido de axilar (15), yugular (7), braquial (5), (en ocasiones hay más de un territorio afecto pero se selecciona la vena más proximal). La etiología asociada más frecuente es la utilización de un catéter venoso central, siendo el catéter central de inserción periférica (PICC) el más frecuente (34), seguido del reservorio central (9), 30 de estos pacientes presentan neoplasia activa. Otras etiologías son la neoplasia sin catéter venoso (5), las trombosis espontáneas (7), síndrome del desfiladero (3). El resto de causas se presentan casi siempre combinadas con las anteriores.

Doce pacientes tienen antecedentes personales de trombosis. 4 pacientes presentan antecedentes familiares pero en 39 pacientes se desconocen dichos antecedentes al ser la mayoría de estos casos en el contexto de PICC y/o cáncer. Por este mismo motivo no se realiza en 55 pacientes el estudio de trombofilia. En los que sí se realiza se detectan anticuerpos antifosfolípidos (4), haplotipo A1 (3), mutación del gen de la protrombina en heterozigosis (1) y déficit de antitrombina III (1).

Los fármacos anticoagulantes más utilizados son el acenocumarol (27), enoxaparina (17), tinzaparina (13) y otros (17).

En 40 pacientes se realiza ecografía de control, desapareciendo el trombo en 23 de ellos, y permaneciendo residual en 17. En 49 pacientes la anticoagulación tuvo una duración definida (mínima 3 meses y máxima 18 meses). La media de anticoagulación fue 6 meses. 10 pacientes continúan en tratamiento por ser la trombosis reciente. En 7 de los pacientes se ha mantenido el tratamiento de forma indefinida y en 8 pacientes se mantuvo la anticoagulación hasta *exitus* (Tabla I).

Conclusión: La TVP EESS es una entidad infrecuente pero con una incidencia en aumento. Hay que tenerla muy presente en pacientes con catéter venoso central y neoplasia activa. En los pacientes con factores de riesgo temporales se puede retirar la anticoagulación a los 3 meses, si son permanentes se recomienda anticoagulación indefinida con reevaluaciones.

Conflicto de intereses: La Dra. Coll ha recibido honorarios como conferenciante de Bayer, Boehringer y Daiichi.

Tabla I.			
Sexo			
	Hombres 38 (51,4 %)		Mujeres 36 (48,6 %)
Edad (años)			
	Máxima 94		Media 56,8
	Mínima 19		Mediana 56
Extremidad			
	Derecha 42 (56,8 %)		Izquierda 32 (43,2 %)
Extensión			
	Yugular 7 (9,5 %)		Axilar 15 (20,3 %)
	Subclavia 47 (63,5 %)		Braquial 5 (6,7 %)
Etiología			
	PICC 42 (56,8 %)		*Port-a-Cath* 9 (12,2 %)
	Sin otro factor 4 (9,5 %)	+ Neoplasia 22 (52,4 %)	Sin otro factor 1 (11,1 %)
	+ Ingreso 8 (19 %)	+ Cirrosis 1 (2,4 %)	+ Neoplasia 8 (88,9 %)
	+ UCI 2 (4,8%)	+ Colitis ulcerosa 2 (4,8 %)	
	+ Síndrome nefrótico 1 (2,4 %)	+ Síndrome nefrótico y neoplasia 2 (4,8 %)	
	Espontánea 7 (9,5 %)		Neoplasia 6 (8,1 %)
	Covid-19 + UCI 1 (1,6 %)		Cirugía + UCI 1 (1,6 %)
	Ingreso 2 (2,7 %)		Síndrome del desfiladero 3 (4,1 %)
	Enfermedad renal 1 (1,6 %)		Ejercicio repetitivo (natación) 1 (1,6 %)
	Inmovilización por fractura 1 (1,6 %)		Reposo + obesidad 1 (1,6 %)
	Colocación de DAI 1 (1,6 %)		
Tratamiento			
	Acenocumarol 27 (36,5 %)		ACOD 7 (9,4 %)
	Enoxaparina 17 (23 %)		Tinzaparina 13 (17,6 %)
	Bemiparina 10 (13,5 %)		
Duración del tratamiento			
	Continúan 10 (13,5 %)		Tratamiento finito 49 (66,2 %)
	Indefinido 7 (9,5 %)		Duración mínima 3 meses
	Hasta *exitus* 8 (10,8 %)		Duración máxima 18 meses
			Duración mediana 6 meses
Ecografía de control			
	Resolución 23 (31,1 %)	Residual 17 (23 %)	No tienen 34 (45,9 %)
Antecedentes personales de trombosis			
	Sí 12 (16,2 %)		No 62 (83,28 %)
Antecedentes familiares de trombosis			
	Sí 4 (5,4 %)	No 31 (41,9 %)	Se desconocen 39 (52,7 %)
Trombofilia			
	Positiva 9 (14,9 %)	Negativa 10 (13,5 %)	Se desconoce 55 (74,3 %)

Coagulopatías congénitas

PO-410 Factores genéticos y generación de trombina como moduladores del fenotipo hemorrágico en pacientes con hemofilia A grave

Tomás Menor L; Marco Rico A; Morillas Franco MA; Lucas Boronat FJ; Marco Vera P

Servicio de Hematología. Hospital General Universitario. Instituto de Investigación Biomédica (ISABIAL). Alicante

Introducción: Basados en los datos de la literatura, se deduce que el fenotipo hemorrágico de los pacientes con hemofilia A grave no depende únicamente de la tasa factor VIII: C basal. El tipo de tratamiento, actividad física y factores individuales pueden influir en la salud articular y en la tasa anualizada de sangrado. De nuestros pacientes, el 67 % de los episodios hemorrágicos son hemartros pero su incidencia no es homogénea, tal como se describe en varios estudios. Cada vez se insiste más en la necesidad en un tratamiento personalizado para conseguir un nivel valle de FVIII próximo al 6 %. Sin embargo, se han encontrado excepciones, ya que existen pacientes con sintomatología mínima, pero que tienen un nivel de FVIII < 2 %. Así, se ha observado una considerable variabilidad en el patrón de sangrado y de daño articular que puede relacionarse con mutaciones protrombóticas y alteraciones en el balance hemostático, que orientarían en la elección y ajuste del tratamiento.

Objetivo: Analizar el fenotipo hemorrágico de los pacientes de hemofilia A grave, estratificando el riesgo individual de sangrado relacionándolo con sus alteraciones génicas, y la capacidad individual de generar trombina.

Método: Estudio observacional no intervencionista en 11 pacientes con hemofilia A grave: 3 pacientes con inhibidor (edad promedio 5 años), y 8 pacientes sin inhibidor (edad promedio 32 años) Variables recogidas: Datos demográficos, tasa anualizada de sangrado, estudio del gen del FVIII , genes protrombóticos (Thrombo incode, Synlab), generación de trombina (CAT ThermoFisher, Stago), farmacocinética, actividad del F von Willebrand (Acustar, Werfen), y alelos HLA clase II (PCR-SSP, ThermoFisher).

Resultados: Se han detectado mutaciones protrombóticas en los fenotipos de sangrado más leves. Los pacientes con FV Leiden y polimorfismo C46T del gen del FXII, presentaban una reducción de la tasa anual de sangrado del 40 % con respecto al resto. El riesgo de desarrollar inhibidor quedó definido por el tipo de mutación causal (del 46 % de pacientes con historia de inhibidores: el 40 % substituciones y el 6 % inversiones), asociado a los alelos HLA clase II (HLA-DQA1* 0102). Se ha visto que las mutaciones protrombóticas, concretamente la homocigota del F12, podría influir en el fenotipo hemorrágico independiente de la farmacocinética.

La generación de trombina nos muestra que los pacientes con mayor tasa de sangrados presentan un potencial endógeno de trombina (ETP) en valle del 14 %, y los pacientes sin ningún evento un 46 %, respecto de la normalidad. Además, los pacientes con inhibidor de alta respuesta, mostraban un ETP a los 30 min tras inyección de FVIII: C, inferior al 20 %, y alcanzaron alrededor del 70 % cuando se consiguió el borrado del inhibidor.

Conclusiones: La categorización de nuestros pacientes según el fenotipo hemorrágico, analizando de forma conjunta, la farmacocinética, genética del FVIII, algunos genes protrombóticos y la generación de trombina nos van a permitir individualizar la dosis e intervalos del tratamiento sustitutivo en pacientes con Hemofilia A grave. No obstante, será necesario ampliar el número de pacientes en el estudio para obtener resultados más robustos.

PO-411 *Pipeline* bioinformática de nomenclatura de variantes genéticas: adaptación automática entre la nomenclatura heredada y la recomendada por la HGVS

Hobeich C[1]; Camargo-Romera P[2]; Comes N[1]; Ramínez L[1]; Lera C[1]; Borràs N[1]; Corrales I[1]; Vidal F[3]

[1]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. [2]Escola Tècnica Superior d'Enginyeria. Universitat Rovira i Virgili (ETSE-URV). Tarragona. [3]Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: Durante los últimos años se ha realizado un considerable esfuerzo para estandarizar los nombres de los genes humanos y definir un sistema de nomenclatura para denominar de forma inequívoca las variantes genéticas. La iniciativa ha sido impulsada por diversos organismos científicos internacionales, siendo la Human Genome Variation Society (HGVS) la encargada de dictar las recomendaciones que se han convertido en el estándar internacionalmente aceptado. El diagnóstico molecular depende de manera crítica de la descripción precisa y estandarizada de las variantes detectadas, siendo altamente recomendable ofrecer los resultados del análisis utilizado tanto la nomenclatura actual como la heredada, sistemas que deben convivir al estar ambos presentes en publicaciones y bases de datos.

Objetivo: Nuestro objetivo ha consistido en desarrollar e integrar herramientas bioinformáticas para convertir de forma automatizada las variantes compiladas históricamente en la base de datos de nuestro laboratorio de diagnóstico molecular a nomenclatura HGVS.

Métodos: La información de las mutaciones responsables de coagolupatías congénitas se extrajo de la base de datos de trabajo del laboratorio. Para transformar las variantes detectadas de acuerdo con las recomendaciones de la HGVS se diseñó un pipeline bioinformático utilizando Perl (v5.20.2) (Fig. 1).

Utilizando la información extraída de la base de datos se crearon las variantes con la estructura definida por la HGVS.

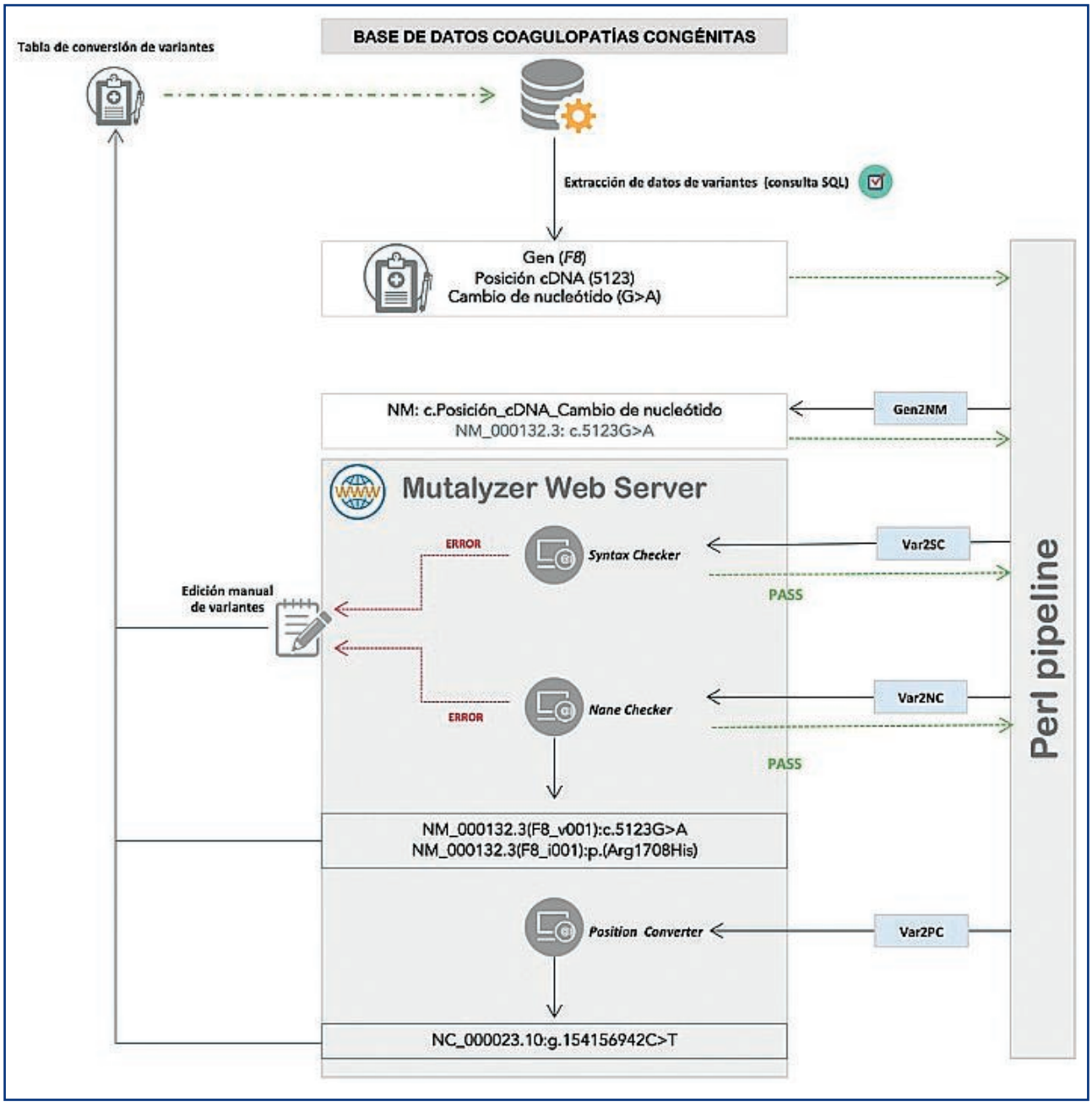


Figura 1. Esquema del *pipeline* bioinformático. Los datos extraídos de la base de datos de diagnóstico son utilizados para crear, mediante el algoritmo *Gen2NM* diseñado específicamente para tal función, las variantes con la sintaxis utilizada por la HGVS. El pipeline utiliza los algoritmos *Syntax Checker, Name Checker* y *Position Converter,* integrados en la web *Mutalyzer. Syntax Checker* verifica que la sintaxis de la variante recién creada es correcta, *Name Checker* verifica si la nomenclatua de la variante cumple las recomendaciones de la HGVS y, junto con *Position Converter,* permiten obtener las descripciones codificante, proteica y genómica. Durante este preoceso se genera un listado de variantes erróneas, que se transforman manualmente. Todo ello permite elaborar una tabla de cenversión usada para la transformación automática entre ambas nomenclaturas.

Usando las herramientas de verificación de nomenclatura Mutation Analyzer (Mutalyzer; https://mutalyzer.nl/), se comprobó si las variantes recién creadas cumplían con dichas recomendaciones y se completó la información genómica disponible para cada variante en tres pasos: 1) el algoritmo Syntax Checker comprueba que el nombre de la variante tenga la estructura correcta. Si es correcta, continúa el proceso; 2) el algoritmo Name Checker comprueba si la nomenclatura cumple las recomendaciones de la HGVS. Si es correcta, se obtiene las descripciones codificante y proteica y continua el proceso; 3) el algoritmo Position Converter, devuelve la descripción de la variante cromosómica.

Las variantes identificadas como erróneas en alguno de los algoritmos fueron revisadas y transformadas manualmente. Por último se generó una tabla de conversión integrada en la base de datos de diagnóstico que permite la conversión automática entre ambas nomenclaturas.

Resultados: Se extrajeron un total de 2073 variantes (634 únicas). De estas 634 variantes, 513 (80,91 %) fueron transformadas de forma automática (Tabla I). Las variantes que no pudieron ser transformadas de forma automática, fueron descartadas por diferentes razones. Por una parte, el algoritmo Syntax Checker detectó 54 (8,52 %) variantes anotadas erróneamente. La gran mayoría de estas variantes se corresponden con posiciones intrónicas.

Por otra parte, de las variantes que superaron el primer filtro, 67 (10,57 %) fueron descartadas por Name Checker. Las discrepancias entre la nomenclatura clásica y la nomenclatura de la HGVS se deben principalmente a variantes que pueden ser identificadas de manera ambigua (Duplicación o Inserción) utilizando la nomenclatura antigua o variantes cuyo cambio nucleotídico se ha localizado usando la cadena complementaria.

Conclusiones: Gracias al pipeline implementado se han podido transformar de forma automática más del 80 % de las variantes responsables de coagulopatías congénitas de nuestra base de datos. Esto permitirá la elaboración de informes genéticos con ambas nomenclaturas, con el fin de mantener la trazabilidad de las mutaciones descritas en la literatura y en las bases datos, y minimizar potenciales errores debidos al uso de diferentes nomenclaturas. Asimismo, facilitará el intercambio de información con las bases de datos internacionales de variantes genéticas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla I. Variantes únicas extraídas de la base de datos de diagnóstico molecular

		Filtro Sintáxis		Filtro HGVS		Transformadas	
Gen	Variantes únicas	Pasan	Erróneas	Pasan	Erróneas	Pasan	Erróneas
ADAMTS13	5	4	1	3	1	3	2
F10	10	9	1	9	0	9	1
F11	40	39	1	38	1	38	2
F12	6	5	1	3	2	3	3
F13A1	8	8	0	8	0	8	0
F13B	1	1	0	0	1	0	1
F2	2	2	0	2	0	2	0
F5	17	17	0	17	0	17	0
F7	51	42	9	37	5	37	14
F8	283	255	28	225	30	225	58
F9	78	72	6	62	10	62	16
FGA	7	7	0	7	0	7	0
FGB	3	3	0	3	0	3	0
FGG	10	9	1	9	0	9	1
GP1BA	1	1	0	1	0	1	0
ITGA2B	2	1	1	1	0	1	1
ITGB3	1	1	0	1	0	1	0
LMAN1	4	4	0	1	3	1	3
MCFD2	1	1	0	1	0	1	0
VWF	104	99	5	85	14	85	19
Total	**634**	**580**	**54 (8,52 %)**	**513**	**67 (10,67 %)**	**513**	**121 (19,09 %)**

El filtro Sintaxis hace referencia al algoritmo Syntax Checker mientras que filtro HGVS hace referencia al algoritmo Name Checker. En la tabla se pueden observar cuántas variantes han sido marcadas como erróneas por cada algoritmo. La sección Transformadas resume el éxito del proceso de forma global

PO-412 Experiencia de un centro en hemofilia B Leyden

Jiménez Bárcenas R; Núñez Vázquez RJ; García Lozano R; Pedrote Amador B; Rodríguez Martorell FJ; Pérez Simón JA
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción y objetivos: La hemofilia B Leyden fue descrita por primera vez en 1970 como una variante en la que los niveles de factor IX (FIX) aumentan durante la adolescencia llegando a ser cercanos a la normalidad y resolviéndose el cuadro fenotípicamente en la edad adulta. Es producida por mutaciones que afectan a un grupo de pares de bases concretas en la región del promotor del gen del factor IX (gen *F9).* El aumento de niveles de FIX se ha relacionado con la secreción de andrógenos en los varones en la pubertad y con el aumento de la hormona de crecimiento en la adolescencia en ambos sexos. Presentamos cuatro familias diagnosticadas de hemofilia B tipo Leyden en nuestro centro.

Métodos: De nuestra base de datos de estudios genéticos en hemofilia B, hemos seleccionado los pacientes con mutaciones en la región promotora del gen F9. Se realizó en estos sujetos dosificación de FIX al diagnóstico de la enfermedad y en la edad adulta.

Resultados: Doce varones diagnosticados de hemofilia B leve, pertenecientes a cuatro familias, fueron incluidos en el estudio. Mediana de edad al diagnóstico: 8 años (rango: 0-29). En los sujetos diagnosticados durante la infancia (0-10 años), la media de FIX al diagnóstico fue 6,5 UI/dL; en los sujetos diagnosticados en la edad adulta (21-29 años), 43,6 UI/dL. En la mayoría de pacientes diagnosticados en la infancia, se realizaron niveles una vez alcanzaron la adolescencia, siendo la media 37,5 UI/dL. Un paciente mantuvo nivel de FIX 13 UI/dL pasada la pubertad. Un paciente fue diagnosticado a los 13 años y presentaba FIX 6,5 UI/dL con posterior ascenso a 55 UI/dL. Un paciente fue diagnosticado a los 10 años con FIX 43 UI/dL.

Tabla I.

Paciente (familia)	Edad al diagnóstico (años)	FIX (UI/dl) al diagnóstico	FIX (UI/dl) en edad adulta	Mutación	Tratamiento
1 (1)	3	11	13	-6 G > A	rFIX
2 (1)	4	11	32	-6 G > A	rFIX
3 (1)	10	43	45	-6 G > A	-
4 (1)	13	6,5	55	-6 G > A	-
5 (1)	21	43,9		-6 G > A	-
6 (1)	23	38,9		-6 G > A	-
7 (1)	29	48		-6 G > A	-
8 (1)	3	9	42	-6 G > A	-
9 (2)	1 mes	3	66	-6 G > A	rFIX
10 (3)	4	6	17	-6 G > A	rFIX
11 (4)	2	5,2		+13 A > G	dpFIX
12 (4)	6	3		+13 A > G	dpFIX

Espectro mutacional: en diez sujetos se encontró una mutación puntual (G > A) en el nucleótido -6; en dos, una mutación puntual (A > G) en el nucleótido +13. Ambas mutaciones se encuentran identificadas como causantes de hemofilia B tipo Leyden.

El fenotipo hemorrágico fue leve en todos los casos. Seis pacientes precisaron administración de concentrado de FIX en ocasiones esporádicas.

Se identificaron siete portadoras de hemofilia B Leyden. Mediana de edad al diagnóstico: 29 (rango 27-40). Media de factor al diagnóstico 98,2 UI/dL. Todas ellas presentaban la mutación -6 G > A (Tabla I).

Conclusiones:

1. En nuestra serie la mayoría de casos de Hemofilia B tipo Leyden diagnosticados en la infancia tenían niveles descendidos de FIX y se produjo un ascenso de los mismos en la adolescencia.
2. Las portadoras de nuestra serie fueron todas diagnosticadas en la edad adulta y presentaban niveles normales de FIX.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en este estudio.

PO-413 Estudio Delphi sobre el manejo del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave en España

Álvarez-Román MT[1]; Berrueco R[2]; Haya S[3]; Moretó A[4]; López MR[5]; Mareque M[6]; Casado MA[6]; Grupo de Trabajo ConsensuHemos
[1]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [2]Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. [3]Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. [4]Hospital Universitario Cruces. Bilbao. [5]Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra. [6]Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB)

Introducción y objetivo: Revisar y consensuar, a través de un método Delphi, el manejo del tratamiento profiláctico, control de hemorragias y abordaje de cirugías con FVIII de vida estándar (SHL), de vida media extendida (EHL) y emicizumab en la práctica clínica habitual de pacientes con hemofilia A (HA) grave en España.

Material y métodos: Estudio Delphi en 2 oleadas (Fig. 1) con expertos clínicos en HA. A partir de un algoritmo sobre el tratamiento profiláctico en HA grave, se desarrolló un cuestionario (primera oleada) validado y consensuado por un Comité Científico (n = 5) con 136 ítems agrupados en: pediátricos en tratamiento con FVIII SHL, pediátricos en tratamiento con FVIII EHL, adultos en tratamiento con FVIII SHL, adultos en tratamiento con FVIII EHL y en tratamiento con emicizumab. Este cuestionario se envió a 85 hematólogos a nivel nacional. Tras la primera oleada, se determinó el porcentaje de consenso para cada ítem, estableciéndose "consenso" o "consenso intermedio" cuan-

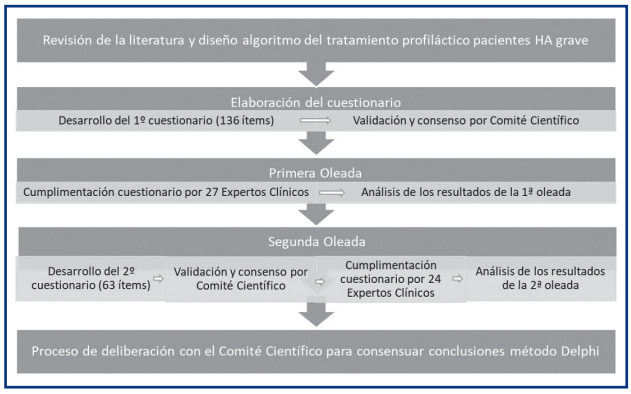


Figura 1. Proceso del método Delphi y diseño del algoritmo.

do el = 80 % o el = 70 % de los expertos seleccionaron una misma respuesta. Tras analizar los resultados de la primera oleada, se envió un segunda cuestionario (segunda oleada) a los expertos de la primera oleada, incluyendo las preguntas que no alcanzaron consenso y se celebró posteriormente un proceso deliberativo con el Comité Científico.

Resultados: En la primera y segunda oleada participaron 27 y 24 expertos, respectivamente. Se alcanzó "consenso" en 107 (79 %), "consenso intermedio" en 15 (11 %) y "no consenso" en 14 (10 %) de las preguntas. En tratamiento profiláctico, el 93 % de los expertos usan FVIII recombinante, tanto en pacientes pediátricos (< 12 años) como en adultos (≥ 12 años). Se consensuó una pauta de 20-50 UI/kg y de 20-40 UI/kg, 3 veces/semana para pediátricos y adultos en tratamiento con FVIII SHLr, respectivamente; y de 25-65 UI/kg cada 3-5 días para pacientes con FVIII EHL. Para controlar las hemorragias existe un alto grado de consenso en las pautas de administración. En los sangrados leves, no se establecieron diferentes dosis por rango de edad, ni por tipo de FVIII utilizado. En sangrados moderados/graves, se realiza infusión en bolus y existe una tendencia generalizada a tratarlo de forma similar y de manera intensiva con administraciones cada 12 horas independientemente del FVIII utilizado, a excepción de los sangrados urológicos en los que no se alcanzó consenso. Respecto a las cirugías, existe consenso en las pautas de manejo en fase perioperatoria y tras cirugía mayor, sin diferencias en función del tipo de FVIII utilizado. Para cirugía menor no se alcanzó consenso en las pautas de tratamiento a partir del tercer día postoperatorio. En los pacientes tratados en profilaxis con emicizumab, no se alcanzó consenso en la realización de monitorización. Sobre las pautas de administración para controlar los sangrados se desprende el uso generalizado de FVIII y, ante una cirugía mayor un 90 % de los expertos administraría FVIII antes de la intervención.

Conclusiones: Este estudio muestra un gran consenso en el manejo con FVIII SHL o EHL en pacientes con HA grave en España. Sin embargo, existe cierta incertidumbre en cuanto a la monitorización y manejo de cirugías con otros tratamientos más novedosos como el emicizumab.

Declaración de conflicto de interés: María Teresa Álvarez-Román, Rubén Berrueco, Saturnino Haya, Ana Moretó y Manuel Rodríguez recibieron honorarios de Sobi por la participación en el método Delphi. Rubén Berrueco ha sido consultor para Bayer, CSL Behring, Novartis y ha recibido honorarios de CSL Behring, Novartis, Bayer, Sobi, Novo Nordisk, Takeda, Roche. M. Saturnino Haya ha recibido honorarios por impartir conferencias de Baxter, Shire, Sobi, Grifols, Novo Nordisk y Pfizer; así como, honorario de reuniones de asesoramiento para Grifols y Shire. Miguel Ángel Casado y María Mareque son empleados de PORIB, empresa que recibió honorarios de consultoría de Sobi por la realización del método Delphi. Este trabajo fue financiado por Sobi, España.

PO-414 Farmacocinética de los factores VIII de vida media estándar y vida media extendida en pacientes con hemofilia A

López-Jaime FJ; Pérez-Raya M; Mena-Santano AM; Thorpe-Plaza BA; Muñoz-Pérez MI

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: Estudios recientes demuestran que el uso de las aplicaciones médicas myPKFiT® y WAPPS-Hemo® para evaluar la farmacocinética (PK) del tratamiento con FVIII en pacientes diagnosticados de hemofilia, permiten un mejor ajuste de la dosis profiláctica. La finalidad del estudio es analizar el impacto del uso de estas aplicaciones médicas en la práctica clínica diaria, evaluando el consumo de FVIII y resultados clínicos.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo observacional, unicéntrico, con una muestra de 16 pacientes adultos con hemofilia A grave, sin inhibidor, a tratamiento con FVIII de vida media estándar y vida media extendida, realizado entre diciembre de 2014 y diciembre de 2019.

Resultados: Fueron analizados un total de 16 pacientes. El 100 % de la muestra eran varones, de los cuales 11 pacientes (68,75 %) estaban a tratamiento con FVIII de vida media extendida (EHL) y 5 (31,25 %) recibieron tratamiento con FVIII de vida media estándar (SHL).

Los resultados con myPKFiT® y WAPPS-Hemo® expresaron un valor medio de semivida plasmática de 13,25 horas y un valor medio de tiempo hasta alcanzar el 1 % de FVIII en sangre de 83,9 horas de los fármacos FVIII de SHL; mientras que para los fármacos EHL se obtuvo una media de semivida plasmática de 18,95 horas y un valor medio de tiempo hasta alcanzar el 1 % de FVIII en sangre de 130,89 horas.

De toda la muestra, el 31,25 % (5 pacientes) consiguió disminuir la dosis del FVIII, el 43,75 % (7 pacientes) mantuvo la misma dosis, y el 25 % (4 pacientes) precisó de un incremento de la dosis para mantener un control de la clínica de sangrado.

Se evidencia una reducción de la tasa anual de sangrado, pasando la media de 1,94 (0-6) episodios hemorrágicos en los doce meses previos al ajuste de PK a 1,75 (0-5) tras el ajuste PK (p = 0,366). Igualmente, al evaluar la media de la tasa de sangrado articular anual se objetiva una reducción de 1,81 (0-6) a 1,75 (0-5) tras el ajuste PK (p = 0,705) (Figs. 1-3).

Conclusiones: El tratamiento profiláctico de FVIII con SHL o EHL ajustado en función de la farmacocinética de cada paciente y calculado a través de las aplicaciones médicas myPKFiT® y

WAPPS-Hemo®, constituyen importantes herramientas de apoyo en la toma de decisiones en la consulta y la práctica clínica diaria, en pacientes con hemofilia A grave, mejora los resultados clínicos y optimizando el consumo de factor VIII, suponiendo un ahorro en el coste del tratamiento.

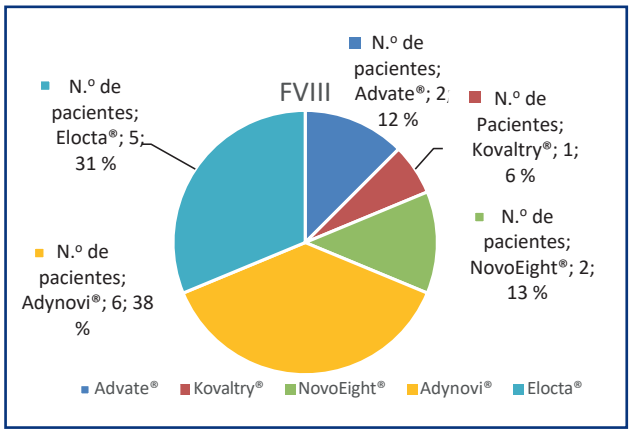


Figura 1. Tipos de fármacos FVIII en el total de la muestra.

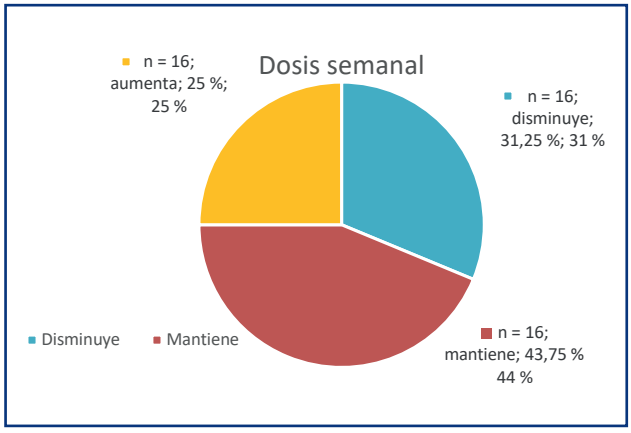


Figura 2. Dosis semanal de FVIII preajuste y posajuste PK.

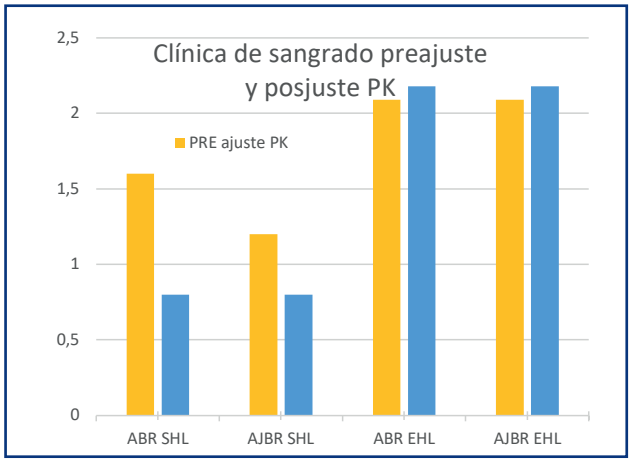


Figura 3. Tasa anual de sangrado global (ABR) y articular (AJBR) preajuste y posajuste PK, en ambos subgrupos.

PO-415 Datos en vida real con rurioctocog alfa pegol: experiencia clínica de dos centros en España

Benítez Hidalgo O[1]; López Jaime FJ[2]; Suito Alcántara M[1]; Juárez Giménez JC[1]; Gago Caballero B[2]; Gironella Mesa M[1]; Bosch Albareda F[1]; Martínez García MF[1]

[1]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [2]Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: El tratamiento profiláctico con FVIII es el *gold standard* en pacientes con hemofilia A grave. Dicho tratamiento permite, respecto al tratamiento a demanda, reducir el número de sangrados totales (incluyendo los sangrados articulares) preservando de este modo la salud articular lo que supone un aumento en la calidad de vida del paciente.

La profilaxis con concentrados de vida media estándar (Standard Half Life: SHL) requiere de 3-4 infusiones intravenosas semanales. En hasta el 30 % de los pacientes con hemofilia pueden generarse anticuerpos neutralizantes contra el FVIII, que provocan la ineficacia del tratamiento con FVIII. Los tratamientos de vida media extendida (Extended Half Life: EHL), como rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), han demostrado en los ensayos clínicos que mejoran los parámetros farmacocinéticos frente a los concentrados SHL y así se consigue reducir el número de infusiones semanales y por lo tanto, con impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo del estudio fue describir la experiencia clínica en vida real con rurioctocog alfa pegol en dos centros españoles.

Métodos: Se analizaron 19 pacientes con hemofilia A en tratamiento profiláctico con rurioctocog alfa pegol (12 Hospital Universitari Vall d´Hebron y 7 Hospital Regional Universitario de Málaga). Se evaluó la eficacia hemostática mediante la tasa anualizada de sangrado (Annualised Bleeding Rate: ABR), la tasa anualizada de sangrado articular (Annualized Joint Bleeding Rate: AJBR) así como el número de infusiones semanales en comparación con el tratamiento previo (SHL).

Resultados: Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se exponen en la tabla I.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes

Edad: media (min-max)	30 años (12-54)
Diagnóstico: n (%)	Hemofilia A grave: 18 (94,73 %) Hemofilia A moderada: 1 (5,26 %)
Régimen de tratamiento previo	Demanda: 2 (10,52 %) Profilaxis: 17 (89,47 %)
Historia de inhibidor: n (%)	Sí: 4 (21,05 %) No: 15 (78,94 %)
Presencia de artropatía hemofílica	Sí: 9 (47,36 %) No: 10 (52,63 %)
Presencia de articulación diana	Sí: 9 (47,36 %) No: 10 (52,63 %)
Producto previo	Advate®: 17 (89,47 %) Refacto®: 1 (5,26 %) Kovaltry®: 1 (5,26 %)

La mediana de uso de rurioctocog alfa pegol fue de 13,9 meses. El análisis estadístico descriptivo muestra una reducción en la mediana de la ABR durante el tratamiento con rurioctocog alfa pegol *vs.* el tratamiento previo SHL (Fig. 1). Se hace un subanálisis en el que se compararon los pacientes que pasaron de régimen a demanda a profilaxis con rurioctocog alfa pegol, en el que se observó una reducción significativa de la mediana de la ABR (ABR = 17,12 con el tratamiento SHL a demanda vs ABR = 2,21 con rurioctocog alfa pegol en profilaxis).

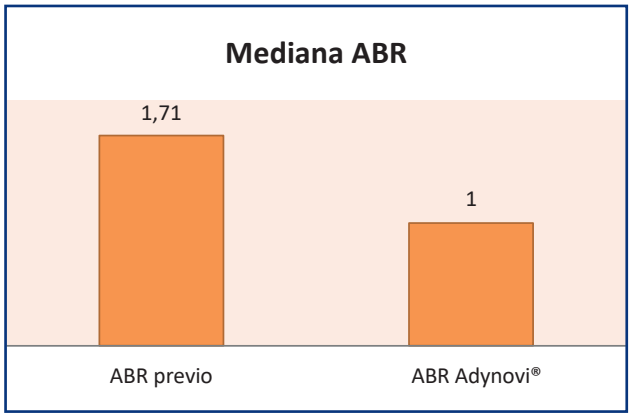


Figura 1. Reducción de ABR durante el tratamiento con rurioctocog alfa pegol vs. el tratamiento previo SHL.

La mediana de la AJBR en nuestra cohorte es de 0 (rango 0-8) durante el tratamiento con el EHL, siendo de 1 (rango 0-21,15) con el tratamiento SHL previo. El 57,9 % de los pacientes de la tratados con este EHL presentaron 0 sangrados articulares frente al 42 % que presentaron 0 sangrados articulares con SHL previo.

Analizando la población que previamente estaba en profilaxis, el 70,58 % de los pacientes disminuyó el número de infusiones semanales tras el cambio a rurioctocog alfa pegol, el 23,52 % mantuvieron el mismo número de infusiones semanales y solo un 5,88 % (1 paciente) aumentó el número de infusiones semanales. La disminución en la frecuencia de administración global es del 30 %. La pauta de administración de rurioctocog alfa pegol más frecuente es 2 veces en semana (6 pacientes) (Fig. 2).

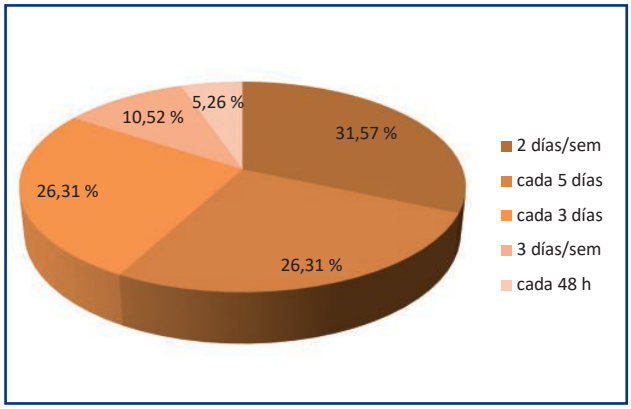


Figura 2. Distribución en porcentaje según la pauta de administración de Adynovi®.

Conclusiones:

1. Según nuestra experiencia rurioctocog alfa pegol supone una alternativa eficaz en el control de episodios hemorrágicos de los pacientes, objetivándose una reducción tanto de ABR como de AJBR respecto al tratamiento SHL previo
2. Al mismo tiempo, permite reducir el número de infusiones semanales respecto al tratamiento profiláctico previo, lo que supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses: Declaro no tener conflictos de intereses.

PO-416 Paciente en profilaxis con concizumab sometido a intervención quirúrgica menor: a propósito de un caso

Mena Santano AM; López Jaime FJ; Muñoz López FD; Pérez Raya M; Isidro Muñoz M

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: El concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). En marzo de 2020, todos los ensayos clínicos que investigan esta molécula fueron detenidos temporalmente debido a eventos trombóticos no fatales ocurridos en 3 pacientes incluidos en la fase 3 del programa de desarrollo clínico. Hasta la fecha, no se han publicado datos sobre cirugías en pacientes con hemofilia sin inhibidor en tratamiento con concizumab.

Objetivos: Análisis de la seguridad y eficacia del uso del concizumab y terapia combinada con FVIII para controlar el sangrado en cirugía menor en paciente con hemofilia A grave sin inhibidor.

Métodos: Estudio retrospectivo. Se analizó la eficacia y la seguridad del uso de concizumab y la terapia combinada con bajas dosis de FVIII de vida media extendida para el control del sangrado en un paciente con hemofilia A grave sin inhibidor sometido a una cirugía menor. Para la evaluación de la eficacia se tuvo en cuenta la magnitud del sangrado durante el procedimiento quirúrgico, las dosis y la frecuencia de administración del concentrado de FVIII. Por último, la seguridad se evaluó mediante el registro de la incidencia de eventos adversos.

Resultados: El paciente es un varón de 46 años diagnosticado a los 7 meses de edad de hemofilia A grave (FVIII < 1 %) con inversión del intrón 22 y sin historia personal o familiar de inhibidores o eventos trombóticos. El paciente presenta artropatía hemofílica en ambos tobillos y ambos codos. En octubre de 2017 el paciente se incluye en el ensayo de fase 2 de concizumab para pacientes sin inhibidor (Explorer® 5, NCT03196297) e inicia tratamiento diario con concizumab, vía subcutánea, a dosis de 0,15 mg/kg. En octubre de 2019 el paciente decide someterse a un procedimiento quirúrgico menor (injerto capilar). Para ello, se administra rurioctocog alfa pegol (Adynovate®) 20 UI/Kg, 1 hora antes de la intervención, y se repite a las 24 y 48 horas, manteniendo su régimen de profilaxis diario con concizumab. El paciente evolu-

cionó satisfactoriamente, con buena respuesta hemostática y sin complicaciones hemorrágicas ni infecciosas. En control realizado a la semana de la cirugía, se objetivó un incremento leve del dímero-D (702 ng/mL) que se normalizó en la revisión realizada a los 2 meses siguientes. El paciente no presentó ningún evento trombótico ni desarrolló inhibidor.

Conclusiones: Nuestros datos indican que el uso de concizumab asociado a FVIII a bajas dosis es un régimen eficaz y con un buen perfil de seguridad para el control del sangrado en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidor, en profilaxis con concizumab sometidos a cirugía menor.

PO-417 Evaluación de la función de las plaquetas y fibrinógenos en pacientes con hemofilia grave

Acuña Butta P; Fernández Bello I; Monzón Manzano E; Álvarez Román MT; Martín Salces M; Rivas Pollmar I; Cebanu T; García Barcenilla S; Hernández Verde A; González Zorrilla E; García Arias-Salgado E; Butta Coll N; Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Introducción: Las plaquetas y el fibrinógeno son factores clave en la hemostasia. Su función no está bien caracterizada en pacientes con hemofilia grave (HG). El objetivo de este trabajo fue estudiar la función de las plaquetas y el fibrinógeno en un grupo de pacientes con HG evaluando la capacidad de activación del receptor de fibrinógeno y la desgranulación de las plaquetas tras estimulación con agonistas, así como la formación de coágulos dependientes de fibrinógeno.

Métodos: La función plaquetaria se analizó mediante citometría de flujo (CF) y T-TAS® (chip PL con velocidad de flujo alta y baja). El plasma rico en plaquetas (PRP) se incubó con tampón o TRAP 100 µM o ADP 20 µM. A continuación, se añadieron PAC1 (anticuerpo monoclonal [mAb] que solo reconoce la conformación activada del receptor de fibrinógeno) o mAb anti-P-selectina. La expresión superficial del receptor de fibrinógeno se determinó con anti-aIIb y anti-ß3, y el receptor del factor von Willebrand con mAbs anti-CD42a y anti-CD42b. Finalmente, las muestras fueron analizadas por CF. El ROTEM® se realizó en sangre completa con pruebas exTEM y fibTEM. El ROTEM® evaluó el tiempo de coagulación (CT), el tiempo de formación de coágulos (CFT), la velocidad máxima de formación de coágulos (MAXV), la máxima firmeza de coágulos (MCF) y la lisis a los 60 minutos.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes con HG [21 HAG (3 con inhibidores); 3 HBG (1 con inhibidores)], edad media de 37,9 ± 14,9 años; y 38 controles sanos (44,5 ± 12,2 años). El análisis de FC indicó una alta variabilidad en la función plaquetaria entre pacientes. Las plaquetas del 16,7 % de los pacientes estaban activadas en condiciones basales considerando la unión a PAC-1 y la exposición a P-selectina. Las plaquetas del 4 % y el 25 % de los pacientes tenían una unión muy baja a PAC-1 después de la estimulación con TRAP y ADP respectivamente. La exposición de P-selectina después del estímulo con TRAP y ADP se vio afectada en el 25 % de los pacientes. En cuanto a la fuerza y la velocidad de la formación de coágulos, ROTEM® exTEM mostró un perfil normal en todos los pacientes. Sin embargo, la prueba fibTEM (rango normal: 9-25 mm) mostró que el 4 % de los pacientes tenían un MCF de inferior a 9 mm, mientras que el 12,5 % de ellos tenían un MCF = 9 mm. No se encontraron diferencias en los parámetros del T-TAS® entre pacientes y controles.

Conclusiones: La función plaquetaria en la mayoría de los pacientes con HG varió dentro del rango normal, pero en algunos pacientes, se detectó activación plaquetaria basal y baja respuesta al estímulo. La función alterada del fibrinógeno medida por ROTEM® podría influir en la resistencia y la estabilidad del coágulo. La importancia clínica de estos hallazgos debe analizarse en futuros estudios.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de interés.

PO-418 Factor rVIII de cadena única (lonoctog alpha) en la profilaxis quirúrgica: experiencia en un centro de tratamiento integral de la hemofilia

Benítez Hidalgo O; Suito Alcántara M; Cardona López R; Soto Bonet N; Melado Delgado E; Bosch Albareda F; Gironella Mesa M; Martínez García MF

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El factor VIII de cadena única (*single chain;* SC) (rFVIII-SC) es un factor VIII (FVIII) de dominio B truncado compuesto por cadenas pesadas y ligeras enlazadas de forma covalente, que proporciona una mayor estabilidad y una mayor afinidad de unión al factor von Willebrand que otros FVIII recombinantes (rFVIII)

El rFVIII-SC ha demostrado que es eficaz y tiene un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza en el tratamiento y la profilaxis de pacientes con hemofilia A.

A destacar los resultados sobre la eficacia hemostática y la seguridad del rFVIII-SC en los pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave sometidos a cirugía. En cuanto al manejo de pacientes de formas leves no disponemos de estudios disponibles.

Objetivo: El objetivo del trabajo fue describir la experiencia clínica en vida real en el manejo perioperatorio con rFVIII de cadena única en pacientes afectos de hemofilia A leve.

Metodos: Se incluyen 4 pacientes con hemofilia A leve sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos y cuyo manejo hemostático perioperatorio se realizó con rFVIII-SC. La dosis se determinó según las recomendaciones de la FMH, las guías de práctica clínica del centro y el tipo de cirugía. Se evaluó la eficacia hemostática mediante una escala de 4 grados (Tabla I).

Resultados: Se realizaron 4 cirugías en 4 pacientes, 3 de los cuales nunca había recibido previamente tratamiento con FVIII (PUP). La mediana de edad era 29,5 años (12-64). Se les realizó previamente a cirugía un estudio para ver la respuesta individual al rFVIII-SC después de la administración de una dosis individualizada según el peso del paciente (Tabla II).

Todas las cirugías se trataron de procedimientos quirúrgicos mayores y el rFVIII-SC se administró en forma de *bolus.*

La mediana de consumo pre/intraoperatorio de rFVIII-SC fue de 41,48 UI/kg (33,55-46,22) y la mediana de consumo total de rFVIII-SC: 79,77 UI/kg (45-265,82) incluidas las dosis previas a la cirugía (Tabla II). En cuanto a la eficacia hemostática, un paciente requirió una dosis extra de rFVIII-SC por sangrado tras timpanoplastia (Tabla III).

Los pacientes presentaron buena tolerancia al rFVIII-SC. Sin observarse acontecimientos adversos. Ninguno de ellos desarrolló inhibidor frente a FVIII ni presentó eventos tromboembólicos.

Conclusiones:

1. La experiencia en nuestro centro indica que rFVIII como tratamiento hemostático en pacientes con hemofilia A leve sometidos a cirugía es un régimen eficaz y con buen perfil de seguridad.
2. No obstante, es necesaria ampliar la experiencia en el uso como parte de la profilaxis quirúrgica en esta población para extraer conclusiones más sólidas.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses.

Tabla I. Calificación de la eficacia

Calificación de la eficacia	Descripción
Excelente	Hemostasia sin diferencias clínicas significativas respecto a un paciente sin déficit de factor y sin otra intervención hemostática. Pérdida de sangre ≤ 20 % mayor de lo previsto
Buena	Hemostasia normal o levemente alterada; pérdida de sangre estimada > 20 %, pero ≤ 30 % de lo previsto
Moderada	Hemostasia moderadamente alterada; pérdida de sangre estimada > 30 % de lo previsto
Mala/sin respuesta	Hemostasia gravemente alterada y/o intervención hemostática adicional necesaria

Tabla II. Nivel de actividad tras administrar una dosis de rVIII-SC

Paciente	Dosis rVIII-SC	FVIII basal coagulativo/cromogénico	FvW Ag/ FvW Rco	FVIII pos 2 h coagulativo/ cromogénico	FVIII pos 24 h coagulativo/ cromogénico
1	3000 UI (37,97 UI/kg)	39,39 %/132,8 %	97,3 %/101,7 %	66,1 %/168,6 %	53,5 %/163,3 %
2	2000 UI (33,55UI/kg)	14,9 %/6,16 %	83,9 %/93,9 %	44,6 %/80,4 %	No disponible
3	3000 UI (46,22 UI/kg)	24,4 %/16,4 %	100,9 %/118,6 %	49,9 %/76,5 %	41,2 %/45,3 %
4	3500 UI (45 UI/kg)	18,1 %/4,89 %	No disponible	56,5 %/90,5 %	No disponible

Tabla III. Resumen de los tipos de cirugía y de las variables rVIII-SC

Paciente	Tipo de cirugía	Perfusión tipo	Dosis pre/intra UI/kg (UI total pre/intra)	Número de dosis pre/intra	Consumo total UI/kg (UI totales consumidas) *Incluye la dosis pre/intra	Número de dosis poscirugía	Eficacia hemostática
1	Quíntuple *bypass* coronario	*Bolus*	37,97 (3000 UI)	1	265,82 (21 000 UI)	15	Excelente
2	Timpanoplastia	*Bolus*	33,55 (2000 UI)	1	67,11 (4000 UI)	1	Buena
3	Reparación de ligamento colateral cubital	*Bolus*	46,22 (3000 UI)	1	92,4 (6000 UI)	1	Excelente
4	Vasectomía	*Bolus*	45 (3500 UI)	1	45 (3500 UI)	0	Excelente

PO-419 Punción arterial accidental y resolución en un paciente con hemofilia A grave e inhibidor

García-Barcenilla S; Rivas-Pollmar I; Hernández-Verde A; Castro-Blanco A; García-Martínez MC; González-Zorrilla E; Álvarez-Román MT
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Introducción y objetivos: Las punciones venosas son una técnica frecuente en la atención de pacientes con coagulopatías congénitas, sin embargo, no están exentas de riesgos. Entre estos riesgos se encuentra el riesgo de punción arterial, que es normalmente infrecuente en comparación con el número de veces que se realiza la técnica de punción venosa. No obstante, la tendencia hemorrágica de los pacientes con diátesis hemorrágicas hace que sea necesario monitorizar ciertos parámetros que indiquen la ausencia de punción accidental, así como una identificación precoz en caso de aparecer, ya que las complicaciones asociadas pueden ser graves. Se presenta el caso de una punción accidental arterial en un paciente de 15 meses de edad con hemofilia A grave e inhibidor. La consecuencia fue un episodio de sangrado grave en el miembro superior derecho (MSD) comprometiendo la viabilidad de la extremidad por el desarrollo de un síndrome compartimental.

Resultados: El paciente se encontraba en régimen de inmunotolerancia y para la administración de tratamiento precisó una vía venosa periférica, siendo ese día cuando se produjo la punción accidental. Al día siguiente es trasladado a nuestro hospital desde otra Comunidad Autónoma con aumento de volumen del MSD avanzando sentido proximal, secundario a hematoma importante y edema. Ante la persistencia del sangrado y anemización progresiva se inicia tratamiento con agente *bypass* (BA), realizándose 24 horas después una angiografía intervencionista vía femoral para esclerosar el punto de sangrado, sin éxito. El edema progresó presentando frialdad y palidez en el área distal de la mano con pulsos cubitales y radiales conservados. Se decidió comenzar el tratamiento con altas dosis de FVIII para tener niveles sobre el 100 %, neutralizar el inhibidor circulante y obtener niveles de FVII sufientes para detener el sangrado. La terapia con BA se disminuyó gradualmente de acuerdo con la resolución del hematoma, pero se detectó a la semana del ingreso un pseudoaneurisma en la arteria femoral secundario a angiografía, siendo las acciones terapéuticas compresión local y BA espaciada. El paciente presentaba una lesión ulcerada necrótica en el área antecubital debido a isquemia y tensión generadad por el hematoma, siendo además los accesos venosos escasos en este punto. Se inició el tratamiento tópico con nitrofurazona y sulfadiazina *argentum.* Se solicitó, aprobó y prescribió el uso compasivo de emicizumab.

Resolución completa de hematoma y del pseudoaneurisma. Curación total de la herida en MSD sin precisar cirugía.

Conclusiones: Debido a la gravedad de las complicaciones, se debe evaluar el color de la sangre en la aspiración de control, la presencia de sangre con pulso y los signos que pueden sugerir que la punción fue arterial. Una vez detectada, es importante controlar el color de la piel, presencia de pulsos, temperatura y signos y síntomas de compromiso vasculomotor por debajo del punto de inyección. Las manifestaciones como edema, dolor y pérdida de la función neuromotora normal, parestesias, pérdida de extensión y piel tensa deben hacer sospechar de un síndrome compartimental que requiere tratamiento inmediato.

PO-420 Diferencias en consumo de factor VIII y tasa anualizada de sangrado (ABR) con el uso de rFVIIIFc respecto a FVIII previos

Palomero Massanet A; Santandreu Estelrich MM; Canaro M
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción: Para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A existen diferentes preparados de factor VIII de origen recombinante (rFVIII). Tras la aparición del primer rFVIII de vida extendida (EHL), efmoroctocog-alfa (rFVIIIFc), la posibilidad de espaciar las administraciones ha promovido el cambio de fármaco a utilizar. El objetivo de este estudio es comparar los resultados clínicos en pacientes que hayan cambiado de un factor convencional a rFVIIIFc, dentro de la práctica clínica habitual.

Métodos: Análisis retrospectivo descriptivo para determinar las diferencias en consumo (mensual y total) de FVIII y tasa de ABR tras el cambio de un rFVIII previo a efmoroctocog-alfa.

Resultados: Se analizaron los datos de 10 pacientes con hemofilia A (grave: 70 %; moderada: 30 %: media de edad: 22,2 años (rango 1-48 años). Historia de inhibidores en 20 % de los casos. De los 10 pacientes, 9 habían recibido un rFVIII previo al rFVIIIFc (8 [88,9 %] octocog-alfa y 1 [11,1 %] moroctocog-alfa); 6 (66,7 %) como profilaxis y 3 (33,3 %) a demanda. rFVIIIFC se usó siempre como profilaxis (n = 10, [100 %]).

Mediana del periodo de tratamiento previo: 11,8 meses (9-12 meses), mediana del periodo de tratamiento con rFVIIIFc: 12 meses (10,83-12 meses). La diferencia de peso (mediana, kg) entre los periodos (previo: 62 [12,5-115); rFVIIIFc: 61 [8-115]) no fue significativa (p = 0,1038).

La diferencia en el consumo entre periodos fue marginalmente significativa. En la diferencia de UI/mes la mayor parte del intervalo es negativo reflejando más consumo en el periodo previo (Tabla I). Con rFVIIIFc se observa un 77,5 % de reducción en el ABR total comparado con el tratamiento previo (p = 0,027). Ningún paciente con rFVIIIFc presentó sangrado articular espontáneo (Tabla II).

Conclusiones: El rFVIIIFc, comparado con los FVIII previos, muestra una reducción marginalmente significativa del consumo de FVIII (UI/mes) y una reducción significativa de ABR total, sin sangrados articulares espontáneos. Efmoroctocog-alfa representa una excelente opción terapéutica para los pacientes con hemofilia A.

Tabla I. Consumo (UI: unidades internacionales) de FVIII

Mediana (rango)	rFVIII previo (n = 9)	rFVIIIFc (n = 10)	p
UI/mes prescritas (n = 6*)	19 250 (11 250-43 000)	13 000 (8 000-36 000)	0,0625
UI totales			
Total (n = 9)	126 000 (14 000-267 000)	158 000 (126 000-308 000)	0,0547
Profilaxis (n = 6*)	160 500 (120 000-267 000)	159 000 (126 000-308 000)	0,4375
UI prescritas (n = 6*)	224 500 (126 000-390 000)	157 000 (104 000-416 000)	0,3125
UI dispensadas			
Total (n = 9)	125 500 (14 000-273 500)	177 000 (132 000-324 000)	0,0039
Profilaxis (n = 6*)	158 500 (10 200-273 500)	187 500 (132 000-324 000)	0,0313

*Solo valores de los pacientes que utilizan rFVIIIFc como profilaxis.

Tabla II. Resultados de eficacia-ABR

	rFVIII previo		rFVIIIFc (n = 10)		p	
	Total* (n =9)	Profilaxis (n = 6)	Total* (n =10)	Profilaxis (n = 6)	Total*	Profilaxis
ABR (media)	3,08	2,25	0,71	1,18	0,0262	0,2413
Sangrado articular:						
Traumático	0,71	1,06	0, 30	0,51	0,3041	0,3192
Espontáneo	1,57	1,00	0	0	0,0363	0,1311
Sangrado no articular						
Traumático	0,11	0	0,30	0,51	0,4468	0,2031
Espontáneo	0,69	0,20	0,10	0,17	0,1313	0,9256

*Total: a demanda + profilaxis.

PO-421 Análisis de farmacocinética en pacientes con hemofilia A severa en profilaxis con Adynovi®

Díaz Aizpun C[1]; López Jaime FJ[2]; Sánchez Bazán I[2]; Martín Téllez S[2]; Doblas Márquez A[2]; Muñoz López D[2]; Péres Raya M[2]; Mena A[2]; Muñoz MI[2]

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: El tratamiento estándar de la hemofilia A severa se basa en la profilaxis regular y prolongada con concentrados de factor VIII (FVIII), para mantener el nivel de este por encima del 1 %.

Existen diferencias interindividuales en la farmacocinética (PK) del FVIII, por lo que el tratamiento de cada paciente debe tener un régimen personalizado. La profilaxis individualizada permite optimizar el tratamiento y un uso más eficiente de los concentrados de FVIII. En los últimos años se han diseñado varias aplicaciones médicas *online* que, a través de un análisis bayesiano, obtienen un perfil PK individual, y estiman la pauta de dosificación del factor. Para ello, utilizan datos del paciente, como la edad, peso y dosis administrada, y la comparan con una cohorte de pacientes conocidos.

Para los pacientes a tratamiento con rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) podemos emplear dos herramientas: myPKFiT® y WAPPS-Hemo®, donde el resultado varía en función de la población de base utilizada.

Objetivos: Describir el perfil farmacocinético de pacientes con hemofilia A en profilaxis con rurioctocog alfa pegol en nuestro centro. Analizar las diferencias de ajuste de dosis y la dosificación entre myPKFiT® y WAPPS-Hemo®. Caracterizar el papel educativo de la PK en pacientes con hemofilia A e identificar si hay cambios de actitud.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, prospectivo y descriptivo. Las determinaciones de los niveles del FVIII se recogieron a las 3 horas (+/-30 minutos) post-infusión, la segunda muestra a las 48 horas (+/- 2 horas) y/u otra muestra a las 72 horas (+/- 2 horas). El método analítico utilizado fue el coagulativo.

Las variables a estudios fueron: edad, peso, factor von Willebrand antigénico (FvW:Ag) y ristocetina cofactor (FvW:RCo), vida media, aclaramiento, tiempo hasta nivel valle objetivo y dosis semanal.

Se han empleado medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) para la descripción de las variables, así como el test no paramétrico de Wilcoxon para buscar diferencias estadísticamente significativas en unidades totales y días de administración.

Resultados: Hemos analizado un total de 6 pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa en tratamiento profiláctico con rurioctocog alfa pegol. Ninguno de los pacientes presentaba inhibidor en el momento del análisis, aunque uno de ellos tenía historia previa. La mediana de edad fue de 38 años (RIQ, 35-43 años) y presentaban unos niveles de FvW normales: mediana de FvW: Ag de 98 % (RIQ, 66-179 %) y mediana de FvW: RCo de 101 % (RIQ, 71-210 %).

Mediante el análisis PK con WAPPS-Hemo® se obtiene una mediana de 6500UI (RIQ, 3842-8750 UI) de dosis semanal; sin embargo, en el ánalisis mediante myPKFiT® se obtiene una dosis semanal superior, con una mediana de 7000 UI semanales (RIQ, 5313-7850 UI). La mediana de administración por semana en ambas herramientas es igual, siendo esta de 2,5 días.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mediana de dosis semanal entre ambos programos (p = 0,345), medido mediante el test de Wilcoxon, posiblemente limitado por el pequeño tamaño muestral.

Conclusiones:

1. En nuestra serie, las aplicaciones médicas online myPKFiT® y WAPPS-Hemo® muestran diferencias en la dosis semanal de factor en los pacientes a tratamiento con rurioctocog alfa pegol, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.
2. Ambas herramientas establecen el mismo intervalo de administración de factor en pacientes con hemofilia A severa. Tenemos previsto un estudio más amplio para confirmar estos hallazgos.

PO-422 Ventajas del empleo de FIX recombinante fusionado a albúmina en un paciente con hemofilia B grave sometido a cirugía ortopédica

Hevilla Carmona A[1]; Fernández Docampo M[1]; Lado Cives T[1]; Gómez del Castillo Solano, MC[1]; Fernández Fernández MT[1]; Iglesias Lema T[1]; Gestal Gómez P[1]; López Fernández MF[1]; Costa Pinto Prego de Faria MJ[2]

[1]Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. [2]Instituto de Investigación Biomédica (IMIBIC). A Coruña

Introducción: Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) aprobado para el tratamiento de la hemofilia B (HB), es el resultado de la fusión entre el factor IX recombinante (rFIX) y albumina humana recombinante (rAlb). La nueva molécula se conoce como rFIX-FP. Mientras que la semivida del rFIX se estima en unas 17-34 horas, la unión del rFIX a la rAlb prolonga unas 4,7 veces su eliminación de la circulación cuando se compara con rFIX.

Objetivos: Comparar el consumo de unidades totales y el número de infusiones de rFIX y rFIX-FP empleadas en dos artroplastias de rodilla efectuadas en un mismo paciente con HB grave.

Métodos: Paciente con HB grave y artropatía hemofílica poliarticular, portador de prótesis de rodilla derecha. En 2011 se somete a una artroplastia de rodilla izquierda. Se empleó para la misma rFIX (Benefix®). En 2015 se somete a un recambio de la prótesis de rodilla derecha por osteolisis periprotésica. Para esta segunda cirugía se utilizó como tratamiento sustitutivo rFIX-FP. En ambas intervenciones se efectuó previamente un estudio farmacocinético (PK). El tratamiento sustitutivo de mantenimiento se realizó en base a los niveles de la actividad de FIX y a lo recomendado en las guías. Se cuantificó el número de unidades totales utilizadas durante ambos procedimientos y durante la rehabilitación. Se determinó también el número de infusiones en cada procedimiento y las complicaciones durante la intervención y el posoperatorio.

Resultados: Las semividas del FIX obtenidas tras la administración de una única dosis de 50 UI/kg fueron 21,2 horas para el rFIX y 96,95 horas para el rFIX-FP. En la artroplastia de la rodilla izquierda se indicó un bolo inicial de 62,3 UI/kg de rFIX alcanzándose un nivel de actividad del FIX de 138,2 UI/dL. Se utilizaron dosis decrecientes de rFIX en base a los niveles de actividad del FIX con un total de 30 infusiones. Como complicaciones en el postoperatorio el paciente presentó anemización y hemorragia por drenajes que precisaron puntos de sutura, la transfusión de 2 unidades de concentrados de hematíes (CH) y hierro IV. En ese momento el nivel de FIX era de 93,9 UI/dL. El consumo de FIX durante la intervención fue 79 750 UI y 26 000 UI para la rehabilitación.

En el recambio de la prótesis de rodilla derecha se administró una dosis preoperatoria de 53 UI/kg de rFIX-FP obteniéndose unos niveles de FIX de 107 UI/dL. Para el postoperatorio se emplearon dosis de 15-24 UI/kg con un total de 6 infusiones. Las pérdidas hemáticas durante la cirugía y por los drenajes fueron escasas. El consumo de rFIX-FP total durante la cirugía fue 24 375 UI y para la rehabilitación 7800 UI.

Conclusiones: En los estudios de PK efectuados en el preoperatorio de ambas artroplastias la semivida del rFIX-FP fue 4 veces más prolongada que la del rFIX estándar. El uso de rFIX-FP se asoció a una reducción de las pérdidas hemáticas durante la cirugía y el postoperatorio. La comparación entre el factor de vida media extendida y el de vida media estándar pone en evidencia una reducción del consumo total. De 105 750 UI con el preparado estándar a 32 175 UI con el rFIX fusionado con albúmina. También se objetivó una reducción del número total de infusiones del 78,1 % (Fig. 1 y Tabla I).

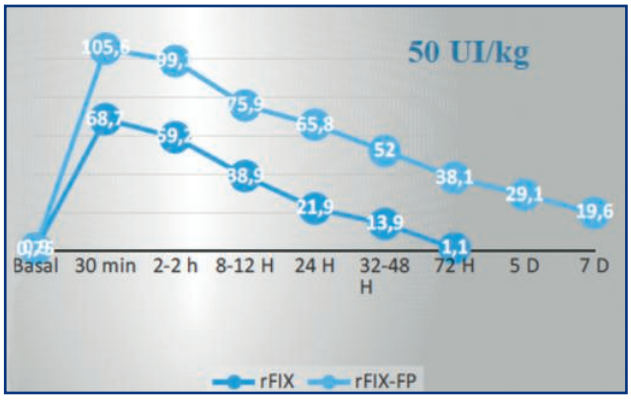


Figura 1. Comparación de la actividad del FIX en el estudio PK preoperatorio de rFIX y rFIX-FP.

Tabla I. Comparación del consumo y dosificación de rFIX y rFIX-FP entre la artroplastia de rodilla izquierda y el recambio de prótesis de rodilla derecha

	Artroplastia de rodilla izquierda			Artroplastia de rodilla derecha		
	UI totales	UI/kg	Infusiones	UI totales	UI/kg	Infusiones
Cirugía	79 750	1226,92	31	24 375	375	7
Rehabilitación	26 000	400	10	7 800	60	2
TOTAL	105 750	1626,92	41	32 175	435	9

PO-423 Mujer con aPTT DE 220,1 segundos pendiente de cirugía oncológica, ¿cómo manejarla?

Calo Pérez A; Mora Casado MA; Asenjo Correa S; García Vallina MA; Uriszar-Aldaca Ramírez I
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Mujer de 64 años derivada por presentar, en la evaluación preanestésica para cirugía preferente de cáncer de endometrio, un importante alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) 167,2 s (ratio 5,4), con tiempo de protrombina (TP) 11,3 s e INR 0,97. El hemograma mostraba poliglobulia (Hb 19,2 g/dL, Htc 58,3 %) y ferropenia.

Como antecedentes personales, destacaban, únicamente, tres partos vaginales y un aborto precoz, sin incidencias hemorrágicas. No se había sometido a otras intervenciones ni seguía tratamiento habitual. No presentaba antecedentes trombóticos ni tendencia hemorrágica previa, salvo una metrorragia intermitente en el último mes, a raíz de la cual se había diagnosticado de adenocarcinoma de endometrio infiltrante.

Los retos que se plantearon con esta paciente fueron los siguientes:

1. Diagnosticar la causa del alargamiento de aPTT con TP normal: descartar déficit de factores de vía intrínseca, anticoagulante lúpico, inhibidor de factor, presencia de heparina o inhibidor de trombina.
2. Optimizar la coagulación de la paciente para reducir el riesgo hemorrágico de cara a la cirugía.
3. Valorar la indicación de profilaxis antitrombótica postquirúrgica.

Material y métodos: Se empleó el coagulómetro ACL-TOP550 (Werfen, Instrumentation Laboratory) inmediatamente después de la extracción. Se corrigió el volumen de citrato del tubo según hematocrito. Se descartó hiperlipemia o hemólisis.

Resultados: aPTT 220,1 s, ratio 7,12, TP 11,3 s, INR 0,97, tiempo de trombina 16,6 s, fibrinógeno 448 mg/dL, fibrinógeno Clauss 342 mg/dL. Mezcla con plasma control 50 %: aPTT 31,6 s. Test de anticoagulante lúpico (tiempo coagulación sílica y veneno víbora Russell diluido): negativos. FVIIIc 189 %, FIX 114,4 %, FXI 109,3 %, FXII 1,1 % (65-130 %) sin corrección con diluciones. Test de presencia de inhibidor de FXII: negativo.

Eritropoyetina 2,34 mUI/mL (2,6-18,5). Se identificó la mutación JAK2 V617F.

La paciente fue diagnosticada de déficit, probablemente congénito, de factor XII, por lo que se autorizó la cirugía -histerectomía, doble anexectomía y linfadenectomía- sin reposición factorial. El postoperatorio transcurrió sin eventos hemorrágicos, y fue dada de alta al día siguiente con profilaxis antitrombótica habitual. También se diagnosticó de neoplasia mieloproliferativa crónica JAK2 positiva, tipo policitemia vera.

Conclusiones:

1. El déficit severo de factor XII es una coagulopatía infrecuente que, pese a niveles muy bajos y alargamiento importante de aPTT, no se asocia con aumento de riesgo hemorrágico, por lo que no requiere reposición ante intervenciones.
2. El déficit severo de factor XII no contraindica la profilaxis antitrombótica posquirúrgica.
3. Aunque se ha descrito en relación a otras neoplasias mieloproliferativas, son necesarios más estudios para establecer su posible asociación con policitemía *vera* o incluso con adenocarcinoma de endometrio, no descrita hasta la fecha.

PO-424 Déficit de factor VII. Experiencia de un centro

Aznar Moreno MV; Coll Vallier J; Paloma Mora MJ; Signes Fort B; Gómez Arteta E; Sánchez Iglesias JM; Alburquerque Prieto C; Galicia Flores T; Zabalza San Martín A; Torres Lopez A; Redondo Izal AM
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Introducción: La deficiencia de FVII es la más frecuente entre las alteraciones congénitas poco comunes. Su herencia es autosómica recesiva y su prevalencia se estima en 1:500 000 habitantes. La clínica hemorrágica está poco correlacionada con el nivel de FVII. Pacientes con niveles por encima del 20 % son con frecuencia asintomáticos y por debajo del 2 % pueden presentar una clínica hemorrágica grave. Los síntomas más frecuentes son epístaxis y menorragia. El déficit de FVII, también se asocia a episodios tromboembólicos cuyo porcentaje oscila entre un 3-4 %.

El tratamiento de elección en una hemorragia grave es el rFVIIa (15-30 µg/kg de peso).

Material y métodos: Se analiza una serie de 50 pacientes con déficit de FVII estudiados en nuestro centro, que abarca una población de 600 000 habitantes. Se han excluido pacientes con déficit de vitamina K u otras causas adquiridas.

Variables analizadas: motivo de consulta, nivel de factor, eventos hemorrágicos, tratamiento con ácido tranexámico y rFVIIa, antecedentes transfusionales, eventos trombóticos, tratamiento anticoagulante y antiagregante.

Resultados: El 50 % de los pacientes son remitidos a consulta desde Anestesia tras detectarse en control preoperatorio un alargamiento del TP. El promedio de actividad de protrombina de los 50 pacientes es del 62 % (rango: 2 %-90 %). Hay 29 varones y 21 mujeres. Tres pacientes tienen un nivel de FVII < 10 % (uno con 1 %), 6 pacientes entre 10-20 % y 41 pacientes por encima del 20 %. El 42 % de los pacientes ha presentado clínica hemorrágica. La manifestación clínica más frecuente es el sangrado cutáneo (6 pacientes) seguido de epístaxis y complicaciones hemorrágicas tras intervención quirúrgica o extracción dentaria (5 pacientes). Un paciente ha tenido una hemorragia intracraneal tras traumatismo craneoencefálico. De forma profiláctica, el 60 % de los pacientes ha precisado administración de ácido tranexámico y el 14 % (7 pacientes) ha requerido rFVIIa. Un paciente requirió administración de rFVIIa como tratamiento ante persistencia de sangrado tras cirugía. No hay ningún paciente que lleve profilaxis con rFVIIa. Han precisado transfusión de hemoderivados 8 pacientes.

Siete pacientes (14 %) han requerido tratamiento anticoagulante por patología trombótica o fibrilación auricular: 3 con acenocumarol, 2 con dabigatran, 1 con edoxabán y otro con enoxaparina. Un niño de 5 años, ha presentado trombosis de seno sigmoideo transverso y vena yugular izquierda y trombosis de arteria poplítea. Una mujer de 81 años con síndrome mielodisplásico en soporte transfusional sufrió TVP en ambas EESS y una TVP en EID. Un paciente padeció un ictus con transformación hemorrágica. Dos pacientes están recibiendo tratamiento antiagregante.

Se ha solicitado el estudio genético de varios pacientes.

Conclusiones:

1. En Navarra, la prevalencia del déficit de Factor VII parece ser más alta que lo descrito en la bibliografía.
2. El 6 % presenta un déficit grave de FVII (< 10 %), siendo el sangrado cutáneo la complicación hemorrágica más frecuente.
3. Dos pacientes han presentado episodios tromboembólicos sin haber recibido terapia sustitutiva.

Conflicto de intereses: No tengo conflicto de intereses.

PO-425 Cuando una patología autoinmune interfiere con los niveles de FvW y se asocia con un empeoramiento del fenotipo hemorrágico

Jacinto Correia C; Campaniço S; Rodrigues F; Pereira A; Catarino C

Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. Serviço de Imuno-Hemoterapia, Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal

Introducción: La deficiencia cuantitativa parcial de FvW es responsable de la mayoría de los casos de EvW, y los niveles bajos de FvW pueden o no estar asociados con mutaciones genéticas en el gen del FvW.

La asociación entre patologías autoinmunes y el desarrollo de coagulopatías adquiridas está bien establecida. Sin embargo, todavía hay pocos estudios sobre la posible interferencia de la enfermedad autoinmune en la expresión fenotípica de los cambios hereditarios en el FvW. Presentamos el caso de una mujer con bajos niveles de FvW y fenotipo hemorrágico severo asociado con fluctuaciones en la actividad de la enfermedad autoinmune subyacente: lupus.

Caso clínico: Mujer guineana, de 25 años, con lupus de inicio juvenil, trombocitopenia autoinmune e historia hemorrágica de gingivorragia, epistaxis y menorragia. En las evaluaciones durante la adolescencia tenía TTPa normal. Después de una hemorragia severa posterior a colocar un CVC, en el contexto de descompensación de lupus, presentó TTPa prolongado, FvW: f 2 %, FvW: RCo 0 %, FVIII 6 % y una prueba de mezcla que sugiere la presencia de inhibidores de FvW.

Debido al empeoramiento clínico y un nuevo evento hemorrágico severo, se administró concentrado de FVIII + VWF, con buenos resultados.

Posteriormente se volvió a evaluar en consulta, con niveles de factores intermedios, pero generalmente hemostáticos (FVIII 51 %, FvW: f 48 % y FvW: RCo 36 %). Sin embargo, mantuvo episodios de epistaxis asociados con picos en la actividad del lupus, a pesar de controlar la enfermedad con reajustes sucesivos en la terapia dirigida.

Unos meses después del primer episodio hemorrágico, fue hospitalizada por hemorragia peritoneal severa debido a la rotura del quiste ovárico teniendo que se efectuado nuevamente, terapia con FvW + FVIII.

En consulta posterior y después del alta, sin discrasias y con un buen control de la actividad del lupus, se encontró: FVIII 16 %, FvW: Ag 10 %, FvW: f 4 %, FvW: RCo < 7 %, agregación plaquetaria con ristocetina al 21 %, prueba de mezcla con corrección y prueba de inhibidor negativo. El estudio genético realizado reveló una mutación del gen FvW en heterocigosidad, más frecuente en africanos, asociada con bajos niveles de FvW y FVIII - factor modulador del fenotipo. Hasta la fecha, el paciente tiene discrasia ocasional asociada con fluctuaciones en los niveles de factores de coagulación y picos en la actividad de la enfermedad autoinmune.

Discusión: Este caso sugiere que la relación entre lupus y EvW no se asocia solo con formas adquiridas de EvW, destacando la importancia de la interacción de las patologías autoinmunes a nivel de los factores de coagulación y su posible papel en la modulación fenotípica de la expresión hemorrágica.

Conclusión: La mutación genética identificada no permite la confirmación de DvW, pero está asociada con bajos niveles de FvW. Los picos de actividad de la enfermedad autoinmune emergen, en este caso como factor responsable de la marcada reducción puntual de los niveles plasmáticos de FvW y, en consecuencia, por la tendencia y la gravedad del sangrado.

PO-426 Experiencia en vida real del uso de rIX-FP en paciente con hemofilia B en profilaxis tras 100 días del *switch* a factor IX de vida extendida

Díaz Jordán B[1]; Valverde Templado A[1]; Cebanu T[2]; Álvarez Román MT[2]

[1]Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. [2]Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: En ensayos clínicos, el albutrepenonacog alfa (rIX-FP), factor IX unido a la albúmina humana recombinante ha producido la reducción de la tasa anualizada de sangrado en regímenes profilácticos de hasta cada 21 días (según perfil farmacocinético y fenotipo hemorrágico) en pacientes con hemofilia B. Con estos datos, el rIX-FP fue incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional Español de Salud desde el 01-03-2020. El objetivo del presente trabajo es describir nuestra experiencia en vida real tras 100 días del *switch* entre rIX a rIX-FP en un paciente pediátrico, en contexto de la emergencia sanitaria producida por la COVID-19.

Métodos: Trabajo descriptivo y unicéntrico que muestra la experiencia de los primeros cien días desde el 01-03-2020 en que se realizó el *switch* entre rIX a rIX-FP en un paciente pediátrico con hemofilia B en el medio rural, en contexto de la emergencia sanitaria COVID-19. El estudio farmacocinético se realizó mediante el programa WAPPS y la valoración funcional mediante la valoración HEAD-US y la Haemophilia Joint Health Score. Se recogieron datos demográficos, clínicos y farmacocinéticos.

Resultados: Paciente de 3 años, que vive a 45 km de nuestro centro en el medio rural, diagnosticado de hemofilia B moderada (FIX: 2,7 %) secundario a mutación nonsense c.1436A < T (p.Lys146Ter) del gen *F9* diagnosticado el 05-2018 tras hemartros en rodilla izquierda y hematoma muscular ipsilateral espontáneo, iniciando tratamiento profiláctico con rIX 40 UI/kg/2 veces por semana, presentando como complicaciones notable dificultad de canalización de accesos venosos (negativa familiar de colocación de CVC) y de movilidad (dada la emergencia sanitaria secundaria a COVID-19), por lo que se decide switch a rIX-FP 40 UI/kg/semanal en marzo de 2020, con buena tolerancia. Se realiza curva de farmacocinética para calcular la dosis del tratamiento profiláctico. En el estudio el paciente mantiene niveles valle de un 7,7 % tras dos semanas de infusión y de 5,1 % a los 20 días. La valoración funcional y articular se realizó en el día 90 de tratamiento, sin alteraciones, con mejoría en la calidad de vida al reducir eficazmente el número de administraciones y desplazamientos asociados. La determinación de inhibidor anti-FIX fue negativa. Como incidencia hemorrágica, presenta en el día 95 de tratamiento otorragia OI postraumática secundaria a uso de bastoncillo con laceración de conducto auditivo externo, que cede tras utilización de una dosis de rIX-FP 40 UI/kg.

Conclusión: A pesar de estos resultados preliminares, y el número limitado de pacientes, podemos afirmar que el switch entre rIX a rIX-FP en pacientes con hemofilia B en profilaxis ha sido una estrategia útil en mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus familias, al reducir el número de administraciones y desplazamientos sin reducir eficacia, hecho por demás relevante en el contexto actual de pandemia.

Declaración conflictos de interés: ninguno.

Ayudas-fuentes financiación: ninguno.

PO-427 Impacto en la calidad de vida de las personas con hemofilia A (no inhibidores) en España

Núñez Vázquez R1; García Barcenilla S[2]; García-Diego DA[3]; Colmenarejo Alonso B[4]

[1]Unidad de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [3]Presidente de FEDHEMO y Feacem. [4]Roche Farma

Introducción y objetivo: Esta investigación tiene por objeto examinar las necesidades actuales no satisfechas de las personas con hemofilia A sin inhibidores, evaluando las variables que influyen en su calidad de vida. Esta comprensión profunda no se limita al impacto físico, sino que se extiende a las consecuencias sociales, emocionales y laborales. Los objetivos del estudio ayudarán a definir un perfil según las variables evaluadas: tratamiento de la hemorragia, el dolor, las comorbilidades, las barreras actuales al tratamiento, las preferencias terapéuticas y los factores socioeconómicos.

Materiales y métodos: El Comité Científico multidisciplinar incluía a un hematólogo, una enfermera y representantes de la Federación de Pacientes, quienes definieron el alcance del estudio. Se dio prioridad a la validación midiendo el impacto y la viabilidad de obtener las respuestas, poniendo a prueba las actuales necesidades no satisfechas y las áreas de mejora.

El reclutamiento de los participantes fue proporcionado en su totalidad por FEDHEMO (Federación Española de Hemofilia) y se excluyeron los pacientes de los ensayos clínicos. La metodología fue mediante técnica cuantitativa, realizando entrevistas telefónicas para llegar a una muestra amplia y representativa, asegurando la dispersión geográfica en un plazo corto de ejecución. Se distribuyó el grado de enfermedad de los participantes: 80 % severo-20 % leve/moderado, la mayoría de ellos bajo tratamiento profiláctico (71 %), y 28 % a demanda.

Resultados: Muestra final (n = 90) por perfil de edad: 13,3 % adolescentes (12 a 17 años); 34,4 % adultos jóvenes (18 a 30 años) y 52,2 % adultos (> 30 años).

Los resultados muestran que el 42 % de los participantes están empleados, el 30 % son estudiantes y el 28 % restante están desempleados. Considerando la edad, la gravedad de la hemofilia o la situación familiar, es notable el cierto grado de dependencia que estas personas tienen de sus cuidadores (Tabla I y Figs. 1 y 2).

Tabla I. Promedio de la tasa de satisfacción de la calidad de vida por atributo

Vida laboral	7,54
Vida académica	7,23
Vida social	8,44
Relaciones	8,43
Paternidad	6,94
Viajes	7,67
Ocio	7,78
Movilidad y autonomía	7,59

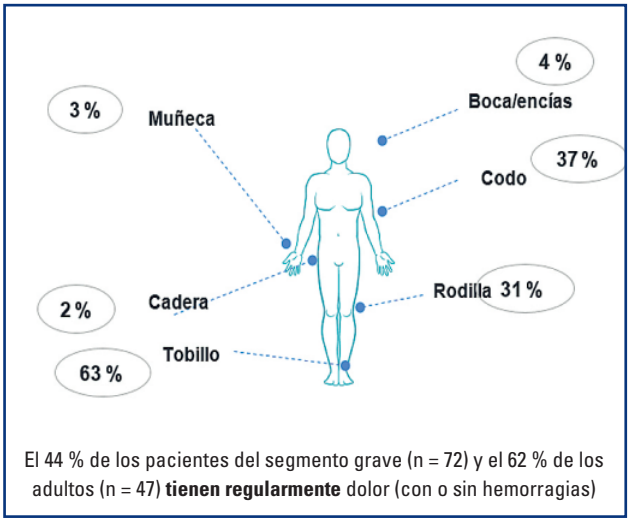


Figura 1. Localización de las principales hemorragias y el dolor.

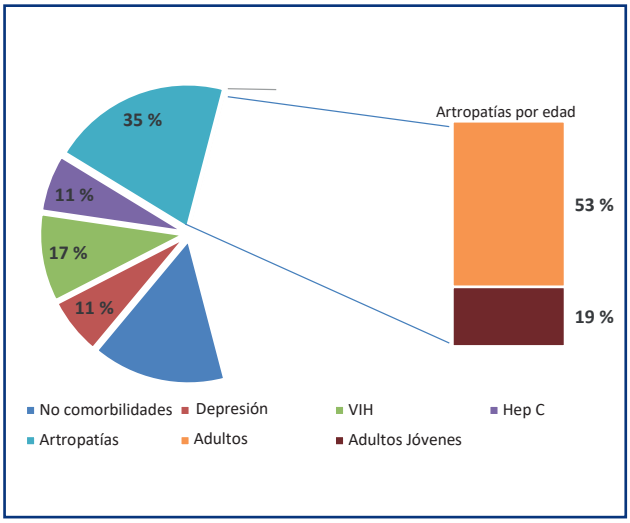


Figura 2. Comorbilidades recogidas

Conclusiones: Buena satisfacción general en las diferentes dimensiones de sus vidas, sin embargo el número y la frecuencia de las hemorragias y también el dolor están subestimados y tienen un impacto directo en la puntuación global. El tratamiento no causa un impacto específico y es algo normalizado en sus vidas diarias. El grupo de adolescentes es el que más ha normalizado su situación con poco impacto en sus amistades o familiares. Por otro lado, los estudiantes universitarios están significativamente influenciados en sus elecciones o relaciones de ocio. Los adultos son el segmento en el que el absentismo laboral y la relación familia/pareja, determina en mayor medida su calidad de vida. Nuestro objetivo es seguir trabajando para aumentar la satisfacción de estas personas, normalizando sus vidas.

El 51 % de los participantes tienen algún tipo de comorbilidad, las más relevantes son:

Miscelánea

PO-428 Marcadores de activación de neutrófilos en pacientes con aneurisma de aorta abdominal

Plana E[1]; Oto J[1]; Ramos I[2]; Medina P[1]; Fernández-Pardo Á[1]; Cana F[1]; Miralles M[1]

[1]Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. [2]Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El aneurisma de aorta abdominal (AAA) consiste en una dilatación de la arteria aorta, superior al 50 % de su diámetro original. El AAA cursa, frecuentemente, con la presencia de un trombo intraluminal. A pesar de ser una patología potencialmente letal, todavía se desconocen gran parte de los mecanismos relacionados con su formación y desarrollo y se carece de buenos marcadores circulantes que ayuden a su monitorización. En el desarrollo del AAA, se produce una acumulación de neutrófilos, especialmente en el trombo intraluminal y, en los últimos años se ha sugerido que los neutrófilos podrían jugar un papel activo en el AAA a través de distintos mecanismos de activación como la degranulación o la formación de *Neutrophil extracelular traps* (NET).

Objetivo: Identificar si los marcadores circulantes de activación de neutrófilos se encuentran alterados en pacientes con AAA.

Métodos: Se obtuvo plasma-EDTA de 78 sujetos: 40 pacientes con AAA que iban a ser sometidos a cirugía, 19 pacientes con aterosclerosis severa (estenosis de carótida) sin evidencias de aneurisma, y 19 voluntarios sanos. Se cuantificaron 4 marcadores de activación de neutrófilos en el total de las muestras. El DNA circulante se cuantificó con Pico Green (Life Technologies), la mieloperoxidasa por ELISA (Abnova), los nucleosomas por ELISA (Roche®) y la calprotectina por ELISA (Hycult Biotech®). Los resultados se analizaron utilizando GraphPad Prism y comparando los grupos de estudio mediante un test t, considerando significativa $p < 0,05$.

Resultados: Se observaron diferencias significativas en los niveles de calprotectina plasmática al comparar pacientes con AAA con voluntarios sanos, (1095 ± 72,5 *vs.* 742,7 ± 56,3 ng/mL) ($p = 0,0028$; IC 95 % = 126,7-577,2) y con sujetos con aterosclerosis severa (740,4 ± 87,8 ng/mL) ($p = 0,0051$; IC 95 % = 110,9-597,6). Sin embargo, los pacientes con aterosclerosis no mostraron diferencias con el grupo control ($p = 0,98$). No se observaron diferencias significativas en el resto de los marcadores cuantificados al comparar los distintos grupos de estudio.

Conclusiones: La calprotectina circulante podría ser un marcador asociado a AAA. Esta proteína está elevada en otras patologías inflamatorias y trombóticas en humanos, y su relación con el AAA se ha sugerido con anterioridad en modelos animales. Además, las diferencias con respecto a pacientes con aterosclerosis severa, sugieren un mecanismo de acción independiente de la formación de placa de ateroma.

PO-429 Programa de evaluación externa de la calidad en hematología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe anual de resultados de los módulos de coagulación en 2019

Alcaraz-Quiles J[1]; Molina A[2]; Pérez A[2]; Segurana A[1]; Tàssies D[1]; Jou JM[2]; Reverter JC[2]; Bedini JL[2]

[1]Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona. [2]Comité de Estandarización

Introducción: Los programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) tienen como finalidad evaluar las prestaciones analíticas de los laboratorios para asegurar la fiabilidad analítica de los resultados. La evaluación anual del rendimiento analítico de los métodos disponibles en la actualidad permite, además de evaluar la calidad de las prestaciones de cada laboratorio individual, realizar una labor de seguimiento de los mismos y dar a conocer el estado del arte de la tecnología disponible.

Métodos: Se calculó de forma retrospectiva la imprecisión anual (coeficiente de variación, %) conseguida mediante los diferentes métodos (reactivos) para los parámetros TP, TTPa, fibrinógeno, factor VIII, antitrombina y TAO, a partir de los resultados aportados durante el año 2019 por los laboratorios inscritos a los PEEC.

Resultados:

Tiempo de protrombina (TP): El grupo Innovin (Siemens) obtuvo la imprecisión más baja para el nivel normal (CV: 2,7 %) y patológico 1 (CV: 3,6 %). Para el nivel patológico 2, HSIL Recombiplastin-ACL TOP (IL) fue el grupo con una imprecisión más baja de 5,2 %.

Tiempo de tromboplastina parcial (TTP): De los grupos evaluados, Hemosil Synthasil (IL) obtuvo los valores de imprecisión más bajos para los tres niveles: 3,9 % (normal), 4,7 % (patológico 1) y 4,3 % (patológico 2).

Fibrinógeno: El grupo con imprecisión más baja para los niveles normal y patológico 1 fue Liquid Fib (Stago) con un CV de 6,1 % para ambos niveles. Para el nivel patológico 2, el grupo Liquid Fib (Stago) también obtuvo el CV más bajo de 5,5 %.

Factor VIII: De los 83 inscritos, 75 (90,4 %) utilizaron un método coagulativo y 8 (9,6 %) cromogénico para determinar FVIII. Los CV para los métodos coagulativos fueron de 11,8 % (normal) y 12,6 % (patológico). Para los métodos cromogénicos los CV fueron de 12,7 % (normal) y 11,4 % (patológico).

Antitrombina: Se enviaron plasmas liofilizados de 2 niveles, con valores medios de actividad de antitrombina de 38 % y 98 %. Los CV medios obtenidos fueron de 11 % y 5,4 %, respectivamente.

TAO (tratamiento anticoagulante oral): Se enviaron 4 niveles de plasmas diferentes. Sus mejores CV fueron de 3,1 % para el nivel 1 de ACL TOP (promedio de INR = 1,0), 3,5 % para el nivel 2 de SYSMEX CS5100 (promedio de INR = 1,3). El CV más bajo para los niveles 3 y 4 fueron de ACL TOP: con unos valores de 4,2 % (promedio de INR = 1,8) y 5,0 % (promedio de INR = 3,1) respectivamente.

Conclusión: El conocimiento del estado del arte de los métodos existentes para las pruebas coagulométricas de uso más general es una herramienta útil para que los laboratorios puedan conocer la imprecisión de sus determinaciones, ayudando así a mejorar su rendimiento y le permiten tener una prueba que demuestre la credibilidad de sus resultados.

PO-430 Optimización del manejo del paciente con síndrome antifosfolipídico y tratamiento antitrombótico

Ortiz López A; Dobón Rebollo M; Marín Ballvé A; Gavín Sebastián O

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la aparición de trombosis (venosas y arteriales), complicaciones obstétricas y títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Puede presentarse como patología aislada en más del 50 % de los casos o estar asociado a otra enfermedad autoinmune, en la mayoría de las ocasiones al lupus eritematoso sistémico (LES). El SAF primario es la causa más común de trombofilia adquirida, siendo el causante del 10-15 % de todos los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin tromboembolismo pulmonar (TEP), y es responsable de un tercio de accidentes cerebrovasculares (ACV) nuevos en pacientes menores de 50 años. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar abordando las diferentes características de la enfermedad. La existencia de una consulta mixta autoinmunes-hemostasia garantiza un manejo integral del paciente con SAF y evento trombótico.

Objetivos: Disminuir el número de consultas hospitalarias en pacientes con SAF y evento trombótico con el objetivo de optimizar la terapia antitrombótica mediante la instauración de una consulta conjunta realizada por Hematología y Medicina Interna (MIAIHE).

Métodos y resultados: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, realizado en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, desde enero de 2019 a febrero de 2020. Se han revisado un total de 49 pacientes, todos ellos con diagnóstico de SAF. De ellos, el 30,6 % (15/49) son varones y el 69,4 % (34/49) mujeres, con una edad mediana de 48 años. El 53 % (26/50) presentaban triple positividad de AAF. En cuanto al tipo de enfermedad autoinmune asociada, el 61,2 % (30/49) de los casos de SAF eran secundarios a un LES y en un 16,33 % (8/49) de los casos no se encontró ninguna patología autoinmune.

Un 36,7 % (18/49) de los eventos trombóticos fueron venosos, siendo el 39 % (7/18) de ellos en forma de TEP, mientras que un 16,3 % (8/49) fueron arteriales, manifestándose como ictus en un 75 % (6/8) de los casos. Un 36,7 % (18/49) de los pacientes no habían padecido ningún evento trombótico (SAF biológico).

El 51 % (25/49) de los pacientes fueron tratados inicialmente con acenocumarol, un 34,7 % (17/49) fueron antiagregados con ácido acetilsalicílico (AAS), un 14,3 % (7/49) no recibió ningún tratamiento (un caso por contraindicación por trombopenia y el resto por ser SAF biológicos, sin triple positividad de AAF ni factores cardiovasculares de riesgo añadidos). La tasa de recidiva

de evento trombótico fue del 14,3 % (7/49), siendo el 42,9 % de ellas en forma de TEP. El tratamiento inicial fue revisado en la consulta y fue modificado en un 16,3 % de los pacientes (Tabla I).

La tasa de hemorragias fue del 2 % (1/49) en forma de hematoma biparietal espontáneo.

Tabla I. Modificación del tratamiento antitrombótico tras recurrencia

N.º de pacientes (total: 8)	Tipo de evento trombótico	Tratamiento inicial	Tipo de recurrencia	Tratamiento modificado
6	4/6 → TVP 2/6 → Ictus	Acenocumarol	6/6 venosa: - 4/6 TVP - 1/6 TVP + TEP - 1/6 trombosis venosa retiniana	Se añade AAS
1	Venoso (TVP)	Acenocumarol	TVP + TEP	Se aumenta rango INR a 2,5-3,5
1	SAFO	AAS + HBPM	TVP + TEP	Acenocumarol

Conclusiones: La instauración de la consulta MIAIHE ha contribuido a disminuir el número de consultas hospitalarias y a optimizar el tratamiento antitrombótico de forma multidisciplinar, lo que repercute en un mayor bienestar para el paciente y un menor riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

PO-431 Estrongiloidiasis diseminada en paciente con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida

Pérez González JA; Cornejo Calvo ME; Martínez Hellín Á; Pérez Gutiérrez EM

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Introducción: La estrongiloidiasis es una infección causada por el helminto *Strongyloides stercoralis* presente en el suelo u otros materiales contaminados con heces humanas en zonas endémicas como áreas rurales de regiones tropicales y subtropicales. Este organismo es capaz de completar su ciclo de vida dentro del huésped humano: penetran en la piel, migran a través del torrente sanguíneo y linfático a los pulmones, luego ascienden al árbol traqueobronquial y son tragadas ocurriendo la autoinfección, por lo que la infección asintomática crónica puede mantenerse durante décadas y las manifestaciones clínicas pueden ocurrir mucho después de la infección inicial. Además, entre los pacientes con infección subclínica que posteriormente quedan inmunodeprimidos, se desarrolla una autoinfección acelerada que puede conducir a una hiperinfección/infección diseminada con una tasa de mortalidad de hasta un 70 a 100 % aumentando en caso de bacteriemia asociada y retraso en el diagnóstico.

Caso clínico: Mujer 60 años natural de República Dominicana aunque residente en España desde 2009 diagnosticada de púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) con afectación del sistema nervioso central en remisión completa tras plasmaféresis y corticoterapia. Ingresa por exacerbación de PTTa, reiniciándose plasmaféresis y corticoterapia junto con rituximab semanal por 4 dosis, alcanzando nuevamente remisión completa. Sin embargo, a las 3 semanas del ingreso la paciente presenta disnea a mínimos esfuerzos con exploración cardiorrespiratoria así como ecocardiografía y angio-TC sin alteraciones. Tras 1 semana, presenta epigastralgia con náuseas y vómitos asociado a estreñimiento, instaurándose una desnutrición grave que precisa de nutrición parenteral total, por lo que se realiza esofagogastroduodenoscopia siendo compatible con gastritis y duodenitis severa confirmándose a través de TC abdominal. Paralelo al cuadro clínico desarrolla eosinofilia progresiva (eosinófilos > 500/µL). Finalmente, se obtiene muestra para coprocultivo evidenciándose la presencia de *S. stercoralis* (Fig. 1), siendo el cuadro clínico compatible con hiperinfección/enfermedad diseminada. Se inicia tratamiento con ivermectina 200 µg/kg cada 24 horas durante 1 semana con posterior sustitución, ante falta de existencias, por albendazol 400 mg cada 12 horas hasta completar 2 semanas con rápida mejoría clínica y coprocultivo posterior negativo. A pesar de la resolución del cuadro, la paciente se encuentra en tratamiento con corticoterapia en pauta descendente por su hemopatía grave por lo que se decide profilaxis secundaria con ivermectina 200 µg/kg mensual hasta retirada completa de corticoterapia (Fig. 2).

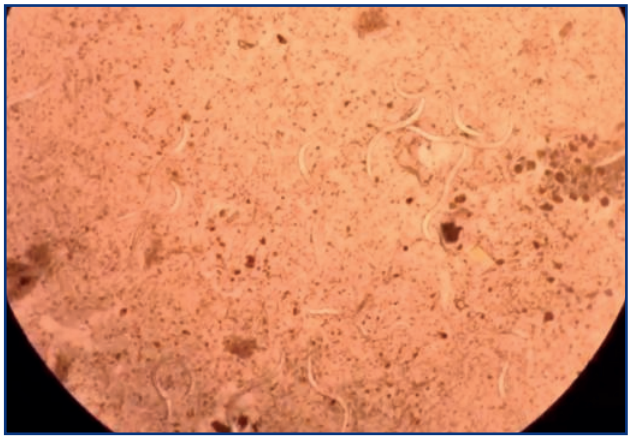


Figura 1.

Conclusiones: El diagnóstico de estrongiloidiasis puede ser desafiante dada la baja sensibilidad de la microscopía de heces, la baja especificidad de la serología y la falta de una amplia disponibilidad de métodos basados en ADN. Se debe sospechar infección en pacientes con exposición epidemiológica relevante y manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y/o dermatológicas (con o sin eosinofilia), así como, realizar el cribado serológico a pacientes asintomáticos procedentes de zonas endémicas que van a ser

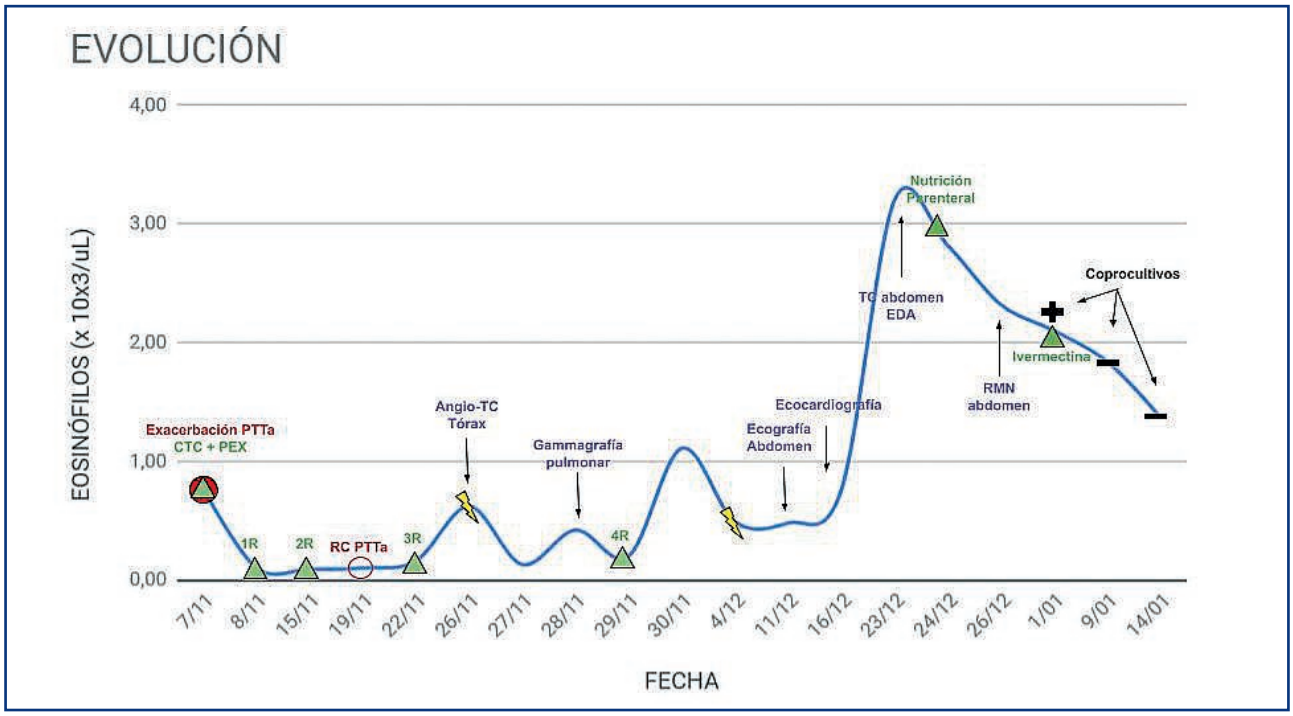


Figura 2.

sometidos a inmunosupresión. En caso de positividad serológica o cuando se requiere un inicio rápido de la inmunosupresión (mientras los resultados de las pruebas están pendientes), se recomienda administrar ivermectina preventiva empírica. Por otro lado, en caso de hiperinfección, la duración óptima de la ivermectina es incierta, recomendándose el tratamiento durante al menos dos semanas y continuar hasta que los síntomas se hayan resuelto y el examen diario de heces sea negativo durante al menos dos semanas (un ciclo de autoinfección). Podría recomendarse una mayor duración del tratamiento para pacientes con inmunosupresión persistente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

PO-432 Calcifilaxis no urémica asociada a acenocumarol

Merchán Muñoz B[1]; Nuevo López I[1]; Herrero Martín S[1]; Santos Morales AB[1]; Martínez Mariscal J[2]; Gil Pérez A[1]; Pérez Ortega A[1]; Guillén García H[1]; De Miguel Llorente D[1]; Vázquez Ramo A[1]; Golbano López N[1]; Arbeteta Juanís J[1]; Morales Sanz MD[1]; Mora Argumánez M[1]

Departamentos de [1]Hematología y [2]Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: La calcifilaxis no urémica es una vasculopatía grave caracterizada por lesiones cutáneas dolorosas por la calcificación de la capa media de arteriolas del tejido subcutáneo, sin insuficiencia renal crónica o hiperparatiroidismo secundario. Sus diferentes causas incluyen el tratamiento con fármacos como el acenocumarol, el cual podría promover la calcificación vascular al inhibir proteínas dependientes de vitamina K, como la proteína Gla de la matriz, que evitan el depósito de calcio en arterias. Describimos nuestra experiencia durante este año con esta patología tan poco conocida, potencialmente grave e invalidante.

Métodos: En conjunto con el Servicio de Dermatología, se analizaron los casos de dos pacientes del Hospital Universitario de Guadalajara que, estando en tratamiento activo con acenocumarol, habían sido derivados por presentar lesiones ulcerosas. Se realizaron pruebas de función renal, hepática, tiroidea, perfil metabólico, coagulación, metabolismo óseo. Estudio de anticuerpos (antinucleares, citoplasmáticos, antineutrofílicos, antifosfolípido), proteína C, proteína S y antitrombina. Se realizó estudio hemodinámico MMII y finalmente, biopsia de la lesión.

Resultados: En el Hospital Universitario de Guadalajara, único hospital de la provincia, están en tratamiento activo con anticoagulante oral más de 26 400 pacientes. En el año actual más de 640 pacientes han iniciado acenocumarol, siendo más del 65 % por fibrilación auricular (FA). Durante este año se han documentado dos casos muy similares en un corto periodo de tiempo. Se trata de dos pacientes mujeres de 81 y 83 años anticoaguladas con acenocumarol durante una media de 38 meses, una por trombosis venosas de repetición y otra por FA. Acuden por úlceras en miembros inferiores (MMII) de 6 meses de evolución, muy dolorosas y limitantes. A la exploración destaca en región distal de MMII lesiones ulcerosas con morfología estrellada y costra necrótica (Fig. 1). Los estudios analíticos resultaron normales. Se descartó arteriopatía. El estudio histológico reveló hallazgos compatibles con calcifilaxis. Tras descartar otras causas y ante la sospecha de etiología farmacológica por acenocumarol, este se suspendió y se inició tratamiento con anticoagulante oral directo (ACOD).

La lesión se trató con tiosulfato sódico tópico y el dolor con gabapentina (Tabla I). Tras 4 semanas refieren disminución del dolor, objetivando reducción de las lesiones y progresiva reepitelización (Fig. 2).

Figura 1. Úlcera en MID tras desbridar con ácido fusídico.

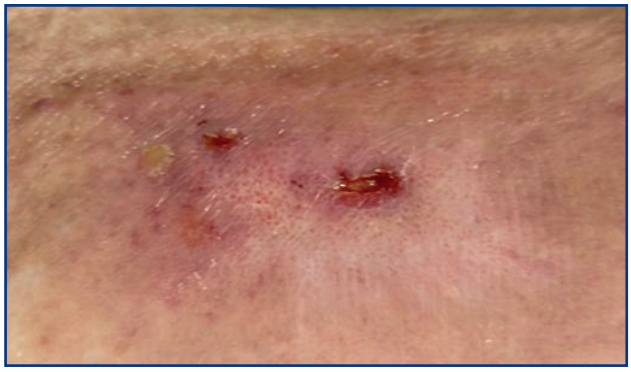


Figura 2. Úlcera en MID tras tratamiento.

Conclusiones: Debido a la alta mortalidad y morbilidad de la calcifilaxis no urémica es esencial el reconocimiento y diagnóstico precoz para su manejo, teniendo en cuenta su baja incidencia y la asociación a un tratamiento crónico de uso tan prevalente como es el acenocumarol. Destacamos estos casos en los que el uso de un tratamiento anticoagulante oral alterativo con ACOD es eficaz para su tratamiento y como prevención en aquellos pacientes con alto riesgo de calcifilaxis.

Conflicto de intereses: Declaro que no tengo ningún conflicto de intereses.

PO-433 Púrpura *fulminans* por déficit adquirido de proteína S

Mezquita Romero L; Jiménez Bárcenas R; Pedrote Amador B; Núñez Vázquez RJ; Mingot Castellano ME; Rodríguez Martorell FJ; Pérez Simón JA

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La púrpura *fulminans* por déficit de proteína S es un trastorno caracterizado por lesiones purpúricas rápidamente progresivas que pueden evolucionar a áreas de necrosis, asociado a coagulación intravascular diseminada (CID), cuya base histológica es una trombosis de vasos de la microcirculación con infartos hemorrágicos de tejidos circundantes.

Puede presentarse en contexto de sepsis, con fallo multiorgánico asociado a CID, como postinfecciosa/ idiopática, días tras síndrome febril por reacción inmune cruzada frente a proteína S, o por déficit congénito, con clínica neurológica grave y ceguera desde el nacimiento.

Objetivo: Presentamos el caso de una lactante con diagnóstico de púrpura *fulminans* en relación a un déficit adquirido grave de proteína S con afectación cutánea extensa y cuadro de CID al diagnóstico.

Material y métodos: Acude a urgencias una lactante de 13 meses, sin antecedentes y correctamente vacunada, por lesión eritematosa en brazo izquierdo que progresa en < 24 horas hasta ocupar 2/3 de dicha extremidad. En días previos, los padres refieren traumatismo banal y cuadro catarral. También presenta pequeña lesión purpúrica en pie izquierdo. Analíticamente, bioquímica y hemograma normales, con discreto alargamiento de tiempos de coagulación (TP 16,3 s, INR 1,46, TTPa 34,8 s, TTPa ratio 1,36) y consumo de fibrinógeno (0,3 mg/dL).

En pocas horas presentó progresión de la equimosis, con pérdida de pulsos periféricos y mano en garra, realizándose una fasciotomía ante la sospecha de síndrome compartimental.Inicialmente se plantea una alteración de la coagulación como causa más probable del cuadro que nos concierne ya que la evolución clínica no sugiere causa infecciosa, alteraciones plaquetarias o trastornos vasculares que habría que incluir en el diagnóstico diferencial de púrpura.

Aparecen anemia y trombopenia, en el contexto de un cuadro de CID, con dímeros D > 150 000 mg/L. Dosificación de factores en rango, proteína C (24,5 %) y déficit severo de proteína S (coagulativa 4,9 UI/dL y libre antigénica 3 UI/dL).

Precozmente se inició anticoagulación con heparina, se administró plasma fresco congelado y, por la sospecha de base

Tabla I. Características clínicas y analíticas

Sexo	Edad (años)	FRCV	Motivo anticoagulación con acenocumarol	Cr (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Duración del tratamiento con acenocumarol (meses)	Tratamiento anticoagulante oral directo
♀	81	HTA y DM	Trombosis venosas de repetición	0,77	9,2	3,3	56	32	Rivaroxaban 20 mg/día
♀	83	HTA y DM	Fibrilación auricular	0,88	9,7	3,7	53.9	44	Edoxabán 30 mg/día

inmunológica, corticoides e inmunoglobulinas. A pesar de la necesidad de intervención quirúrgica para amputación del brazo afectado por la necrosis ya instaurada, la evolución de la púrpura fue favorable y la paciente no sufrió daños orgánicos (Figs. 1-3).

Conclusiones: La púrpura *fulminans* por déficit de proteína S adquirido es un cuadro infrecuente de equimosis rápidamente progresiva y CID. La sospecha precoz y la instauración en las primeras horas del tratamiento son concluyentes en la supervivencia y pronóstico del cuadro.

Conflicto de intereses: Yo, Lucía Mezquita Romero, en mi nombre y en el de todos los autores firmantes, declaro que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Figura 1. Miembro superior tras fasciotomía.

Figura 2. Púrpura en miembro superior.

PO-434 Modelo predictivo de cálculo de dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con acenocumarol

Cuevas B[1]; Cuevas MV[1]; Martínez-Sancho I[3]; Arribas J[2]; García-Díaz C[1]

Servicios de [1]Hematología y [2]Gestión. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. [3]Centro de Salud Gamonal-Antigua. Burgos

Introducción: El desarrollo de modelos matemáticos para calcular la dosis de mantenimiento de acenocumarol basados en el valor del primer INR (Índice Normalizado Internacional) obtenido tras el inicio del tratamiento anticoagulante oral cuando este es administrado a una dosis fija y durante un periodo de días concreto, han permitido encontrar una clara relación entre ambos parámetros.

Estos modelos predictivos permitirían acortar el periodo de tiempo para alcanzar la dosis de mantenimiento y por tanto redu-

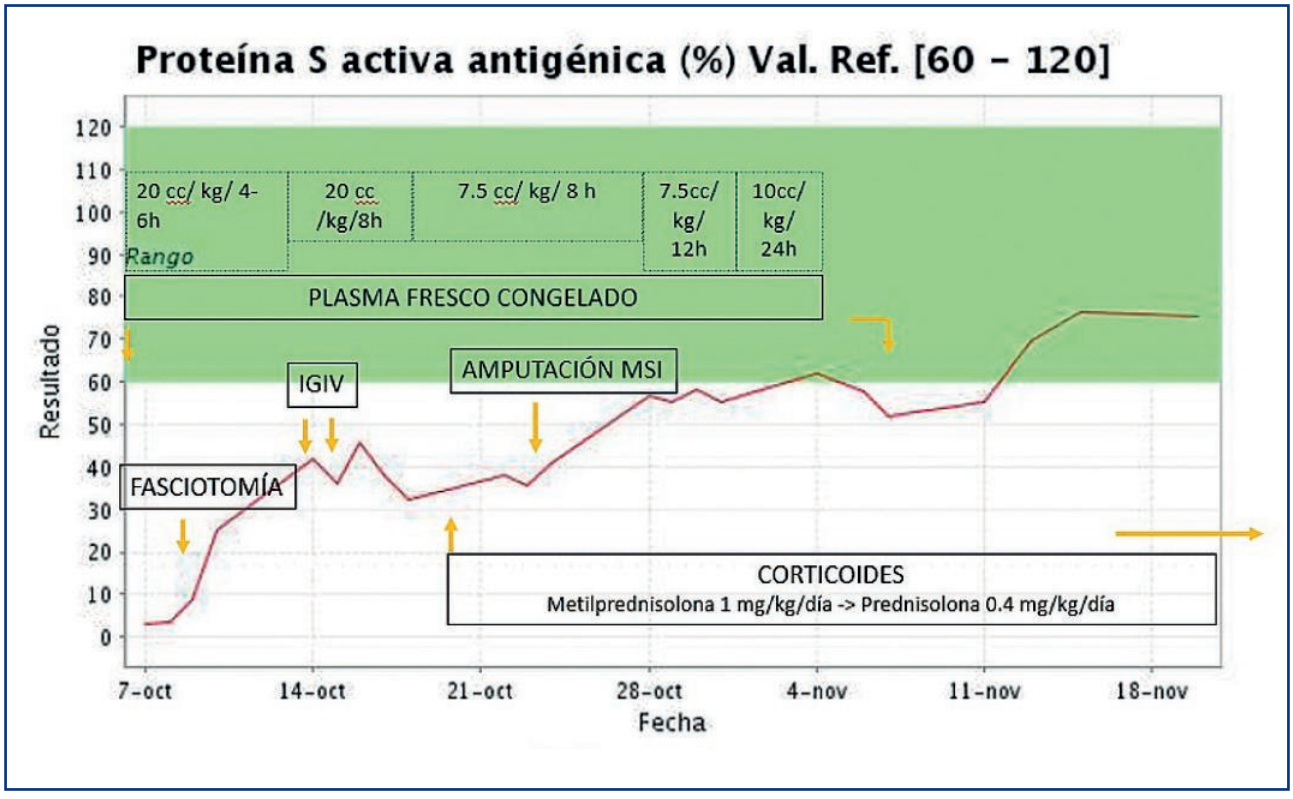


Figura 3. Evolución de los niveles de proteína S.

cirían el coste, dado que habría que efectuar menos controles para conseguir el nivel de anticoagulación deseado.

Objetivo: El objetivo del estudio fue establecer una predicción orientativa de la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol en función del primer INR obtenido tras recibir una dosis fija de inicio de acenomumarol de 2 mg cada día durante tres días consecutivos.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de una población de pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante oral por Fibrilación auricular y con rango terapéutico entre 2 y 3 de INR.

Se incluyeron 113 pacientes que fueron tratados con una dosis de inicio de acenomumarol de 2 mg cada día durante tres días. El cuarto día se determinó el INR por punción digital. Posteriormente se recogió la dosis final de mantenimiento del paciente a los 3 meses del inicio del tratamiento anticoagulante oral expresada en miligramos de acenocumarol semanales. Los datos se obtuvieron del programa informático de tratamiento anticoagulante oral (TAONET®).

Resultados: El objetivo se alcanzó formulando, evaluando y validando un modelo de regresión lineal adecuado para las variables estudiadas. Finalmente el resultado se puede representar con la figura 1.

Este modelo se puede resumir en la siguiente expresión: dosis final = 19,412 $INR^{-0,667}$. Siendo el R2 = 0,472 (explica un 47 % de la variabilidad del modelo).

Se validó el modelo con 40 pacientes nuevos siendo la correlación entre la dosis real y la estimada de 0,781, no habiendo diferencia de medias entre ambas respuestas (p = 0,468).

Conclusión: El modelo matemático permite aproximar la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol basándonos en el primer INR obtenido tras administrar una dosis fija de inicio.

Hematología/COVID-19

PO-435 Implantación de un nuevo modelo asistencial domiciliario en tiempos de pandemia COVID-19: nuevas perspectivas en el manejo del paciente hematológico y análisis de su impacto en dos centros sanitarios

Sánchez Quiñones B[1]; Santos Rodríguez M[1]; Fernández López Á[2]; Molina Pomares I[2]; Martínez Marín A[2]; Ibarra Vega N[1]; Gonzálvez Fernández J[1]; García García R[2]; Cabello Muriel A[2]; Raso Raso ÁA[1]; Ayo González M[1]; Santamaría Ortiz MA[1]

[1]Hospital Universitario de Vinalopó. Elche, Alicante. [2]Hospital Universitario de Torrevieja. Torrevieja, Alicante

Introducción: Antes de la declaración del estado de alarma por la crisis sanitaria COVID-19 solo los pacientes hematológicos más vulnerables eran incluidos en el programa de tratamiento domiciliario en nuestro centro, pero tras su implantación la situación da un giro de 360 grados con la aplicación de un nuevo modelo asistencial de manejo telemático y domiciliario. Se puso en marcha un proyecto de coordinación entre los servicios de Hematología, UHD y Farmacia a través de la elaboración de un protocolo de actuación conjunto para ofrecer a todos los pacientes susceptibles la posibilidad de recibir el tratamiento a domicilio a través de la UHD. Los fármacos que sufrieron un mayor impacto fueron azacitidina y hierro carboximaltosa. Ambos se administraban en domicilio antes de la pandemia pero en el periodo peripandemia su tasa de administración se incrementó. Nuestro objetivo es mostrar mediante un estudio observacional descriptivo ambispectivo,

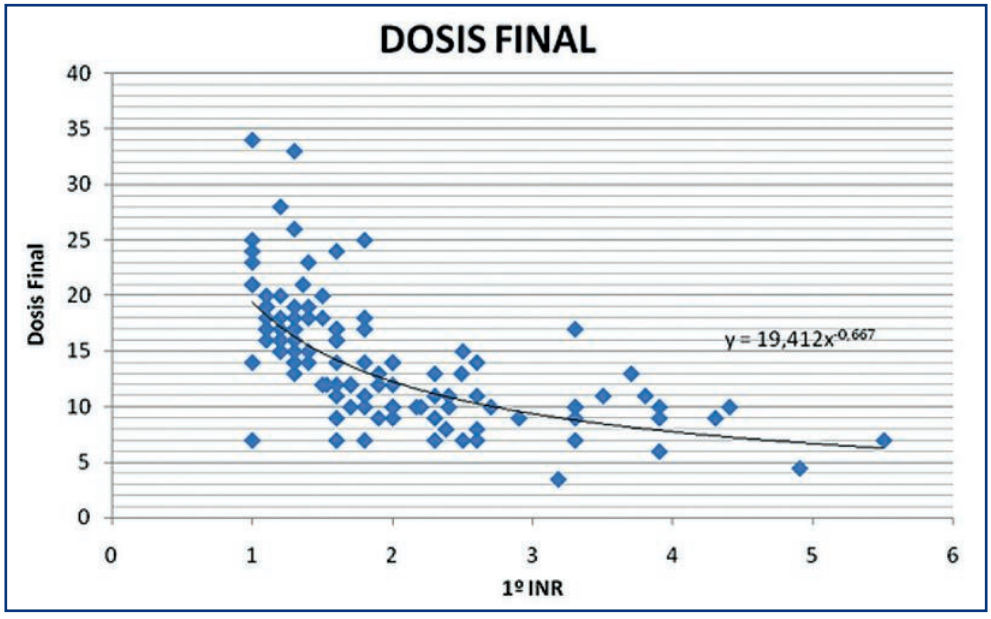


Figura 1.

valorando el periodo prepandemia frente al periodo peripandemia, el impacto que ha tenido la aplicación de este nuevo modelo asistencial en la seguridad y efectividad así como en la calidad de vida y adherencia al tratamiento en el paciente hematológico.

Material y métodos: Entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de mayo de 2020 se analizaron los tratamientos domiciliarios de ámbito hospitalario azacitidina subcutánea y hierro carboximaltosa endovenoso.

Criterios de inclusión prepandemia: Todo paciente mayor de 65 años vulnerable.

Criterios de inclusión pospandemia: Todo paciente susceptible, con o sin factores de riesgo para contagiarse y contraer una enfermedad grave por SARS-CoV-2, que diera su consentimiento.

Variables de estudio: Unidades administradas, efectos adversos, fallecimientos asociados al tratamiento, mejora en calidad de vida medida por adherencia al tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 5480 administraciones domiciliarias de azacitidina y hierro carboximaltosa (4905 de azacitidina y 575 de hierro carboximaltosa). En el periodo prepandemia se observó una tasa de administración en domicilio de hasta un 53 %. Tras la declaración del estado de alarma se objetivó un incremento significativo (80 % del total administrado), además de realizar hasta un 60 % de las visitas telemáticas (Fig. 1). Se compararon las tasas de administración domiciliaria en el periodo prepandemia frente al periodo peripandemia objetivándose un incremento de hasta el 30 % en la administración de azacitidina y del 3 % en la de hierro carboximaltosa (Fig. 2). En todos los pacientes se objetivó una mayor adherencia al tratamiento y con ello una mejora en la calidad de vida. En ninguna de las administraciones domiciliarias se documentaron reacciones de hipersensibilidad o fallecimiento. Tampoco se reportaron incidencias clínicamente relevantes.

Conclusiones: La aplicación de un nuevo modelo asistencial de manejo telemático en el paciente hematológico a partir de la declaración del estado de alarma por la pandemia COVID-19 ha supuesto una reducción en las visitas al hospital, del riesgo de contagio y una mayor adherencia al tratamiento con una mejora en la calidad de vida. Todo ello sin menoscabo en la eficacia y seguridad, pero con indudables ventajas en el ámbito de su confort físico y psíquico. La pandemia ha supuesto un precedente para implantar un nuevo modelo asistencial eficaz y efectivo tanto para los pacientes como para el sistema sanitario.

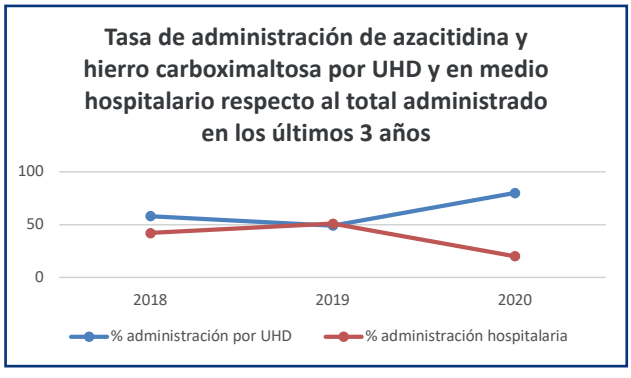


Figura 1.

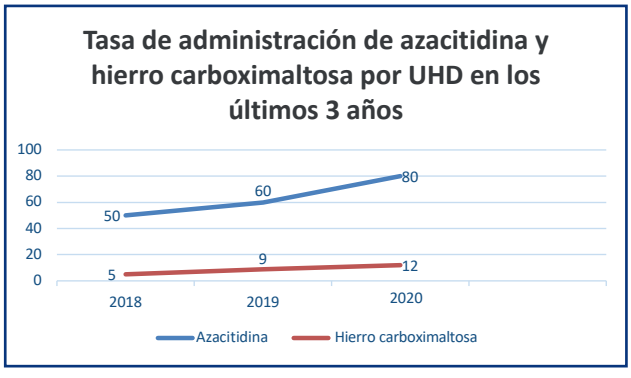


Figura 2.

PO-436 Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con infección por SARS-CoV-2: estudio descriptivo y factores predictores de trombosis

Silva de Tena P; Gómez de Antonio R; Martín Rojas RM; Péres Rus G; Díez-Martín JL; Pascual Izquierdo C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La infección por un nuevo virus conocido como Sars-Cov2, causante de una enfermedad con alta capacidad de transmisión llamada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ha provocado que la OMS haya declarado actualmente la situación epidemiológica de pandemia. Esta enfermedad es potencialmente causante de un cuadro de distrés respiratorio y puede producir alteraciones de la coagulación principalmente a nivel local pulmonar que predisponen a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). El objetivo de nuestro estudio ha sido definir las características clínico-analíticas de estos pacientes y determinar factores de riesgo o predictores relacionados con el evento trombótico.

Metodos: Se han revisado retrospectivamente 105 pacientes con COVID-19 ingresados en nuestro centro entre el 1 de marzo hasta el 15 de abril de 2020, de los cuales 47 de ellos presentaron un evento tromboembólico venoso diagnosticado al momento del ingreso o durante el transcurso de su estancia hospitalaria. En los 53 pacientes restantes estudiados no se documentó ningún caso de trombosis venosa. Se recogieron características demográficas, clínicas, antecedentes personales, factores de riesgo de ETEV, parámetros analíticos al ingreso, al momento de la trombosis y evolución clínica de cada uno de los pacientes. Se ha realizado un análisis descriptivo utilizándose medias y porcentajes así como un análisis comparativo con test de X^2, t de Student, U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon y t de Student para muestras apareadas.

Resultados: En la tabla I se exponen las características de los pacientes con ETEV. En un tercio de los pacientes el diagnóstico de trombosis venosa fue concomitante al de la infección por SARS-CoV-2 mientras que el resto se diagnosticó durante su estancia hospitalaria. En nuestra serie, casi un 60 % de los casos correspondieron a tromboembolismo pulmonar y el tratamiento

Tabla I. Características de los pacientes con diagnóstico de ETEV

Ámbito ETEV	Al ingreso 27,7 %, intrahospitalario 72,3 %
Anticoagulación previa	Sí 8,5 %, no 91,5 %
Antiagregación previa	Sí 19,1 %, no 80,9 %
Tromboprofilaxis previa al ETEV	Sí 76,6 %, no 23,4 %
Tipo de ETEV	TEP 57,5 %, TVP de MMII 27,7 %, TEP y TVP de MMII 12,8 %, trombosis de catéter 2,1 %
Tratamiento de ETEV	Enoxaparina 80,9 %, fondaparinux 2,1 %, heparina no fraccionada 12,8 %, fibrinolisis 4,3 %
Soporte ventilatorio máximo	Oxígeno convencional 46,8 %, GNAF 12,8 %, VMNI 10,6 %, VMI 29,8 %

Los datos se expresan en porcentajes. TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; MMII: miembros inferiores; GNAF: gafas nasales de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

más frecuente de ETEV fue enoxaparina a dosis terapéuticas. Más de la mitad de los pacientes requirieron ventilación mecánica o dispositivos de alto flujo de oxígeno y es destacable que más del 90 % de los pacientes con diagnóstico intrahospitalario de ETEV recibieron tromboprofilaxis adecuada previa al evento.

También se compararon parámetros analíticos en el momento del ingreso y en el momento del evento trombótico en los pacientes con desarrollo de ETEV intrahospitalaria. Entre los resultados obtenidos en los test de datos apareados llama la atención un aumento significativo del dímero D al diagnóstico de trombosis (p = 0,05) mientras que otros parámetros como la PCR y el fibrinógeno tienden a disminuir con respecto a la analítica de ingreso.

Por último, se ha demostrado mayor morbilidad en los pacientes que desarrollan eventos trombóticos relacionándose de forma estadísticamente significativa con un porcentaje mayor de ingresos en UCI, necesidad de oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica y un mayor número de días de ingreso. Además, estos pacientes presentan valores de dímero D más elevados así como saturaciones de oxígeno menores a su llegada a Urgencias. No se ha encontrado relación con los antecedentes personales estudiados (Tablas II y III).

Conclusiones: Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que desarrollan ETEV presentan mayor morbilidad sin demostrarse mayor porcentaje de *exitus*. Solamente el valor de dímero D en la analítica inicial parece que puede predecir el desarrollo de un evento trombótico posterior. Sería interesante reevaluar estrategias de tromboprofilaxis en función de este factor y es necesario realizar un estudio prospectivo para poder establecer adecuadamente marcadores predictores de ETEV.

Tabla II. Comparación de parámetros analíticos al ingreso y en el diagnóstico de trombosis en los casos de ETEV intrahospitalaria

	AS al ingreso	AS al momento de trombosis	Sig.
Dímero D	3613 ng/dL (96-32 967)	11 020 ng/dL (245-58 878)	0,05
Plaquetas	214x10^9/L (46-554)	247 x 10^9/L (11-554)	0,28
Linfocitos	859/µL (200-1800)	987/µL (100-2000)	0,92
INR	1,1 (0,3-1,62)	1,21 (0,98-2,82)	0,38
Fibrinógeno	716 mg/dL (440-949)	552 mg/dL (200-937)	0,00003
Creatinina	1,03 mg/dL (0,52-2,07)	0,91 mg/dL (0,25-2,89)	0,44
Ferritina	956 ng/mL (51-3158)	2252 ng/mL (70-33 053)	0,94
PCR	12,8 mg/dL (0,9-32,9)	9,3 (0,6-30,2)	0,015
IL-6	53,8 pg/dL (3,2-185,3)	165 pg/dL (1,5-1066)	0,12
Saturación O_2	86% (55-98)	86,2 % (50-99)	0,87

Los datos se expresan en medias y porcentajes. AS: analítica sanguínea; INR: International Normalized Ratio; PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleuquina 6; Sig.: significación estadística.

Tabla III. Comparación de parámetros clínico-analíticos entre pacientes con y sin desarrollo de ETEV durante el ingreso

	ETEV	No ETEV	Sig.
Edad	63 años (36-86)	61 años (28-95)	0,42
Sexo	V 63,8 %, M 36,2 %	V 62,1 %, M 37,9 %	0,85
Peso	84,85 (47-144)	81,21 (51-139)	0,64
IMC	29,87 (19-47,8)	29,16 (16,5-40)	0,99
Días con síntomas antes de acudir a Urgencias	8 (0-30)	9 (0-21)	0,27
Ingreso en UCI	36,2 %	19 %	0,047
HTA	40,4 %	39,7 %	0,94
DM	25,5 %	20,7 %	0,56
DL	38,3 %	32,8 %	0,55
Obesidad	44,7 %	31 %	0,16
Episodio previo de ETEV	2,1 %	1,7 %	0,88

Continúa en la página siguiente

Tabla III (Cont.). Comparación de parámetros clínico-analíticos entre pacientes con y sin desarrollo de ETEV durante el ingreso

Inmovilización previa	8,5 %	5,2 %	0,49
Cáncer activo	4,3 %	6,9 %	0,56
Hidroxicloroquina	97,9 %	98,3 %	0,37
Lopinavir/ritonavir	100 %	96,6 %	0,19
Corticoides	66 %	51,7 %	0,14
Anakinra	2,1 %	5,2 %	0,42
Tocilizumab	40,4 %	22,4 %	0,04
Necesidad de O_2 de alto flujo	53,2 %	25,9 %	0,004
Dímero D	3613 ng/dL (96-32 967)	2448 ng/dL (95-50354)	0,007
Plaquetas	214 x 10^9/L (46-554)	216 x10^9/L (21-519)	0,97
Linfocitos	859/µL (200-1800)	998/µL (200-3100)	0,47
INR	1,1 (0,3-1,62)	1,27 (0,95-5,57)	0,38
Fibrinógeno	716 mg/dL (440-949)	741 mg/dL (232-1000)	0,44
Creatinina	1,03 mg/dL (0,52-2,07)	0,92 mg/dL (0,49-1,48)	0,072
Ferritina	956 ng/mL (51-3158)	1357 ng/mL (50-4666)	0,28
PCR	12,8 mg/dL (0,9-32,9)	12,6 mg/dL (0,4-35,3)	0,85
IL-6	53,8 pg/dL (3,2-185,3)	96,8 (1,5-1424)	0,61
Saturación de O2	86 % (55-98)	92 % (76-99)	0,002
Días de ingreso	32 (5-119)	16 (2-71)	0,001
Exitus	19,1 %	19 %	0,98

Los datos se expresan en medias y porcentajes. IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL: dislipemia.

PO-437 Anemia, transfusión y COVID-19. A propósito de cuatro casos. ¿Transfusión liberal o restrictiva?

Simón González ML; Rodríguez de Cía JF; De Miguel Fernández S; De Asís Orta MJ; Sáez Sáez A; Tobar Izquierdo M
Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid

Introducción: Desde hace más de una década los estudios que valoran la transfusión de hematíes en los pacientes sépticos establecen que una transfusión liberal no mejora su supervivencia. Sin embargo, en algún estudio más reciente se demuestra mayor supervivencia con transfusión liberal en pacientes con cáncer y *shock* séptico, transfundiendo hematíes de alta caducidad y desleucotizados.

En COVID-19 es frecuente la anemia leve pero, los descensos importantes de Hemoglobina, se asocian a progresión de la enfermedad. En estos pacientes, con alteraciones no solo cuantitativas, también cualitativas de hemoglobina debemos plantear si la indicación de transfusión restrictiva es la más óptima.

Métodos: Se realiza transfusión con concentrados de hematíes con más de 27 días de caducidad y desleucotizados a los 4 pacientes con anemia moderada/severa ingresados en Unidad de Cuidados Críticos (UCC) por fallo respiratorio con ventilación mecánica asociado a COVID-19, con dintel de indicación de transfusión Hb < 9,5 g/dL. Se valora respuesta transfusional y evolución general de los pacientes, mortalidad o tiempo hasta el alta de UCC.

Resultados: De los 12 pacientes con COVID-19 en Cuidados Intensivos 4 presentaron anemia moderada severa, muy mala evolución de la enfermedad con descenso progresivo de PAFI. Se había controlado insuficiencia renal y no tenían tampoco fallo específico de otros órganos. En frotis de sangre periférica se observaron alteraciones displásicas que pudieran corresponder con la mala función de hemoglobina descrita en COVID-19 (Fig. 1). No se disponía de cooximetría para su comprobación. Se decidió realizar transfusión liberal con hematíes desleucotizados y de alta caducidad. La media de Hb por la que se inicia la transfusión es 8,5 g/dL.

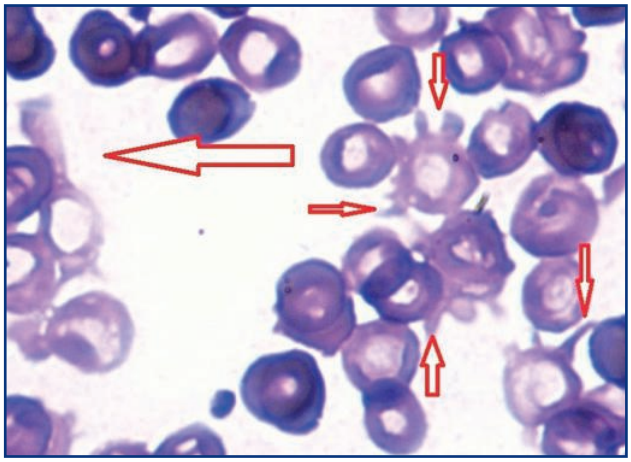


Figura 1.

Caso 1. Varón 76 años, se transfunden 7 concentrados de hematíes (CH) en 16 días con incrementos medios de Hb: 0,96 g/dL. El paciente fallece por fallo respiratorio.

Caso 2. Mujer 62 años, se transfunden 3 unidades en 1 semana y después Hb > 9,5 hasta el alta. Incremento medio de Hb: 1,35 g/dL. Sale de UCC 27 días después de transfusión inicial.

Caso 3. Mujer 63 años, se transfunden 4 CH en 18 días y luego Hb > 10 hasta el alta. Incremento medio de Hb: 1,1 g/dL. Sale de UCC 20 días después de transfusión inicial

Caso 4. Varón 68 años, se transfunden 5 CH en 12 días y después mantiene > 10,5 hasta el alta. Incremento medio de Hb: 1,2 g/dL. Sale de UCC 30 días después de transfusión inicial

No se observó ningún tipo de reacción adversa ni complicación que pudiera atribuirse a la transfusión.

Conclusiones:

1. Aunque la muestra aportada es muy pequeña, ante la buena evolución de los pacientes, los datos conocidos en el momento actual sobre la afectación de hemoglobina por SARS-CoV-2 y la alta mortalidad de COVID-19 en sus formas más severas, hay que valorar la hipótesis de una transfusión liberal en pacientes COVID-19 en unidades de críticos.
2. Es preciso realizar nuevos estudios sobre indicación de transfusión en pacientes críticos que aborden las características específicas de distintos patologías.

PO-438 Estudio comparativo entre dos cohortes de pacientes con COVID-19 del impacto de la FA para el riesgo de sangrado, ictus, enfermedad tromboembólica y mortalidad

Cerezo Manchado JJ[1]; Campoy Castaño D[2]; Cárdenas Gámez R[3]; Velásquez Escandón C[4]; Rodríguez Rojas C[5]; Ramos Arenas V[6]; Flores Aparco K[4]; López Abellán MD[4]; García de Guadiana Romualdo L[7]; Iturbe-Hernández T[6]; Gil Ortega I[4]; Martínez Francés A[4]; Romera Martínez M[2]; Olivera Sumire P[3]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. [2]Servició de Hematología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. [3]Unidad de Tratamiento Antitrombótico. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. [4]Servicio de Análisis Clínico. Hospital Clínico Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. [5]Servicio de Hematología. Fundació Sanitaria Hospital de Mollet. Barcelona. [6]Unidad de Tratamiento Antitrombótico. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. [7]Servicio de Hematología. Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona

Introducción: La pandemia por COVID-19 va reflejando de manera llamativa un mayor riesgo tromboembólico y de mortalidad en nuestros pacientes con FA (fibrilación auricular) debido a los factores de riesgo cardiovascular asociados. A pesar de ello hay pocos trabajos que comparen dos grupos de pacientes con FA y sin FA para valorar realmente el riesgo embolico y hemorrágico asociado a estos pacientes con COVID-19. Es necesario evaluar en nuestro medio el impacto de la FA en pacientes con COVID-19 comparándolo con los no FA.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional donde se incluyeron de manera consecutiva pacientes ingresados con COVID-19 durante los meses de marzo y abril del 2020.Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de último seguimiento. En los pacientes con FA la anticoagulación fue elegida a criterio clínico teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas. Las variables principales investigadas fueron los valores basales de ambos grupos, los ingresos en UCI, los sangrados, los eventos tromboembólicos, así como la mortalidad por todas las causas. El análisis estadístico se realizó con SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados: Se incluyeron un total de 302 pacientes. La media de edad fue de 75 años desviación estándar (DE) (12,7) siendo el 53 % (162) varones. Las características demográficas de ambos grupos se resumen en la tabla I. La mediana de seguimiento fue de 59 días DE (29). Comparando FA con No FA, los ingresos en UCI fueron 30 (14 %) y 14 (26 %) (p > 0,1), en cuanto a los sangrados fueron 24 (11 %) y 1 (1,6 %) (p = 0,022). Si repetimos el análisis solo con los pacientes que recibieron algún tipo de anticoagulación al ingreso observamos los mismos resultados, si además seleccionamos aquellos que llevaron dosis anticoagulante al ingreso solo encontramos 3 pacientes en no FA y ningún evento pero si 15 (11 %) eventos en el grupo de FA. Si estudiamos por el contrario aquellos pacientes con dosis anticoagulante reducida durante el ingreso, los pacientes con FA presentaron 11 (9 %) sangrados frente a 1 (1,6 %) en el grupo no FA (p = 0,07). No hay diferencias en cuanto al número de ictus, un evento en cada grupo. Si analizamos la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), observamos 0 eventos en el grupo de no FA y 5 (2 %) en FA. La mortalidad global fue mayor en el grupo de FA 45 (19 %) frente a 9 (13 %) pero si alcanzar significación estadística. Si solo tenemos en cuenta la muerte cardiovascular hubo 4 (1,7 %) eventos en el grupo de FA frente a 0 en el de no FA. La tabla II resume los eventos por grupo. Finalmente realizamos una regresión logística para el riesgo de sangrado donde tener FA aumentaba el riesgo de sangrado 14 veces OR =14 (IC 95 %1-117) p = 0,01 respecto a no FA a igualdad de género, ictus previo, hemorragia previa, anticoagulante al ingreso, CHADS2-VASc > 5, HAS-BLED > 3 (Tabla III).

Tabla I. Datos basales

Variable		FA				
		No n = 67 (27 %)		Sí n = 235 (77 %)		
		Recuento (n)	% de la fila	Recuento (n)	% de la fila	Valor p
Género	Mujer	23	16,4 %	117	83,6 %	0n025
	Hombre	44	27,2 %	118	72,8 %	
Ictus previo	No	63	24,1 %	198	75,9 %	0,039
	Sí	4	9,8 %	37	90,2 %	
Hemorragia previa	No	63	24,4 %	195	75,6 %	0,024
	Sí	4	9,1 %	40	90,9 %	
CHADS2-VASc > 5	No	65	24,6 %	199	75,4 %	0,07
	Sí	2	5,3 %	36	94,7 %	
HAS-BLED > 3	No	58	33,9 %	113	66,1 %	0,001
	Sí	9	6,9 %	122	93,1 %	
Tratamiento previo	Ninguno	65	69,9 %	28	30,1 %	0,001
	AVK	2	1,2 %	162	98,8 %	
	Dabigatran	0	0,0 %	3	100,0 %	
	Rivaroxaban	0	0,0 %	23	100,0 %	
	Apixaban	0	0,0 %	13	100,0 %	

Tabla II. FA sí/no *versus* eventos

Variable		FA				
		No n = 67 (27 %)		Sí n = 235 (77 %)		
		Recuento	% de la fila	Recuento	% de la fila	Valor p
Hemorragia	No	66	23,8 %	211	76,2 %	0,02
	Sí	1	4,0 %	24	96,0 %	
Ictus/ embolia sistémica	No	66	22,1 %	233	77,9 %	0,61
	Sí	1	33,3 %	2	66,7 %	
ETEV	No	67	22,6 %	230	77,4 %	-
	Sí	0	0,0 %	5	100,0 %	
Exitus	No	58	23,4 %	190	76,6 %	0,28
	Sí	9	16,7 %	45	83,3 %	
Muerte cardio-vascular	No	67	22,5 %	231	77,5 %	0,28
	Sí	0	0,0 %	4	100,0 %	

Tabla III. Regresión logística para riesgo de sangrado

Variable	Valor p	OR	IC 95 % para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Género	,867	,929	,394	2,195
Ictus previo	,181	4,585	,493	42,656
Hemorragia previa	,568	,704	,211	2,350
Anticoagulante al ingreso	,221	,578	,240	1,390
CHADS2-VASc > 5	,882	,878	,158	4,892
HAS-BLED > 3	,121	2,088	,824	5,291
FA no FA	,014	14,211	1,718	117,581

Prueba de Hosmer y Lemeshow 0,259.

Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 y FA parecen tener de manera significativa mayor riesgo de sangrado comparado con aquellos sin FA independientemente del tratamiento al ingreso. Además nuestro estudio reporta más eventos de ETV y de muerte en los pacientes con FA.

PO-439 Medidas de adaptación de una unidad de terapia anticoagulante mediante *tics* ante la pandemia por COVID-19

Morello González D; De Moya Romero JR; Sáez Pomares T; Gallego Cámara Á; Muñoz López Á; Ferrer Lores B; Pastor Galán I; Remigia Pellicer MJ; Amat Martínez P; Solano Vercet C; Martí Sáez E

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Introducción: El 30 de enero de 2020 la OMS declaró en China el brote de un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae,* el SARS-CoV-2, como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. La enfermedad por SARS-CoV-2 se denominó COVID-19. El 11 de marzo se declaró la pandemia por COVID-19. Las medidas de distanciamiento social demostraron ser la única medida eficaz para frenar la expansión del virus. El 14 de marzo se declaró el astado de alarma en nuestro país y se establecieron medidas a nivel comunitario y sanitario para minimizar el contacto entre personas.

En España hay más de un millón de pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK), fármacos que precisan control periódico por su estrecho margen terapéutico. El área de salud Clínico Malvarrosa atiende a 324.973 habitantes y cuenta con 5660 pacientes anticoagulados con AVK (el 75 % mayores de 60 años). Los controles se realizan en los centros de salud y la dosificación desde el Hospital, donde también se realizan inicios de anticoagulación, terapias puente y manejo de complicaciones.

Objetivos:

1. Realizar "análisis DAFO" de la Unidad de Terapia Anticoagulante del área de Salud Clínico-Malvarrosa ante la situación provocada por la pandemia por COVID-19.
2. Implantar medidas para evitar la exposición de los pacientes anticoagulados, fundamentalmente mediante implantación y promoción de tecnologías de la información y comunicación *(tics).*

Métodos: El análisis DAFO para establecer debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades se muestra en la figura 1.

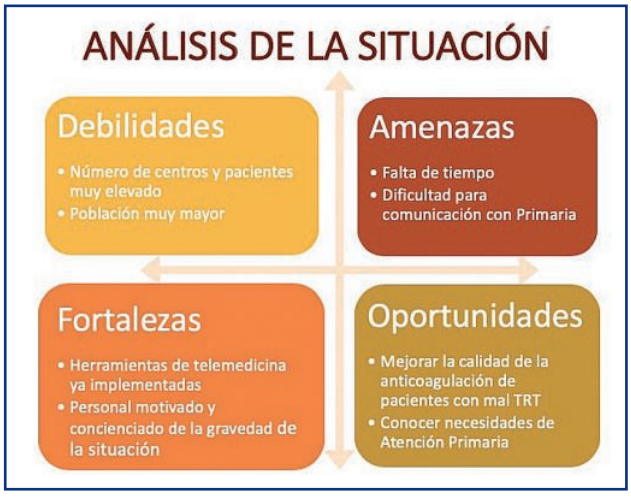


Figura 1. Análisis DAFO.

Se difundió un protocolo asistencial y pósteres para informar al personal de Enfermería y los pacientes de las medidas a implantar:

- Escalonar las visitas, para evitar exceso de pacientes en la sala de espera.
- Espaciar controles en pacientes bien controlados con patología de bajo riesgo.
- Evitar esperas a la hoja de dosificación. Se solicitó el e-mail al mayor número de pacientes para remitirles la pauta a través de esta vía.
- Diversificación de modalidades de control: control en los centros de salud, telecontrol y control en farmacias comunitarias.
- Repartir coagulómetros a las residencias de ancianos y a pacientes de alto riesgo que precisaran controles más frecuentes.
- Inicio anticoagulantes de acción directa (ACOD) a los pacientes con diagnóstico reciente de fibrilación auricular y a los que presentaran un TRT < 65 %.
- Consulta telemática a través de mail y teléfono.

Resultados: Entre el 15 de marzo y el 15 de junio se repartieron 25 coagulómetros a residencias de ancianos y pacientes de alto riesgo, se iniciaron 246 nuevos tratamientos con ACOD, todos ellos de manera telemática, se dieron 110 altas de pacientes para realizar controles en farmacias del área y se contestaron 628 consultas por e-mail. La figura 2 muestra el número de controles realizados entre enero y mayo, consiguiéndose una disminución de más de 1000 controles al mes.

Conclusiones: La implantación de herramientas de telemedicina y la diversificación de modalidades de control es una estrategia eficaz para evitar la excesiva exposición social de pacientes ante situaciones de pandemia como la actual por COVID-19.

PO-440 Incidencia y curso clínico de COVID-19 en pacientes con trombopenia inmune

Ramírez-López A; De la Cruz Benito B; Lázaro del Campo P; Trelles Martínez R; García Barcenilla S; González Zorrila E; Acuña Butta P; Monzón Manzano E; Cebanu T; Rivas Pollmar MI; Gutiérrez Alvariño M; Martín Salces M; Butta Coll N; Jiménez Yuste V; Álvarez Román M

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) ha sido el territorio más afectado por la pandemia de COVID-19 dentro del ámbito nacional. Tal ha sido el impacto que los principales hospitales de la región se han visto obligados a reorganizar su actividad asistencial para poder atender la enorme avalancha de pacientes infectados por SARS-CoV-2 manteniendo la atención de pacientes no COVID-19. Los pacientes hematológicos, y dentro de ellos los diagnosticados de trombopenia inmune (PTI), han sido uno de los colectivos más afectados por su gran dependencia de visitas hospitalarias. Además, muchos de estos pacientes se encuentran en una situación de inmunosupresión debido a los diferentes tratamientos utilizados para el control de la enfermedad, lo que les hace especialmente susceptibles a una infección por SARS-CoV-2 grave. En este sentido, se ha implantado un sistema de Telemedicina para preservar la relación médico-paciente y la continuidad de cuidados sanitarios.

Objetivo: El objetivo del estudio es determinar la incidencia y curso de la infección por SARS-CoV-2 y cómo la pandemia por COVID-19 ha influido en el seguimiento clínico de todos los pacientes diagnosticados de PTI en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Métodos: Se realizó una encuesta telefónica para recoger datos sobre cómo la situación de emergencia sanitaria había afectado el seguimiento clínico de los pacientes, además de un análisis

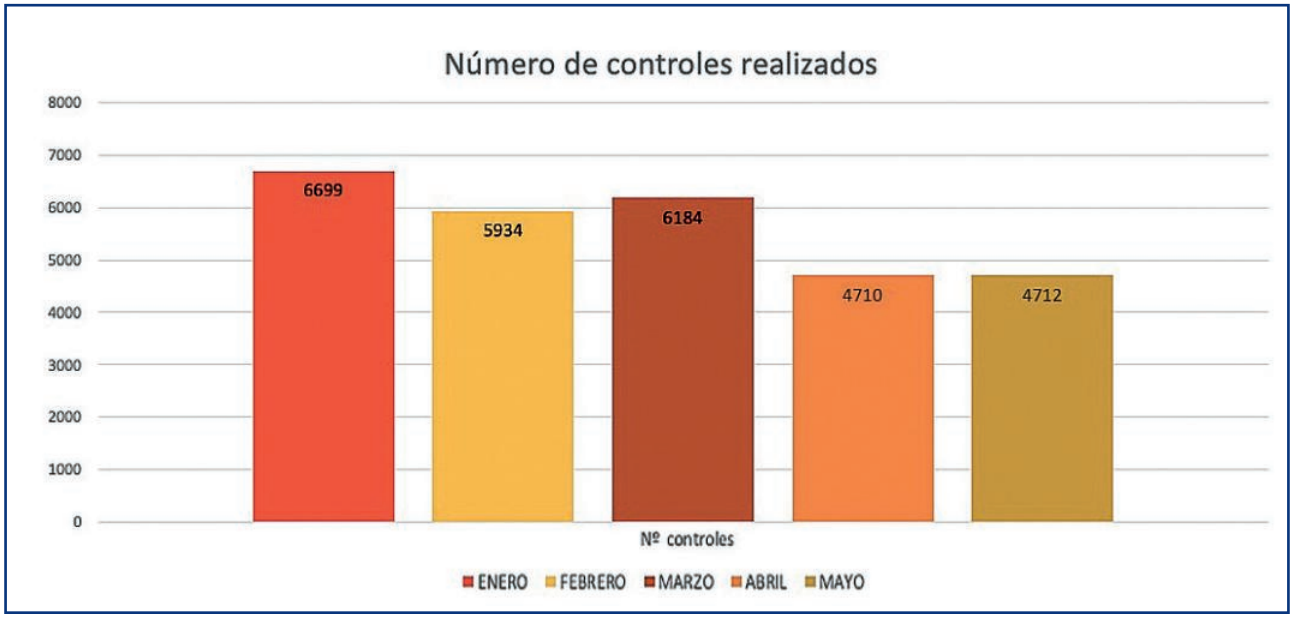


Figura 2. Controles realizados entre enero y mayo de 2020.

de datos clínicos en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Los datos se recogieron del 20 de abril al 28 de mayo de 2020.

Se incluyeron 143 pacientes (130 con PTI crónica, 8 con PTI persistente y 5 de nuevo diagnóstico) con una edad media de 59,38 años (20-92). De ellos, 47 recibían tratamiento activo (34 con agonistas de TPO, 4 corticoides, 2 inmunoglobulinas y 7 terapia combinada con corticoides e inmunoglobulinas). Además, 27 pacientes estaban esplenectomizados (22 sin recibir tratamiento en el momento del estudio y 5 con análogos de TPO). Por otra parte, 32 pacientes se encontraban con tratamiento antitrombótico y/o anticoagulante por otras causas distintas a la PTI.

Resultados: 24 pacientes presentaron síntomas sugestivos de COVID-19, y en 8 casos se confirmó la enfermedad por RT-PCR, lo que supuso una mayor incidencia acumulada que la de la población total de la CAM en el mismo periodo de tiempo (0,0559 % *vs.* 0,025 %). No obstante, no hubo diferencias en el curso clínico de la enfermedad entre los pacientes tratados con inmunosupresores o no, ni un curso clínico más agresivo comparado con la población general.

La adherencia al tratamiento previamente prescrito se mantuvo en 46 de 47 pacientes, mientras que el 49,2 % de las visitas al hospital se cancelaron o pospusieron.

Conclusiones: El tratamiento inmunosupresor activo de pacientes con PTI no aumentó la incidencia de enfermedad grave por COVID-19. La implantación de un sistema de telemedicina permitió mantener una alta adherencia al tratamiento. De cara a un cada vez más probable rebrote y nuevo confinamiento, estos sistemas se postulan como el nuevo método de seguimiento clínico.

Conflicto de intereses: Víctor Jiménez Yuste ha recibido financiación por asistir a simposios/congresos y/o honorarios por ponencias o como consultor de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, NovoNordisk, Sobi, Roche, Octapharma y Pfizer. María Teresa Álvarez Román ha recibido honorarios como consultora para Bayer, Takeda, Roche, Pfizer, CSL Behring, Novartis, Novonordisk y Amgen, y como ponente en múltiples reuniones.

El resto de autores no tienen conflicto de intereses.

PO-441 Test de generación de trombina en pacientes con COVID-19

Vidal Laso R[1]; Martínez Alfonzo I[2]; Martín Herrero S[1]; Pardo Gambarte L[1]; Velasco Rodríguez D[1]; Franganillo Suárez A[1]; García Raso A[1]; Jiménez Barral E[1]; Llamas Sillero P[1]

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 causa una respuesta inflamatoria sistémica no controlada que conduce a la activación de la cascada de coagulación, provocando un estado de hipercoagulabilidad. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con COVID-19 presentan anormalidades en las pruebas de coagulación básica. Sin embargo, estas pruebas nos aportan una información limitada sobre el estado hemostático real de estos pacientes. El test de generación de trombina (TGT) es una prueba capaz de identificar y cuantificar estados de hipercoagulabilidad, al analizar de forma global la producción de trombina tras la adición de factor tisular y fosfolípidos a una muestra de plasma. Por esta razón, decidimos analizar la coagulopatía causada por SARS-CoV-2 utilizando una prueba analítica global como el test de generación de trombina.

Materiales y métodos: Se realizó test de generación de trombina a 25 pacientes ingresados por neumonía grave/moderada por COVID-19 en el Hospital Fundación Jiménez Díaz. La mayoría de los pacientes recibieron HBPM a dosis profiláctica o intermedia según protocolo hospitalarios, la muestra se extrajo a las 12-24 horas tras la última dosis de heparina. Se incluyeron 25 controles sanos, sin enfermedades crónicas o inflamatorias. A todos los pacientes (n = 50) se les realizó un TGT en el analizador STG-Genesiia (Stago), y se analizaron los siguientes parámetros: tiempo de latencia (TL), pico máximo (PM), tiempo para alcanzar el pico máximo (Tmax), velocidad (Vel) y potencial endógeno de trombina (PET). Los resultados se expresaron en mediana y cuartiles; además se utilizó la U de Mann-Whitney para el análisis de los parámetros de TGT entre casos y controles. El estudio estadístico se realizó con el software SPSS versión 25.0 para Windows.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes con COVID-19 fue de 64,5 (53-79 años). El 80 % de los pacientes recibían tratamiento anticoagulante, el 55 % a dosis profilácticas y el resto a dosis intermedias/terapéuticas. La mediana de tiempo desde la última dosis fue de 16 horas previamente a la realización del test. En las pruebas convencionales destacó un fibrinógeno (mediana 709 mg/dL) y dímero D elevado (mediana 1770 ng/mL). En comparación con los controles, los pacientes con COVID-19 presentaron diferencias significativas en el TL (p = 0,000) y Tmax (p = 0,024), probablemente en relación al efecto de la heparina que recibían, ver tabla I. De forma global, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al PM y el PET.

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes con afección grave por COVID-19, no se ha demostrado mediante TGT un estado de hipercoagulabilidad si bien es cierto que el hecho de que la mayoría de pacientes recibiera tromboprofilaxis con HBPM probablemente influya en los resultados. Sería interesante poder repetir estos estudios en pacientes en la misma situación antes de iniciar tratamiento con heparina.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses en este estudio.

Tabla I. Comparación entre casos y controles

	Controles (n = 25)	COVID-19 (n = 25)	p
Tiempo de latencia (min)	2,32 (2,06-2,54)	3,32 (2,82-4,31)	0,000
Pico máximo (nM)	190 (159-217)	200 (149-267)	0,465
Tiempo para alcanzar pico máximo (min)	5,23 (4,49-6,13)	6,04 (5,50-7,17)	0,024
Índice de velocidad (nM/min)	84,5 (62,3-112,2)	90,7 (72,5-164,2)	0,201
Potencial endógeno de trombina (nM. min)	1135 (1045-1360)	1215 (866-1315)	0,912

PO-442 Capear la anticoagulación en tiempos de pandemia COVID-19: un reto de las unidades de tratamiento antitrombótico (UTA) de dos hospitales universitarios

Santos Rodríguez M[1]; Monteagud Penadés E[1]; Sánchez Quiñones B[1]; Fernández López Á[1]; Molina Pomares I[2]; Ríos Rodríguez S[1]; Ibarra Vega N[1]; Martínez Marín A[2]; Gonzálvez Fernández J[2]; Quintana Cerezal JV[3]; Puertas Fernández F[3]; De Diego Rus C[1]; Caro Moreno H[3]; Santamaría Ortiz MA[1,2]

[1]Hospital Universitario de Vinalopó. Elche, Alicante. [2]Hospital Universitario de Torrevieja. Torrevieja, Alicante. [3]Atencion Primaria Vinalopó. Elche, Alicante

Introducción: Las UTA son eje fundamental en la optimización del manejo del paciente anticoagulado Por ello, pusimos en marcha un procedimiento multidisciplinar de contingencia, implicando los Servicios de Hematología, Cardiología y Atención Primaria (AP) (médico, Enfermería y Farmacia) durante el estado de emergencia sanitaria declarado desde el pasado 14/03/2020 al 21/06/2020 para dar respuesta al reto de las UTA durante la pandemia.

Métodos: En el periodo del estado de alarma, en nuestros hospitales se estableció un plan de contingencia siguiendo las recomendaciones de las sociedades y de la Generalitat Valenciana, para ofrecer la mejor opción terapéutica al paciente anticoagulado y buscando disminuir el riesgo de infección del paciente y el personal sanitario.

El eje del plan se basaba en cuatro estrategias:

1. Alargar tiempos de control del INR en pacientes con antagonistas de vitamina K (AVK) que mantenían su objetivo terapéutico adecuadamente (TRT > 65 %) hasta 12 semanas si TRT 100 %.
2. Cambios de AVK a heparina de bajo peso molecular (HBPM) a pacientes con motivos de anticoagulación diferentes a fibrilación auricular (FA) cuyo objetivo terapéutico no se lograba sostenidamente para poder ampliar los tiempos de control.
3. Cambios de AVK a anticoagulantes de acción directa (ACOD) en pacientes con FA en todo caso en que se requiriese controles más seguidos del INR (altas hospitalarias, cirugías, valores extremos del INR y TRT < 65 %)
4. Inicios de tratamiento con ACOD en FA.

Resultados: En los pacientes con AVK con TRT mayor de 70 %, ampliamos controles entre 60 a 84 días, disminuyendo la asistencia desde un promedio de 350/día a 120/día (66 %). El 80 % de pacientes con indicaciones diferentes a FA en tratamiento con AVK y mal control se cambiaron a HBPM, mayoritariamente con enfermedad tromboembólica venosa. Al inicio contábamos con 7846 pacientes anticocoagulados, independientemente del diagnóstico motivo de anticoagulación, 4022 (51 %) recibían AVK de ellos 2292 (57 %) están diagnosticados de FA no valvular.

Se redujo en 2 meses un 37 % (836 pacientes) la población anticoagulada con AVK por FA no valvular cambiándose a ACOD (población actual: 1456), en la mayoría con TRT < 60 %, y solo 5 % por motivos diferentes al TRT. Los cambios se distribuyeron con más del 85 % con anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) y el resto anti-II (dabigatran),

En ningún caso se reportaron sangrados, ictus o retrombosis.

Actualmente, se ha hecho la reversión a AVK de pacientes que fueron cambiados a HBPM, a ACOD por otras causas y los que no se han podido financiar el fármaco.

Conclusiones: Ante la pandemia, nuestras UTA lograron disminuir a más de un tercio de paciente/control/día así como el cambio a ACOD en casi al 40 % de los pacientes con FANV y HBPM en casos necesarios. El papel de las UTA en la pandemia ha sido crucial y ha sido un reto para hematólogos, AP y cardiología, logrando que el trabajo en equipo y multidisciplinar disminuya el riesgo de contagio en pacientes y personal sanitario en tiempo record, manteniendo y optimizando en todo momento la mejor calidad asistencial, así como la seguridad del paciente.

PO-443 Hemofilia A adquirida (aún más) complicada con infección por SARS-CoV-2

Fernández Fernández MT; Lado Fernández Tamara; Hevilla Carmona A; Martínez Señarís Diana; Gómez del Castillo Solano MC; Fernández Docampo M; Gestal Gómez P; Iglesias Lema MT; González S; Vázquez P; López Fernández MF

Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) se produce por autoanticuerpos contra el factor VIII de la hemostasia. El objetivo del tratamiento es erradicar el autoanticuerpo y tratar y prevenir los episodios hemorrágicos. La infección por SARS-CoV-2 produce aumento de dímeros D y estado de hipercoagulabilidad con alta mortalidad

Métodos: Caso clínico de paciente con HA complicada con infección SARS-CoV-2y hematoma del iliopsoas tratado con inmunosupresión y concentrado de FVIII porcino.

Resultados: Paciente de 73 años ingresado en nuestro servicio por hematomas, equimosis, hematuria y anemia (Hb 8,5g/dL). El estudio de hemostasia objetivó TTPA alargado (cociente 2,12), FVIII:C 1,8 UI/dL, FVIII cromogénico 5 UI/dL e inhibidor anti-FVIII de 156 UB. Es diagnosticado de HA e inicia tratamiento con rFVIIa, prednisona y rituximab. A las 3 semanas, insuficiencia respiratoria, neumonía bilateral con importante respuesta inflamatoria: PCR SARS-CoV-2 positiva, dímeros D 18.431 ng/mL, ferritina 8658 ng/mL, IL-6 379 pg/mL y PCR 12 mg/dL. En ese momento se omite la cuarta dosis de rituximab y se instaura tratamiento con metilprednisolona, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, dosis profilácticas de HBPM y remdesivir en ensayo clínico. Cuatro días después comenzó con dolor en cadera derecha que le impide deambular objetivándose en TAC hematoma del iliopsoas. Debido al riesgo trombótico asociado a agentes baipás en esta situación clínica, se solicitó tratamiento con factor VIII recombinante porcino (susoctocog alfa, Obizur®). Se utilizaron dosis bajas con el fin de mantener en los tres primeros días niveles de FVIII 60-80 UI/dL con descenso posterior hasta resolución del hematoma. Mientras los niveles de FVIII fueron > 50 UI/dL se indicó HBPM.

Tras la resolución del cuadro infeccioso y del hematoma se inició micofenolato de mofetilo. En el momento del alta el nivel de FVIII era 25 UI/dL el inhibidor 16 UB (Figs. 1 y 2, tabla I).

Conclusiones: Los pacientes con HA e infección SARS-CoV-2 tienen un riesgo hemorrágico y trombótico aumentados que dificulta el tratamiento con agentes baipás como rFVIIa o FEIBA®. El FVIII porcino, con semivida prolongada que permite distanciar las infusiones y que además permite la monitorización de los niveles de FVIII, es una buena opción en el tratamiento y la prevención de los episodios hemorrágicos.

Tras la administración de tocilizumab, observamos una reducción del título de inhibidor, lo que sugiere podría ser una opción a tener en cuenta en la erradicación del autoanticuerpo. No están definidas las implicaciones de la profilaxis con heparina en pacientes con COVID-19 y HA.

Figura 1.

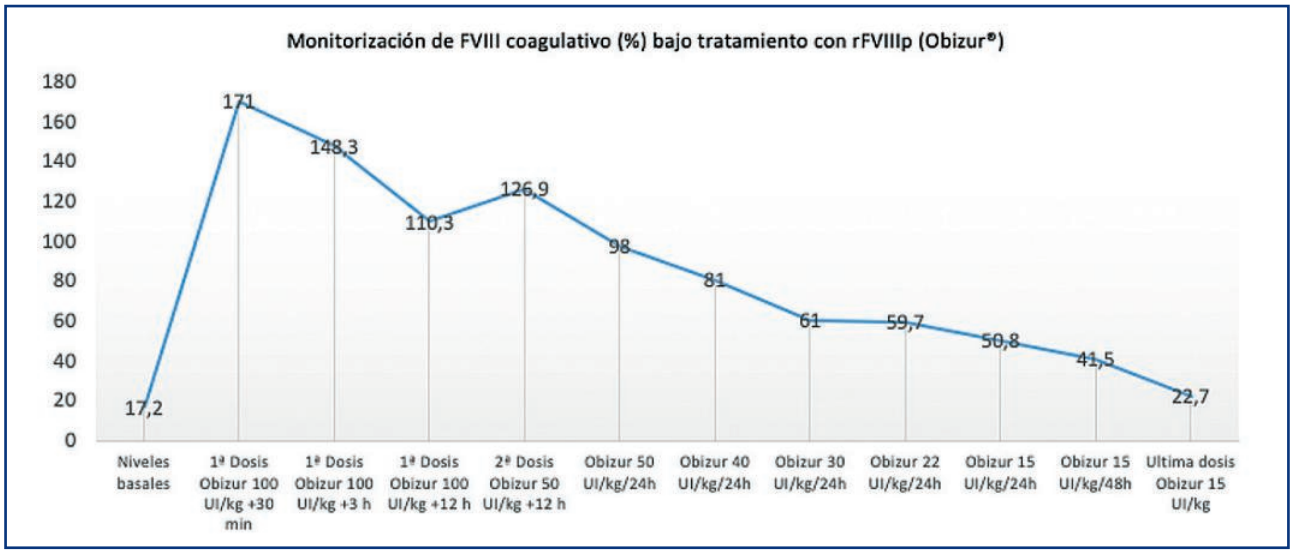


Figura 2.

Tabla I.

Fecha	Clínica	Fármaco	Factor VIII coagulativo (%)	Factor VIII cromogénico (%)	Dímero D (ng/mL)
12/03/20	Diátesis mucocutánea y hematuria	NovoSeven 90 mg/kg/3 h Prednisona 1 µg/kg/24 h Rituximab 375 µg/m2/semana	1,8	5	-
23-24/04/20	Neumonía COVID-19	Stop prednisona Enoxaparina 40 mg/24 h Tocilizumab	8,7	12	18 431
27-28/04/20	Mematoma psoas	Stop heparina NovoSeven 90 µg/kg/8 h	17,2	21	1822
1/05/10		rFIIIp 100 UI/kg (+30 min)	171	143	3386
1/05/10		rFIIIp 100 UI/kg (+3 h)	148,3	79	3218
1/05/10		rFIIIp 100 UI/kg (+12 h)	110,3	92	3570
2/05/10		Enonaparina 40 mg/24 h	126,9	105	3621
3/05/10		rFIIIp 50 UI/kg/24 h	98	72	4761
4/05/10		rFIIIp 40 UI/kg/24 h	81	59	4213
6/05/10		rFIIIp 30 UI/kg/24 h	61	50	5037

PO-444 La elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con fibrilación auricular y COVID-19 es un marcador de eventos hemorrágicos y de mortalidad

Iturbe-Hernández T[1]; Campoy Castaño D[2]; López Abellán MD[3]; Velázquez Escandón C[3]; Rodríguez Rojas C[5]; Ramos Arenas V[5]; Flores Aparco K[3]; Cárdenas Gámez R[4]; García de Guadiana Romualdo L[4]; Olivera Sumire P[6]; Cerezo Manchado JJ[2]

Servicios de [1]Hematología y [4]Análisis Clínico. Hospital Clínico Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. [3]Unidad de Tratamiento Antitrombótico. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. [5]Servicio de Hematología. Fundació Sanitaria Hospital de Mollet. Barcelona; [6]Servicio de Hematología. Hospital Universitari General de Catalunya. Barcelona

Introducción: La pandemia por COVID-19 refleja un daño hepático. Un estudio realizado en China (1) comunicó que en más del 21 % de los casos había una elevación de las enzimas hepáticas (EH), presentando solo un 2,1 % de ellos una hepatopatía previa. La EH es frecuente en los pacientes anticoagulados y se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular y complicaciones hemorrágicas (2,3). Es necesario evaluar el impacto de la EH en pacientes con fibrilación auricular (FA) y COVID-19.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional donde se incluyeron de manera consecutiva pacientes ingresados con COVID-19 durante los meses de marzo y abril del 2020. Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de último seguimiento. La anticoagulación fue elegida a criterio clínico. Las variables principales investigadas fueron el valor de las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) al ingreso, durante el primera semana (valor pico) y al alta hospitalaria. Los pacientes que alcanzaron en algún momento un nivel de transaminasemia 3 veces superior a la normal (> 120 UI) se les calificó como transaminasemia de alto riesgo (TAR). Se evaluaron el número de sangrados, eventos tromboembólicos, así como la mortalidad por todas las causas. El análisis estadístico se realizó con SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados: Se incluyeron un total de 235 pacientes. La media de edad fue de 79 años desviación estándar (DE) (7,9). Las características demográficas de los pacientes con TAR o sin ella se resumen la tabla I. La mediana de seguimiento fue de 59 días DE (29). En los pacientes con FA los valores de EH se elevaron de manera significativa al ingreso respecto al alta $p < 0,05$. No se encontró diferencias significativas en el valor de las EH entre aquellos que recibieron HBPM frente a ACOD. En los pacientes con FA hubo 30 ingresos en cuidados intensivos, estos tenían valores más altos de EH al ingreso y al alta, siendo significativo ALT al ingreso y ALT, AST y GGT al alta, $p < 0,05$. Además presentaron 24 (10 %) eventos hemorrágicos, los cuales tenían una cifra de AST superior en la primera semana de manera significativa (42-60 UI). En los pacientes fallecidos 45 (19,1 %) los valores de las EH fueron más altos al ingreso de manera significativa. Finalmente si analizamos los eventos en los pacientes TAR 48 (21 %) comparados contra los no TAR 187 (79 %) estos tenían más ingresos en UCI, eventos hemorrágicos, y muerte por todas las causas de manera significativa, $p < 0,05$ para todos los eventos (Tabla II).

Tabla I. Basales

		Transaminasas > 120 UI en algún momento				
		No 187 (79 %)		Sí 48 (21 %)		
		n	% de la fila	n	% de la fila	Valor p
Género	Mujer	86	73,5 %	31	26,5 %	0,02
	Hombre	101	85,6 %	17	14,4 %	
FA de *novo*	No	173	79,7 %	44	20,3 %	0,03
	Sí	14	77,8 %	4	22,2 %	
Hemorragia previa	No	152	77,9 %	43	22,1 %	0,17
	Sí	35	87,5 %	5	12,5 %	
Ictus previo	No	155	78,3 %	43	21,7 %	0,25
	Sí	32	86,5 %	5	13,5 %	
CHADS2-VASc	No	156	78,4 %	43	21,6 %	0,29
	Sí	31	86,1 %	5	13,9 %	
HAS-BLED	No	91	80,5 %	22	19,5 %	0,12
	Sí	96	78,7 %	26	21,3 %	
IAM previo	No	156	79,2 %	41	20,8 %	0,1
	Sí	27	79,4 %	7	20,6 %	
Tratamiento previo	Ninguno	19	67,9 %	9	32,1 %	0,42
	AVK	132	81,5 %	30	18,5 %	
	Dabigatran	3	100,0 %	0	0,0 %	
	Rivaroxaban	19	82,6 %	4	17,4 %	
	Apixaban	11	84,6 %	2	15,4 %	

Tabla II. Eventos *versus* TAR/no TAR

		Transaminasas > 120 UI en algún momento				
		No 187 (79 %)		Sí 48 (21 %)		
		n	% de la fila	n	% de la fila	Valor p
Hemorragia	No	173	82,5 %	38	18,5 %	< 0,01
	Sí	14	58,6 %	10	41,4 %	

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Eventos *versus* TAR/no TAR

		Transaminasas > 120 UI en algún momento				
Ictus/ embolia sistémica	No	186	79,7 %	47	20,3 %	0,29
	Sí	1	50,8 %	1	50,2 %	
ETEV	No	183	79,9 %	47	20,1 %	0,98
	Sí	4	80,5 %	1	10,5 %	
Ingreso en UCI	No	169	78,3 %	36	17,7 %	0,25
	Sí	18	78,5 %	12	40,5 %	
Exitus	No	169	86,4 %	21	11,6 %	< 0,01
	Sí	18	40,1 %	27	60,9 %	
Muerte cardio-vascular	No	186	80,5 %	45	19,5 %	0,06
	Sí	1	78,7 %	3	75,3 %	

Conclusión: En nuestra cohorte los pacientes con FA que sufrían eventos tenían un nivel de EH superior a los que no los sufrían de manera significativa. Además los pacientes calificados como TAR presentaron un aumento de severidad (ingreso en UCI), mortalidad, eventos trombóticos y hemorrágicos respecto a los no TAR (Tabla II). No se observó diferencias significativas en la elevación de las EH según el tratamiento antitrombótico, los pacientes tratados con ACOD no sufrieron un aumento relevante de las EH durante el seguimiento.

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.
2. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010;363:1341-50.
3. Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. Circulation. 2006;113(15):e698-e702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100

PO-445 Coagulopatía en la COVID-19: evaluación en el paciente crítico

Martín-Rojas R[1]; Chasco M[2]; Casanova S[3]; Delgado-Pinos V[1]; Pérez-Rus G[1]; Duque P[2]; Sancho M[3]; Díez-Martín JL[1]; Pascual C[1]

Servicios de [1]Hematología, [2]Anestesia y Reanimación, y [3]Medicina Intensiva. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan frecuentemente alteraciones en parámetros de coagulación que se asocian a peor pronóstico. La coagulopatía por COVID-19 ha sido y sigue siendo objeto de estudio desde la aparición de la enfermedad, sugiriéndose en un primer momento que pudiera tratarse de una coagulación intravascular diseminada (CID). No obstante, estudios recientes han sugerido que la causa de esta coagulopatía pudiera ser una lesión de las células endoteliales durante la fase inflamatoria de la enfermedad.

Objetivos: Analizar los parámetros de la coagulación en pacientes con neumonía por COVID-19, sugerir posibles mecanismos de esta coagulopatía e identificar potenciales marcadores pronósticos de la enfermedad.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional prospectivo en el laboratorio de Hemostasia de nuestro centro. Nuestra población de estudio la formaron 31 pacientes con neumonía COVID-19 ingresados en UCI y una muestra de igual tamaño de pacientes con neumonía COVID-19 ingresados en planta de hospitalización, que se seleccionó aleatoriamente a partir de muestras que llegaron a nuestro laboratorio durante el mes de abril de 2020.

Para cada paciente se realizó un estudio de coagulación, incluyendo estudio básico, cuantificación de factores, proteínas inhibidoras, estudio de la vía fibrinolítica, ADAMTS13 y factor von Willebrand (FvW). Los datos de laboratorio se compararon con datos clínicos y pronóstico. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 24.

Resultados: Se incluyeron 62 pacientes (69,4 % varones). Los tiempos de coagulación y factores se hallaron dentro del rango normal, aunque el factor VIII mostró una tendencia ascendente (194,5 ± 71,9), probablemente comportándose como reactante de fase aguda, y estuvo significativamente más elevado en los pacientes que fallecieron (p = 0,003). De igual modo, no se objetivó consumo de proteínas inhibidoras de la coagulación, y la cifra de plaquetas estaba dentro del rango de normalidad, aunque más bajas en pacientes con peor pronóstico (p = 0,006) (Tabla I).

El factor von Willebrand (FvW) se encontraba por encima de lo normal, y una menor actividad de ADAMTS13 (p = 0,008) y un incremento del FvW-Ag (p = 0,001) y FvW-actividad (p = 0,02) se relacionaron con un aumento de la mortalidad. De los parámetros de la vía fibrinolítica estudiados, los niveles de PAI estaban por encima del rango normal, sin existir diferencias en función del pronóstico de los pacientes. El resto de parámetros de la vía fibrinolítica no mostraron alteraciones.

Los pacientes de UCI tuvieron un peor pronóstico, con una mayor incidencia de mortalidad en (p = 0,003). Asimismo, presentaron reactantes de fase aguda (p < 0,01) y niveles de dímero-D más elevados (p = 0,003). La actividad de ADAMTS13 fue significativamente menor en este subgrupo (p < 0,001), al igual que el plasminógeno (p = 0,002) y PAI (p = 0,003). La incidencia de CID, definida según la escala ISTH, fue mayor en los pacientes en UCI (p = 0,039) (Tabla II).

Conclusiones: La neumonía por COVID-19 produce una coagulopatía que se asocia a un peor pronóstico. No obstante, los niveles de factores de coagulación, proteínas inhibidoras y alfa2-antiplasmina han estado preservados en nuestro estudio, y tampoco se ha observado un consumo de plaquetas y fibrinógeno, por lo que parece que la coagulopatía por COVID-19 no es una forma de CID. El incremento de FvW y una menor actividad de ADAMTS13 podrían indicar que el mecanismo de esta coagulopatía reside en el endotelio vascular, como se ha sugerido recientemente en la literatura.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla I. Características clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con neumonía COVID-19

Variables	Valores normales	Resultados (n = 62)	Exitus (n = 11)	No exitus (n = 51)	p-valor
Variables clínicas y demográficas					
Edad (años)	-	61,79 ± 15,2	64,7±14,9	61,2 ± 15,4	0,48
Sexo (varón/mujer)	-	43/19	8/3	35/16	0,78
Comorbilidades (sí/no)	-	49/13	10/1	39/12	0,28
CID (sí/no)	-	4/58	2/9	2/49	0,08
Laboratorio de rutina					
Hemoglobina (g/dL)	12-16	11,6 ± 2,8	10,1 ± 1,1	11,9 ± 0,4	0,05
Plaquetas (x103/mL)	140-400	280,6 ± 144,5	174,8 ± 391,8	303,4 ± 193,5	0,006*
Leucocitos (x103/mL)	4-10	7,4 (5,4-10,3)	11,7 (4,9-15,8)	7,3 (5,4-9,3)	0,17
Neutrófilos (x103/mL)	1,8-7,5	5, 4 (3,6-8,1)	10,4 (4,7-14,1)	5,3 (3,5-7,5)	0,06
Linfocitos (x103/mL)	1,3-3,5	1,1 ± 0,7	681,8 ± 186,3	1143,1 ± 91,1	0,03*
Proteína C reactiva (mg/dL)	0-0,5	3,4 (0,6-8,6)	4,2 (0,7-9)	3 (0,5-8,2)	0,64
Procalcitonina (mg/L)	0-0,5	0,07 (0,04-0,12)	0,09 (0,05-0,36)	0,06 (0,03-0,1)	0,08
Ferritina (mg/L)	5-204	753 (382-1309)	1178 (792-1634)	602 (329,5-1180,2)	0,03*
Interleucina 6 (pg/mL)	0-4,3	30 (10-86,6)	129,5 (86,5-236,5)	17,8 (7,7-51,2)	0,001*
Parámetros de coagulación					
TP (s)	10,5-13,5	12,8 (12,1-13,7)	12,6 (11,3-15,2)	12,9 (12,1-13,7)	0,69
INR	0,8-1,2	1,15 (1,09-1,23)	1,14 (1,03-1,27)	1,15 (1,09-1,23)	0,76
APTT(s)	27-38	29,7 (27,-33,1)	30,3 (25,7-44)	29,7 (27,3-32,8)	0,87
Fibrinógeno (mg/dL)	200-400	565,7 ± 181,6	539,5 ± 72,3	571,4 ± 23,7	0,60
Dímero D (ng/ml)	0-250	549,5 (289-1071,2)	801 (407-1773)	497 (248-958)	0,24
Proteína S libre (%)	70-140	60,6 ± 17,4	64,1 ± 7,5	59,9 ± 2,2	0,48
Proteína C (%)	70-140	131,4± 40,1	129,5 ± 18,9	131,8 ± 5,01	0,87
Antitrombina (%)	70-140	101,8 ± 23,13	102,7 ± 11,9	101,7 ± 2,7	0,90
Factor II (%)	60-140	99,7 (87,2-108)	79,6 (64,7-94,6)	102,3 (89,9-108)	0,02*
Factor V (%)	60-140	120,8 ± 37,3	112,2 ± 8,7	122,7 ± 5,4	0,40
Factor VII (%)	60-140	81,3 ± 27,6	84,4 ± 11,1	80,6 ± 3,6	0,68
Factor VIII (%)	50-200	194,5 ± 71,9	251,3 ± 24,7	182,3 ± 8,9	0,003*
Factor IX (%)	60-140	148,1 ± 42,3	155,3 ± 18,03	146,6 ± 5,3	0,53
Factor X (%)	60-140	105,8 (87,5-124,6)	88,7 (81,3-129,7)	105,8 (88,7-124)	0,43
Factor XI (%)	60-140	122,7± 33,01	108,1 ± 15,7	125,9 ± 3,8	0,10
Factor XII (%)	60-140	111,2 ± 37,8	98,03 ± 14,1	114,1 ± 4,9	0,20
ADAMTS13 (%)	50-160	56,5 (44-80,8)	44 (36-56)	65 (47-88)	0,008*
FvW Ag (%)	62-175	216 (196-439)	511,1 (398-622,5)	211 (195,3-234)	0,001*
FvW actividad (%)	58-163	174,1 (153,5-174,1)	174,1 (174,1-178,2)	171(145,2-174,1)	0,028*
PAI (ng/ml)	4-40	52,6 (37,2-85,7)	35,1 (31,1-101,3)	55,7 (38,6, 84,6)	0,23
Alfa2 antiplasmina (%)	80-120	119,4 ± 12,7	117 ± 15,1	119,8 ± 12,2	0,53
Plasminógeno (%)	75-135	101 ± 21,6	89,1 ± 24,4	103,5 ± 20,4	0,055

Tabla II. Parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes críticos y no críticos

Parámetros	UCI (n = 31)	No UCI (n = 31)	p-valor
Variables clínicas			
Edad (años)	59,5 ± 12,7	64,1 ± 17,3	0,237
Sexo (varón/mujer)	24/7	19/12	0,168
Comorbilidades (sí/no)	25/6	24/7	0,755
CID (sí/no)	4/27	0/31	0,039*
Exitus (sí/no)	10/21	1/30	0,003*
Trombosis (sí/no)	1/30	1/30	1
Laboratorio de rutina			
Hemoglobina (g/dL)	9,8 ± 2,5	13,4 ± 1,8	< 0,001*
Plaqueta (x10^3/mL)	249,8 ± 164,8	311,4 ± 115,5	0,093
Linfocitos (x10^3/mL)	0,9 ± 0,7	1,2 ± 0,6	0,066
PCR (mg/dL)	5,9 (1,1-11,1)	2 (0,4-5,1)	0,046*
Procalcitonina (mg/L)	0,09 (0,05-0,31)	0,05 (0,03-0,08)	0,002*
IL-6 (pg/mL)	56 (16,8-145)	14,4 (6,6-50,8)	0,009*
Parámetros de coagulación			
TP (s)	12,9 (11,9-14)	12,7 (12,1-13,5)	0,714
APTT(s)	30,8 (27,2-34,5)	29,1 (27,3-32,8)	0,554
Fibrinógeno (mg/dL)	586,4 ± 198,2	545 ± 163,9	0,374
D-dímero (ng/ml)	801 (420-1541)	407 (213-580)	0,003*
Proteína S libre (%)	62,7 ± 21,3	58,6 ± 12,7	0,357
Proteína C (%)	126,9 ± 46,4	135,8 ± 33,1	0,392
Antitrombina (%)	98,9 ± 27,8	104,7 ± 17,9	0,331
Factor II (%)	99,7 (77,7-108)	102,3 (89,9-110,9)	0,472
Factor V (%)	131,9 ± 43,9	109,7 ± 25,3	0,017*
Factor VII (%)	79 ± 30	83,6 ± 25,3	0,521
Factor VIII (%)	234,4 ± 71,3	154,7 ± 46,6	< 0,001*
Factor IX (%)	154,2 ± 44,2	142,1 ± 40,2	0,264
Factor X (%)	92,9 (76,3-113,9)	115,4 (97,3-128)	0,006*
Factor XI (%)	118,6 ± 37,2	126,8 ± 28,3	0,333
Factor XII (%)	100,3 ± 32,9	122,2 ± 39,7	0,021*
ADAMTS13 (%)	45 (39-58)	80 (56-93)	< 0,001*
FvW Ag (%)	222,9 (191,9-489,3)	212,4 (198,1-237,9)	0,404
FvW actividad (%)	174,1 (173-174,1)	166 (127-187)	0,110
PAI (ng/ml)	38,4 (31,9-64,2)	67,9 (43,4-103)	0,003*
Plasminógeno (%)	92,2 ± 19,9	109 ± 20,2	0,002*
Alfa2 antiplasmina (%)	120,1 ± 13,8	118,7 ± 11,8	0,675

PO-446 Valoración del estado hemostático mediante test viscoelásticos (ROTEM®) de pacientes ingresados con neumomía por COVID-19

Vidal Laso R[1]; Martínez Alfonzo I[2]; Martín Herrero S[1]; Velasco Rodríguez D[1]; Franganillo Suárez A[1]; Pardo Gambarte L[1]; Askari E[1]; García Raso A[1]; Jiménez Barral E[1]; Llamas Sillero P[1]

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La actual pandemia provocada por el coronavirus COVID-19, en estadios moderados /graves se asocia a una repuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación provocando un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de fenómenos trombóticos. Los tiempos básicos de coagulación, suelen ser normales mientras que el dímero D, marcador de generación de trombina y de fibrinolisis, suele estar aumentado y constituye un índice pronóstico relevante de mortalidad. A pesar de que hay consenso en que estos pacientes deben recibir tromboprofilaxis durante el ingreso hospitalario, se desconoce la estrategia de profilaxis más adecuada. El objetivo de nuestro estudio es analizar mediante tromboelastometría (ROTEM® werfen) el perfil hemostático de estos pacientes con la finalidad de obtener una información más completa que pueda ayudarnos a tomar decisiones terapéuticas.

Material y métodos: Se realizaron test de tromboelastometría (ROTEM® werfen) a 13 pacientes ingresados por neumonia grave/moderada por COVID-19 en los primeros días de ingreso hospitalario. Todos los pacientes recibían profilaxis con HBPM a dosis profilácticas, intermedias o terapéutica según protocolo hospitalario.

Para el análisis se obtuvo una muestra de sangre total citratada, extraída entre 12-24 h tras la última dosis de heparina. En todos los pacientes se analizaron EXTEM, INTEM, FIBTEM y APTEM. Se considera estado de hipercoagulabilidad mediante la técnica de tromboelastometría (ROTEM®): EXTEM CT (tiempo de coagulación) < 40 s; EXTEM CFT (tiempo de formación del coágulo) < 50 s; EXTEM MCF (firmeza máxima del coágulo) > 68 mm; FIBTEM MCF > 24 mm; LI60 (lisis máxima) = 3 %.

Resultados: Diez (77 %) pacientes presentaron valores de MCF FIBTEM por encima del límite superior del rango normal (> 21 mm); 3 (23 %) pacientes presentaron valores de MCF EXTEM superiores al límite superior del rango normal (> 72 mm); 5 (38 %) pacientes presentaron una lisis máxima = 3 %. La mayoría de pacientes presentaron valores normales de CT y CFT pero confirmaron una firmeza del coágulo aumentada con valores medios de MCF EXTEM y MCF FIBTEM más altos que el límite superior del rango normal (Tabla I y Fig. 1).

Tabla I. Características de los pacientes con COVID-19

Variable	Total de pacientes (n = 13)
Sexo	
Hombre, n (%)	5 (38,5)
Mujer, n (%)	8 (61,5)
Edad (años), mediana	62
IMC (kg/m²), mediana	29,7
Comorbilidades	
HTA, n (%)	8 (61,5)
Dislipemia, n (%)	3 (23,1)
Diabetes, n (%)	2 (15,4)
Días de síntomas, mediana	15
Hemoglobina (g/dL), mediana	13,5
Plaquetas (x10³/µL), mediana	248
Linfocitos (x10³/µL), mediana	700
TP (seg), mediana	12,6
TTPa (seg), mediana	28,8
Fibrinógeno (mg/dl), mediana	646
Dimero D (ng/ml), mediana	1511
Ferritina (ng/ml), mediana	650
Proteína C reactiva (mg/dl), mediana	5,9
Tratamiento antitrombótico, N (%)	
Dosis profiláctica	2 (15,4)
Dosis intermedia	6 (46,2)
Dosis terapéutica	4 (30,8)
Horas desde la última dosis de heparina, media	23

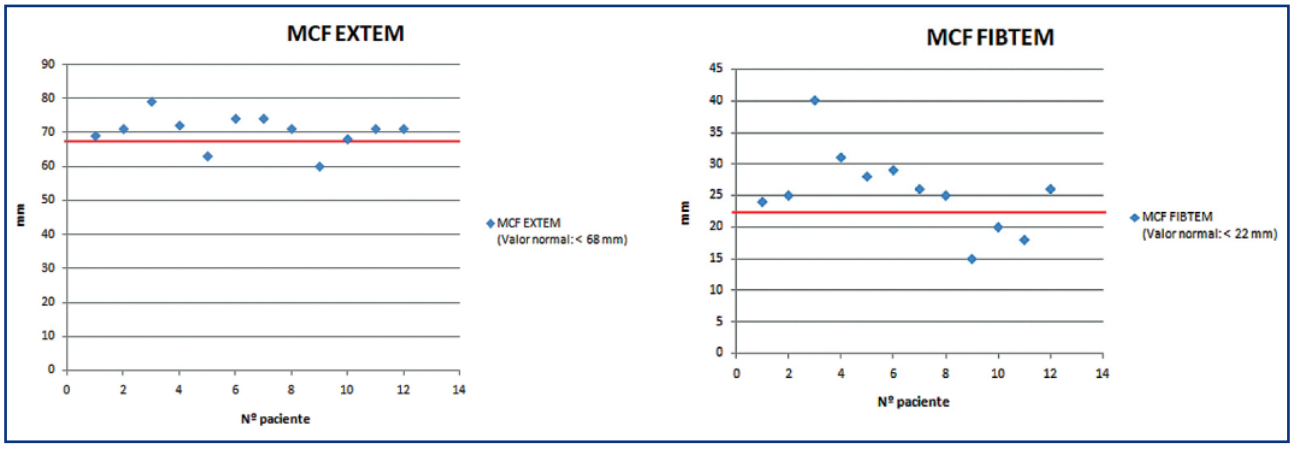


Figura 1. Parámetros de firmeza máxima del coagulo en FIBTEM y EXTEM.

Conclusiones: En la mayoría de los pacientes se detecta un estado de hipercoagulabilidad, posiblemente debido la contribución del fibrinógeno que aporta mayor fortaleza del coagulo, a pesar de estar recibiendo tromboprofilaxis. Aunque estos resultados habría que confirmarlos en un mayor grupo de pacientes, la tromboelastometría podría resultarnos de utilidad a la hora de decidir implementar la terapia antitrombótica ya que adicionalmente nos aporta información sobre posible riesgo hemorrágico.

Conflictos de intereses: Este estudio no tiene conflictos de intereses.

PO-447 Dímero D como factor pronóstico y de riesgo trombótico en pacientes COVID-19

Pimentel Feliciano A; Amarilla Lanzas I; Gemperle Ortiz N; Rivas Esteban I; Ortiz López A; Angós Vázquez S; Dobón Rebollo M; Palomera Bernal L; Gavín Sebastián O

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: En diciembre de 2019 se describen los primeros casos de Neumonía por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, en la ciudad de Wuhan, China. Desde entonces varios estudios relacionan la elevación del dímero D con un peor impacto en su morbimortalidad y un mayor riesgo trombótico. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de valores de D-dímero 3 000 µg/l en los pacientes ingresados por SARs-CoV-2 y compararlos en términos de mortalidad, ingreso en UCI y la aparición de complicaciones tromboembólicas con los que presentaron cifras inferiores.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicentrico en el que se incluyeron pacientes infectados por SARs-CoV-2 que ingresaron en nuestro centro desde marzo a mayo de 2020. Se han utilizado datos extraídos de la historia clínica y para el estudio estadístico el programa IBM-SPSS Statistics 26.

Resultados: Se incluyeron un total de 437 pacientes con una edad media de 69,55 años (21-100), de los cuales el 55,4 % eran varones. El 75,5 % presentaba patologías cardiovasculares y/o pulmonares previas, siendo la HTA la más frecuente (53,8 %). Únicamente 21 pacientes (4,8 %) eran inmunodeprimidos, la mayoría de ellos por enfermedades reumatológicas (42,9 %). La estancia media hospitalaria fue de 8,7 días. El reingreso se produjo en el 3,9 % de los casos. La tasa de mortalidad global fue del 30,9 %. Todos los pacientes ingresados recibieron profilaxis antitrombótica ajustada a peso.

El dímero D se realizó a 265 pacientes, lo que supuso el 60,8 % del total de la muestra. Se identificaron 51 pacientes con cifras ≥ 3 000 µg/l (19,2 %) y la media de estas determinaciones fue de 16316 mg/l (3365-152172 mg/l). De ellos, 16 pacientes requirieron ingreso en UCI (31,3 %), con una OR ajustada de 8,6 (IC95 %: 3,7-20,0; p = 0,017) y 6 fallecieron a causa de la infección (50,9 %), con una OR ajustada de 4,9 (IC95 %: 2,5-9,6; p = 0,42). Solamente 2 enfermos necesitaron reingresar tras el alta (3,9 %). Se reportaron un total de 7 eventos tromboembólicos (13,7 %), 4 TEP segmentarios, 1 TEP subsegmentario, 1 TEP bilateral y 1 TVP proximal, con una OR de 3,4 (IC95 %: 1,11-10,1; p = 0,04). En estos pacientes la media de dímero D fue de 23845 mg/l (4241-73614 mg/l). Se observaron 4 complicaciones hemorrágicas (7,8 %), 3 de ellas iatrogénicas relacionadas con la anticoagulación (Tabla I).

Analizando el subgrupo de pacientes con cifras de D-dímero < 3.000 µg/l (214), 11 de ellos necesitaron ingreso en UCI (5,1 %) y 35 fallecieron a causa de la infección (16,4 %). El reingreso se produjo en 10 enfermos (4,7 %). Se identificaron 7 eventos

Tabla I. Resumen de complicaciones tromboembólicas en pacientes COVID-19, en negrita pacientes con dímero D, ≥ 3000 µg/L y en cursiva aquellos con dímero D < 3000 µg/L

Paciente	Sexo	Edad (años)	D-dímero (mg/l)	Complicaciones trombóticas	Complicaciones hemorrágicas	UCI	*Exitus*
1	V	74	73614	TEP bilateral	Sí	No	No
2	M	94	55401	TVP proximal	No	No	Sí
3	M	71	18392	TEP subsegmentario	No	No	No
4	M	77	6606	TEP segmentario	Sí	Sí	Sí
5	V	63	4430	TEP segmentario	No	No	No
6	V	67	4326	TEP segmentario	No	No	No
7	V	67	4241	TEP segmentario	Sí	No	No
8	V	70	2725	TEP subsegmentario	No	No	No
9	V	77	2352	TEP segmentario	No	No	Sí
10	V	77	1229	TEP segmentario	No	No	No
11	M	43	1203	TEP segmentario	No	No	No
12	V	87	1090	AIT	No	No	No
13	M	62	1094	TVP distal	No	No	No
14	V	60	810	TEP subsegmentario	No	No	No

trombóticos (3,3 %), 2 TEP subsegmentario, 2 TEP segmentario, 1 TVP distal y 1 AIT. No se reportó ninguna complicación hemorrágica en estos pacientes (Tabla I).

Conclusión: Estos resultados sugieren que el dímero D podría ser un importante factor predictor de mala evolución clínica y de mayor riesgo trombótico en pacientes COVID-19. No obstante son necesarios más estudios que confirmen los resultados encontrados, así como el papel de la profilaxis de alto riesgo trombótico con HBPM en paciente COVID-19.

Conflicto de intereses: Este trabajo está ausente de conflicto de intereses.

PO-448 Incidencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes críticos con COVID-19

Hernández Mata CF[1]; Fernández Mosteirín N[1]; Sancho Val I[2]; Esteban Molina A[2]; Peiro Chamarro M[2]; Moreno Carbonell M[1]; Civeira Marín M[1]; González Gómez E[1]; Gómez Martínez A[1]; Martín-Consuegra Ramos S[1]; Pinzón Mariño SF[1]; García Ortego, A[1]; Rodríguez Lefler C[1]; López Peña A[1]; Calvo Villas JM

Servicios de [1]Hematología y Hemoterapia, y [2]Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Una primera publicación de Tang y cols. de en marzo 2020 reportó una mayor incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). No se han reportado otras series que confirmen esta alta incidencia de CID, ni datos en población española.

Metodología y objetivos: Investigar la incidencia de CID (definida como una puntuación = 5 en escala de riesgo de la ISTH) en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, que requirieron ingreso en la UCI.

Investigar la relación entre la presencia de CID y la puntuación en escala APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y la mortalidad.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que incluye pacientes mayores de 18 años con infección por COVID-19 grave ingresados en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet desde el 13/03/20 hasta el 31/05/20. Todos los parámetros clínicos y de laboratorio, así como la conducta clínica, se solicitaron, analizaron y realizaron según la práctica clínica habitual.

Resultados: Se registraron 69 pacientes con COVID-19 grave con ingreso en UCI, 63,8 % hombres, mediana de edad de 66 años (39-79), mortalidad del 37,7 %. Se documentaron 10 casos (14,5 %) de CID establecido, 27 % en los fallecidos y 7 % de los sobrevivientes; la mortalidad en pacientes con CID fue del 70 % (7/10) VS 47,5 % (19/59) en quienes no cumplían criterios (Fig. 1). Valores elevados de lactato y puntaje alto en la escala SOFA al ingreso en UCI se asoció al desarrollo de CID, no así el puntaje en la escala APACHE-II (Tabla I). No hubo diferencia en las complicaciones trombóticas o hemorrágicas entre pacientes con y sin CID.

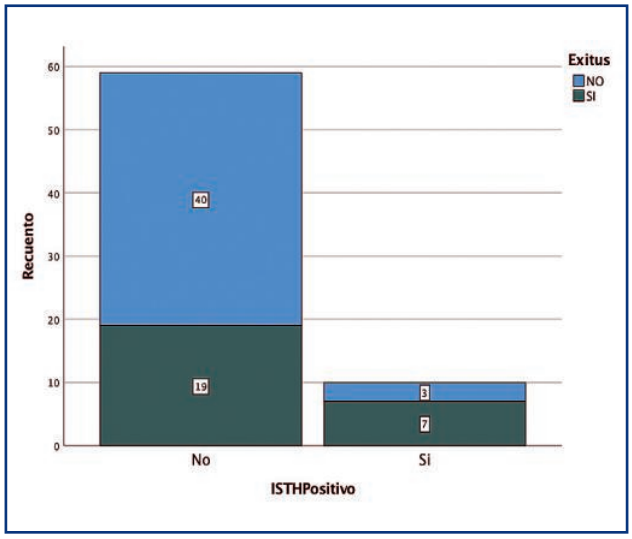


Figura 1.

Tabla I.

		Total n 69	Sobrevivientes n 43	Fallecidos n 26	ISTH ≤ 4 n 59	ISTH ≥ 5 n 10
APACHE (N) [RIC]		15,5 (68) [10-21,8]	14 (42)	17,5 (26)	14,5 (58)	16,5 (10)
SOFA** (N) [RIC]		3,5 (68) [3-5]	3 (42)	4 (26)	3 (58)**	4,5 (10)**
Escala ISTH**	Puntaje ≥ 5 Ingreso en UCI	1	1	0		
	Puntaje ≥ 5** En evolución	10	3 **	7 **		

**Estadísticamente significativo.
- Para puntaje SOFA p = 0,042 para mortalidad.
- Para puntaje SOFA p = 0,022 para ISTH ≥ 5 a los largo de la estancia en UCI.
- Para ISTH ≥ 5 a los largo de la estancia en UCI y mortalidad p.

Conclusiones: Se trata, a nuestro saber, de la primera serie de casos de infección aguda grave por COVID-19 ingresados en UCI y su relación con la CID en población española. La mortalidad en nuestra serie, así como la ausencia de significación de factores de riesgo como edad y VMI, es similar a lo reportado por el metaanálisis de Armstrong et al, cercano al 40 %

En la publicación de Tang y cols., se reportó una incidencia de CID en 71,4 % de los fallecidos y 0,6 % de los supervivientes, mientras que Klok y cols., no reportaron casos de CID, a pesar del alargamiento de TP en 38 % de los pacientes; nuestros quedan en el medio de ambas publicaciones. Al día de la redacción, no conocemos otras series que aplicaran la escala de CID ISTH y se informe su incidencia, lo que dificulta la comparación de datos y poblaciones.

Dado que la CID aparenta ser un marcador de mal pronóstico, es importante identificar marcadores que ayuden a predecir su aparición, en nuestro caso el puntaje alto en escala SOFA e hiperlactatemia se asociaron al desarrollo de CID; dato que será necesario confirmar con otras series.

La incidencia e impacto real del CID en pacientes con COVID es aún incierta, nuestro estudio aporta los primeros datos a nuestro conocimiento, en población española

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereres.

Biliografía

1. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies Anaesthesia. 2020. [published online ahead of print, 2020 Jun 30].
2. Barrasa H, Rello J, Tejada S, et al. SARS-Cov-2 in Spanish Intensive Care: Early Experience with 15- day Survival In Vitoria. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 2020. Epub 9 April.
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
4. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID- 19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J 2020;55.
5. Gando S, et al, Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation (JAAM DIC) study group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. Crit Care Med 2006;34:625-31.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28;382(18):1708-20.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. [published online ahead of print, 2020 Apr 10].
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-29.
9. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):786-7.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-9
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7.
12. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86:1327-30.
13. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Am J Hematol. 2020.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

PO-449 ¿Podría la anticoagulación previa mejorar el pronóstico de la infección por COVID-19?

Méndez Navarro GA; Pérez-Montes R; González-Mesones B; Sánchez-Escamilla M; Mora JM; Calvo José Á; Domínguez JJ; Cerezo JM; Insunza A; Bermúdez A; Ocio EM; Yáñez L

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: Los pacientes con COVID-19 moderado y severo presentan un riesgo incrementado de fenómenos trombóticos; especialmente, aquellos pacientes graves que requieren atención en unidades de cuidados intensivos (UCI) (1,2). En este contexto, el papel de la tromboprofilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) parece innegable considerando la evidencia disponible que ha sido publicada recientemente (3). Sin embargo, aún se desconoce el impacto que la anticoagulación previa podría tener sobre la evolución de la infección por COVID-19.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional y transversal de los 220 pacientes adultos que estaban ingresados en nuestro centro con infección documentada (PCR positiva) por SARS-CoV-2 moderado y severo a día 01/04/2020.

Se recogieron datos demográficos, analíticos, tratamiento antitrombótico recibido antes, durante y después del ingreso hospitalario, incidencia de eventos trombóticos, hemorrágicos, ingreso en UCI y mortalidad global a los 30 días del alta. Se comparó el grupo de pacientes previamente anticoagulados con el resto de pacientes para observar si la anticoagulación previa se asociaba a diferencias en estas variables.

Resultados: Previamente al ingreso 13 pacientes (6 %) se encontraban en tratamiento anticoagulante: 8 (61,5 %) con los anticoagulantes de acción directa (ACOD) apixaban o edoxaban, 3 (23,1 %) con dicumarínicos y 2 (15,4 %) con HBPM. Las características clínicas y analíticas completas de los pacientes aparecen en la tabla I. Los pacientes en tratamiento antitrombótico eran, en general, de mayor edad y tenían más comorbilidades que el resto. La mayoría de pacientes (94,1 %) recibió anticoagulación durante el ingreso. De los pacientes con anticoagulación previa, 10 (77 %) recibieron HBPM a dosis intermedias o terapéuticas durante la hospitalización, frente a un 12,1 % de los pacientes sin anticoagulación previa. En 11 pacientes (5 %) se documentó una trombosis durante el ingreso; 10 de estas fueron tromboembolismos pulmonares y 2 pacientes (0,9 %) experimentaron un evento hemorrágico mayor. Cuarenta y dos pacientes requirieron ingreso en UCI y 14 fallecieron.

Se observó una tendencia a una mejor evolución de la infección por COVID-19 en aquellos pacientes con anticoagulación previa,

Tabla I. Características clínicas y analíticas de los pacientes

Características clínicas	ACO previa (n = 13)	No ACO previa (n = 207)	Total (n = 220)	ACO previa *vs.* no
Varones, n (%)	8 (61,5)	121 (58,5)	129 (58,6)	NS
Edad, años: media (± desviación estándar)	62,8 (± 14,4)	63,7 (± 14,6)	63,8 (± 14,6)	p = 0,001
≥ 75 años, n (%)	9 (69,2)	50 (24,2)	59 (26,8)	p = 0,001
IMC > 30 kg/m^2, n (%)	2 (15,4)	29 (14)	31 (14,1)	NS
Posparto o terapia hormonal, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,5)	NS
Neoplasia, n (%)	2 (15,4)	25 (12,1)	27 (12,3)	NS
Episodios trombóticos previos, n (%)	1 (7,7)	4 (1,9)	5 (2,3)	NS
Trombofilia congénita, n (%)	0 (0 %)	2 (1)	2 (0,9)	NS
Inmovilización ≥ 72 h, n (%)	4 (30,8)	87 (42)	91 (41,4)	NS
Comorbilidades	12 (92,3)	129 (62,3)	141 (64,1)	p = 0,02
Hipertensión, n. (%)	11 (84,6)	89 (43)	100 (45,5)	p = 0,004
Diabetes, n (%)	2 (15,4)	41 (19,8)	43 (19,5)	NS
Dislipemia, n (%)	7 (53,8)	74 (35,7)	81 (36,8)	NS
Cardiopatía isquémica, n (%)	1 (7,7)	22 (10,6)	23 (10,5)	NS
Enfermedad renal crónica, n (%)	5 (38,5)	22 (10,6)	30 (13,6)	p = 0,02
Enfermedad autoinmune, n (%)	1 (7,7)	22 (10,6)	23 (10,5)	NS
Anticoagulación durante el ingreso				
No	0 (0)	13 (6.3)	13 (5,9)	p < 0,001
HBPM profiláctica	3 (23,1)	169 (81.6)	172 (78,2)	
HBPM intermedia/terapéutica	10 (76,9)	25 (12.1)	35 (15,9)	
Características analíticas				
Fibrinógeno, mg/dL, máximo, media (± DE)	807 (± 112,7)	878 (±213.0)	874 (± 208,9)	p = 0,23
D-dímero, ng/mL, máximo, media (± DE)	1664 (± 2291)	7435 (±19197)	7091 (± 18671)	p = 0,28
Ferritina, ng/mL máxima, media (± DE)	923 (± 631)	1342 (±1900)	1317 (± 1851)	p = 0,43
Proteína C reactiva, mg/dl, máxima, media (± DE)	10,5 (± 7,3)	13.2 (±8.7)	13,07 (± 8,7)	p = 0,28
IL-6, pg/mL, máxima, media (± DE)	45,6 (± 35,6)	102.1 (±118.7)	99,5 (± 116,8)	p = 0,21

ya que ninguno de estos pacientes requirió hospitalización en cuidados intensivos (0 % *vs.* 20,3 %; p = 0,05), falleció (0 % *vs.* 6,8 %; p = 0,4 o desarrolló trombosis (0 % *vs.* 5,3 %; p = 0,5). Estos efectos se asociaron además a un perfil inflamatorio menos pronunciado que el resto. Aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, tenían menores niveles de fibrinógeno, ferritina, IL-6, dímero-D y proteína C reactiva en comparación con el resto de pacientes.

Conclusiones: Nuestro estudio apoya el beneficio del tratamiento anticoagulante con heparinas en pacientes con COVID-19 descrito previamente (2). Además, nuestros datos sugieren que el uso de terapia anticoagulante previa a la infección por COVID-19 podría estar asociado con un perfil menos inflamatorio y con mejores resultados clínicos incluso pese a tratarse de un subgrupo de mayor edad y con más comorbilidades. Estos resultados, no obstante, se hallan limitados por la escasa representación de este subgrupo de pacientes en la muestra, por el posible efecto confusor del diferente uso de anticoagulación durante el ingreso, así como por la naturaleza retrospectiva del estudio, por lo que precisan de confirmación en estudios más amplios.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos de interés en relación con esta la comunicación.

PO-450 Análisis de los cambios producidos en el manejo clínico de los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) en hospitales españoles con motivo de la pandemia por COVID-19

Tormo M[1]; Montoya MC[2]; Cedena MT[3]; Calabuig M[4]; Orero MT[5]; Jerez A[6]; Lluch R[7]; Xicoy B[8]; Recasens V[9]; Rivero ME[10]; Amarilla I[10]; Recio I[11]; López F[12]; Marcos J[13]; Hernández F[14]; Caballero M[15]; De Miguel D[16]; Benlloch L[17]; Díez-Campelo María[18]; GESMD[19]

[1]Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA. Valencia. [2]Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. [3]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [4]Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA. Valencia. [5]Consorci Hospital General Universitari de València. Valencia. [6]Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. [7]Hospital Universitario de la Ribera. Alcira, Valencia. [8]CO de Badalona. Badalona, Barcelona. [9]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [10]Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. [11]Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. [12]Hospital Arnau de Vilanova. Lliria, Valencia. [13]Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. [14]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [15]Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. [16]Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. [17]Gestión de Datos e Investigación Clínica. GESMD. [18]Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. [19]Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. Madrid

Introducción: La pandemia producida por la infección del SARS-CoV-2 (COVID-19) ha modificado la atención de los pacientes con síndrome mielodisplásicos (SMD). Varias sociedades científicas de hematología nacionales e internacionales han hecho recomendaciones sobre los procesos diagnósticos, terapéuticos y el seguimiento de los pacientes, aunque el impacto que estas medidas puedan tener sobre ellos es aún desconocido.

Objetivo: En el GESMD nos hemos planteado conocer los cambios que se han producido en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con SMD en varios hospitales españoles con motivo de esta pandemia por COVID-19.

Pacientes y métodos: Desde el Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) se solicitó información sobre los cambios que ha supuesto la pandemia en la atención de los pacientes con SMD. Para este fin se envió una encuesta a todos los centros. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables solicitadas tras esta recogida retrospectiva entre los meses de marzo y junio de 2020.

Resultados: Se analizaron las encuestas recibidas de 35 hospitales. En 19 de los 35 (54,3 %) hospitales se alteró el proceso diagnóstico del SMD, en 15 de 21 (71,42 %) se retrasó y en 4 de 21 (19 %) se realizó de forma incompleta. Se ha vuelto a la normalidad en 17 de los 20 centros (85 %) con una mediana de duración de las modificaciones de 60 (28-90) días.

Con respecto a los tratamientos, de forma general se mantuvieron los tratamientos programados en 16 de 31 centros (51.6 %), siendo más frecuente hacerlo con los tratamientos de los pacientes de bajo riesgo (57,1 %) que en los de alto riesgo (22,2 %). La tabla I especifica las modificaciones según el tipo de tratamiento que estaba recibiendo el paciente. En 19 de 26 centros (85 %) se ha vuelto a la normalidad anterior a partir de junio de 2020 con una mediana de 63 días de duración de estos cambios. Con respecto a la asistencia en consulta, 33 de 34 centros (97 %) modificaron las consultas de sus pacientes: en 33 de 33 centros (100 %) se hizo telemedicina, en 18 de 31 (58 %) se retrasaron las visitas y solo en uno de 31 (3,2 %) las suspendieron. Se ha vuelto a la normalidad en las consultas en 14 de 33 (42,4 %) centros con una mediana de tiempo todavía no alcanzada.

Conclusiones: La mayoría de los centros han visto modificada la labor del proceso diagnóstico, tratamiento y evaluación en consultas de los pacientes con SMD. A pesar de ello, la mayoría de los centros mantuvieron el tratamiento programado, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo. Se desconoce el impacto que esto pueda tener en la evolución de la enfermedad a largo plazo. Se continúa recogiendo información más completa de las encuestas recibidas para su presentación definitiva.

Conflicto de intereses: Nos autores del presente trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Tabla I. Modificaciones según el tipo de tratamiento que estaba recibiendo

	Se mantuvo (n/n; %)	Se retrasó (n/n; %)	Se suspendió (n/n; %)	Se cambió (n/n; %)	Se envió a domicilio (n/n; %)
Eritropoyetina	(32/32; 100)	(0/19; 0)	(0/17; 0)	(0/13; 0)	(21/24; 87,5)
Lenalidomida	(30/31; 96,8)	(7/20; 35)	(1/17; 5,8)	(0/13; 0)	(20/24; 83,3)
Romiplostim	(21/22; 95,4)	(0/13; 0)	(1/12; 8,3)	(1/9; 11,1)	(12/14; 85,7)
Eltrombopag	(27/27; 100)	(0/16; 0)	(0/15; 0)	(0/11; 0)	(15/18; 83,3)
Azacitidina	(23/31; 70,9)	(19/27; 70,4)	(5/19; 26,3)	(0/12; 0)	(5/18; 27,7)
Decitabina	(13/18; 72,2)	(8/13; 61,5)	(3/9; 33,3)	(0/6; 0)	(1/9; 11,1)
QT intensiva	(13/22; 59)	(8/15; 53,3)	(3/11; 27,3)	(0/7; 0)	(0/9; 0)
TPH alogénico	(7/22; 31,8)	(13/15; 86,6)	(3/10; 30)	(1/5; 20)	(0/5; 0)

PO-451 Relación entre pautas de anticoagulación y desarrollo de eventos trombóticos, sangrados, CID y mortalidad en pacientes críticos con COVID-19

Hernández Mata CF[1]; Sancho Val I[2]; Fernández Mosteirín N[1]; Peiro Chamarro M[2]; Esteban Molina A[2]; Moreno Carbonell M[1]; Civeira Marín M[1]; González Gómez E[1]; Gómez Martínez A[1]; Martín-Consuegra Rámos S[1]; Pinzón Mariño SF[1]; García Ortego A[1]; Rodríguez Lefler C[1]; López Peña A[1]; Calvo Villas, JM[1]

Servicios de [1]Hematología y Hemoterapia, y [2]Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha asociado a un incremento de eventos trombóticos debido probablemente a un estado proinflamatorio exagerado, hipoxia, inmovilización y aumento de CID, sin embargo, existe menos información sobre la incidencia de eventos hemorrágicos.

Objetivos: Describir las distintas pautas de anticoagulación (PAC) usadas, así como la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, que requirieron ingreso en la UCI. Investigar la relación entre las PAC y las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Investigar la relación entre las PAC y el desarrollo de CID (definida como una puntuación = 5 en escala de riesgo de la ISTH).

Población y metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que incluye pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, que requirieron ingreso en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet desde el 13/03/20 hasta el 31/05/20. Todos los parámetros clínicos y de laboratorio, así como la conducta clínica, se solicitaron, analizaron y realizaron según la práctica clínica habitual.

Resultados: Se registraron 69 pacientes con COVID-19 grave con ingreso en UCI, mortalidad del 37,7 %. Las pautas de anticoagulación usadas se resumen en la tabla I. Se documentaron 6 (8,7 %) eventos trombóticos y 9 (13 %) hemorrágicos, en ambos casos, 5 episodios ocurrieron tras el inicio de anticoagulación (Tabla II y III). El uso temprano de anticoagulantes (primeras 72hrs) se observó en casi la totalidad de los pacientes, 3 pacientes lo iniciaron alrededor de 1 semana después de su ingreso y solo 1 paciente no

Tabla I. Pautas de anticoagulación

		Vivos n 43	Fallecidos n 26	ISTH ≤ 4 n 59	ISTH ≥ 5 n 10
Pautas de anticoagulación	Ninguno	0	1	0	1
	HBPMPFX	33	12	42	3
	HBPMPFXALTA	3	5	5	3
	HBPMTTO	5	6	11	0
	HNF	1	2	1	2
	Otros	1	0	0	1

- HBPM PFX (dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular) = enoxaparina 20 o 40 mc/12 h o su equivalente.
- HBPM TTO (dosis terapéutica) = enoxaparina 1 mg/kg c/12 h o su equivalente.
- HBPM PFXALTA (dosis profiláctica alta) = cualquier dosis intermedia a las dos previas.

Tabla II. Eventos trombóticos

Trombosis	*Exitus*	Pauta de anticoagulación previa	Días desde el inicio de la anticoagulación	CID establecido
TVP	No	Ninguna, inició a dosis terapéuticas tras la trombosis	No aplica	Sí
TVP	No	HBPM PFX	2	Sí
TVP	No	HBPM PFX	11	No
ACV isquémico	Si	HBPM TTO	18	No
TVP	Si	HBPM TTO	37	No
TEP	No	HBPM TTO	2	No

Tabla III. Eventos hemorrágicos

Sangrado	Exitus	Pauta de anticoagulación previa	Días desde el inicio de la anticoagulación	CID establecido
Zona de inserción de catéteres y traqueostomía	No	HBPM TTO (paciente previamente tuvo TVP)	15	Sí
Orofaríngeo	No	HBPM PFX	No se especifica	No
En heridas glúteas y genitales	No	HBPM PFX	7	No
Hemoptisis	Sí	HBPM PFX	No se especifica	No
Hematuria tras lesión vesical por sondaje	No	HBPM PFX alta	16	Sí
Hematuria	Sí	HBPM PFX	No se especifica	No
Hemoptisis	Sí	HBPM PFX alta	16	Sí
Epistaxis y por traqueostomía	Sí	HBPM TTO	8	No
Hematoma sofocante en cuello y por herida de traqueostomía	No	No se inició por el sangrado	No aplica	NO

recibió terapia anticoagulante. No se encontró diferencia entre las distintas pautas de anticoagulación y el desarrollo de eventos trombóticos, sangrados o mortalidad; en los pacientes que desarrollaron CID se usó HBPM a dosis terapéuticas con menor frecuencia.

Conclusiones: La terapia temprana con anticoagulantes (94 % HBPM) en se aplicó en casi todos los pacientes, incluso aquellos ingresados antes del 25/03/20, fecha en que se emitieron las primeras recomendaciones de la ISTH sobre la anticoagulación en pacientes COVID y la publicación de Tang et al sobre el beneficio de la anticoagulación en pacientes con COVID. Es esperable la variabilidad en las pautas de anticoagulación debido a la también variabilidad de la información y ausencia de consenso internacional, pese a esto, reportamos una menor incidencia de eventos trombóticos a lo reportado en otros estudios con pacientes en UCI como Klok y cols. (31 %) y una tasa más alta de eventos hemorrágicos, algo que no ha sido reportado previamente en la literatura. Con los datos obtenidos, no podemos concluir si el menor uso de HBPM a dosis terapéuticas en pacientes con CID, sea un factor de riesgo para el desarrollo de este, o fueron los parámetros analíticos (trombopenia y alargamiento de TP) lo que condicionó el uso de dosis más bajas de HBPM.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. Anaesthesia. 2020.
2. Barrasa H, Rello J, Tejada S, et al. SARS-Cov-2 in Spanish Intensive Care: Early Experience with 15- day Survival in Vitoria. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 2020. Epub 9 April.
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
4. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID- 19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2020;55.
5. Gando S, et al, Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation (JAAM DIC) study group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. Crit Care Med. 2006;34:625-31.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28;382(18):1708-20.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. Thromb Res. 2020.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-29.
9. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):786-7.
10. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10;S0033-0620(20):30055-4.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-9
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7.
13. Tang, N, Bai, H, Chen, X, Gong, J, Li, D, Sun, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18:1094-9.
14. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86:1327-1330.
15. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Am J Hematol. 2020.
16. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. J Card Fail. 2020;26(6):470-5.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

PO-452 El papel de la heparina de bajo peso molecular en pacientes ingresados con enfermedad por COVID-19 moderada o grave

Méndez Navarro GA; Pérez-Montes R; González-Mesones B; Sánchez-Escamilla M; Mora JM; Calvo José A; Domínguez Juan J; Cerezo JM; Insunza A; Bermúdez A; Ocio EM; Yáñez L

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: En pacientes con COVID-19 moderado y severo se ha observado un incremento sustancial del riesgo trombótico. Aunque la tromboprofilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) parece indicada en todos los pacientes en ausencia de contraindicación, al mejorar la supervivencia de estos pacientes (1), no existe en la actualidad evidencia clara acerca de las dosis de HBPM más adecuadas y del riesgo hemorrágico existente (2,3).

Metodología: Estudio retrospectivo observacional sobre una cohorte de 218 pacientes ingresados en nuestro centro con infección documentada por SARS-CoV-2 moderado y severo en el que se evaluó la terapia antitrombótica, la incidencia de eventos trombóticos (ET), de complicaciones hemorrágicas, de coagulación intravascular diseminada (CID) y la mortalidad global a 30 días. Se incluyeron todos los pacientes ingresados por COVID-19 a 01/04/2020 excepto aquellos con diagnóstico no confirmado por PCR y los menores de 18 años.

Resultados: El 59,2 % de los pacientes eran varones, con una edad media de 63,8 años. Antes de la hospitalización, 17,4 % pacientes estaba en terapia antiagregante (principalmente, AAS) y 6 % con anticoagulación: 61,5 % con anticoagulantes de acción directa (ACODs), 23,1 % con HBPM y 6 % con antivitamina K (AVK).

La mayoría (82,9 %) recibió HBPM profiláctica a lo largo del ingreso, con una mediana de administración de 13 días. De los pacientes con anticoagulación previa, 61,5 % recibieron dosis terapéuticas al ingreso. Durante la hospitalización, un 15,1 % es-

calaron de dosis profilácticas a intermedias ante mala evolución clínica y/o analítica y un 12,6 % de profilácticas a terapéuticas por sospecha o diagnóstico de trombosis (Fig. 1). Todos los pacientes con indicación de anticoagulación fueron dados de alta con HBPM, ACOD o AVK y, de los pacientes sin indicación, un 12,4 % fueron dados de alta con HBPM. Datos completos en tablas I y II.

Se realizó prueba de imagen ante sospecha clínica de ET en 16,5 % de los pacientes, encontrando uno en 30,5 % de ellos (5,04 % del total de pacientes); la mayoría fueron tromboembolismos pulmonares. Todos ellos habían recibido únicamente heparina a dosis profiláctica. Solo un 1,8 % pacientes cumplieron criterios de CID (la mitad, fallecieron). Un 0,9 % sufrió un evento hemorrágico mayor, lo que ocurrió en pacientes con factores de riesgo hemorrágicos adicionales. Durante el ingreso, un 19,26 % de los pacientes requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A los 30 días del ingreso un 6,4 % de los pacientes había fallecido y un 0,9 % permanecían ingresados.

Conclusiones: En nuestro centro la mayoría de pacientes con COVID-19 moderado y severo recibieron HBPM a dosis profilácticas. La tasa de ET confirmada fue del 5,04 %, menor que en otras series reportadas (4,5). Esto puede explicarse por la estrategia de profilaxis antitrombótica generalizada que se usó y por la baja proporción de pacientes graves ingresados en UCI. Tampoco puede descartarse la presencia de trombosis clínicamente no significativas que hubieran pasado desapercibidas ni la de trombosis de aparición tardía (6). La tasa de complicaciones hemorrágicas fue muy baja (0,9 %), lo que podría apoyar el uso de HBPM a dosis intermedias o terapéuticas en estos pacientes. Esta hipótesis debe ser confirmada en estudios prospectivos aleatorizados.

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés en relación con esta la comunicación.

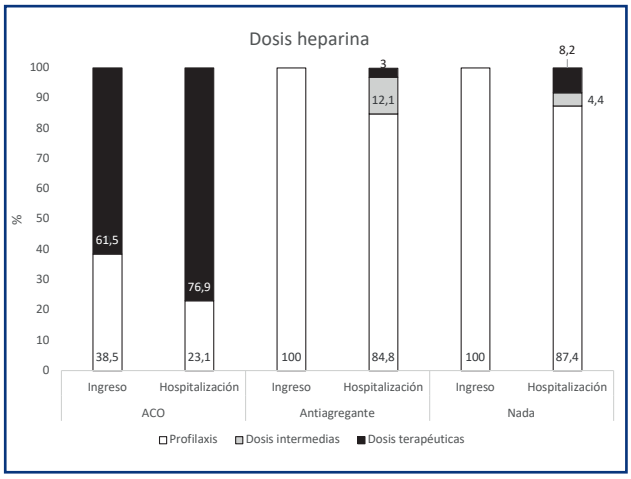


Figura 1. Dosis de HBPM al ingreso y dosis durante la hospitalización administradas según tratamiento anticoagulante (ACO) y antiagregante previos.

Tabla I. Uso de HBPM durante el ingreso

	Total (n = 218)
Uso de HBPM, n (%) **Datos disponibles en 217 pacientes*	206 (94,9)
Mediana de tiempo hasta el inicio de la HBPM, días (rango)	0 (0-1)
Primera dosis de HBPM, n (%) **Datos disponibles en 205 pacientes*	
- Profiláctica	197 (96,1)
- Intermedia	0 (0)
- Terapéutica	8 (3,9)
Máxima dosis de HBPM durante la hospitalización, n (%) **Datos disponibles en 205 pacientes*	
- Profiláctica	170 (82,9)
- Intermedia	11 (5,4)
- Terapéutica	24 (11,7)
Mediana de tiempo en tratamiento con HBPM, días, rango	13 (9-19)
Monitorización anti-Xa, n (%)	5 (2,3)
Eventos hemorrágicos mayores, n (%)	2 (0,9)
Eventos trombóticos, n (%)	11 (5,04)

Tabla II. Anticoagulación al alta

	Total (n = 202) **14 pacientes fallecidos* **2 pacientes aún ingresados*
Anticoagulación tras el alta, n (%)	38 (18,8)
- HBPM, n (%)	23 (60,5)
- ACOD, n (%)	12 (31,6)
- Antivitaminas K, n (%)	3 (7,9)
Duración de anticoagulación programada tras el alta:	
- Una semana, n (%)	5 (13,2)
- Dos semanas, n (%)	6 (15,7)
- Un mes, n (%)	2 (5,3)
- Tres meses, n (%)	12 (31,6)
- Indefinida, n (%)	13 (34,2)

Bibliografía

1. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 May 27;18(5):1094-9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14817
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020.
3. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2020;19-21.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [Internet]. 2020;(xxxx):1-3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013
5. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation [Internet]. 2020 Apr 24; Circulationaha.120.047430. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
6. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 : An updated analysis. Thromb Res [Internet]. 2020;(xxxx):1-3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.04

PO-453 Infección por COVID en paciente en profilaxis con emicizumab: manejo del riesgo trombótico

Rivas Pollmar MI; Álvarez Román MT; Butta Coll N; Martín Salces M; García Barcenilla S; De la Cruz Benito B; Ramírez López A; Lázaro del Campo P; Gutiérrez Alvariño M; Trelles Martínez R; Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) que aparece en algunos casos supone un alto riesgo trombótico basado en una respuesta inflamatoria que conduce a inmunotrombosis. Se ha sugerido que el uso de heparina podría asociarse a una menor mortalidad. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que une FIXa y FX restaurando la función del FVIIIa, reduciendo significativamente los episodios hemorrágicos en la hemofilia A (HA). Su empleo se ha asociado con eventos trombóticos en pacientes que recibieron altas dosis de aPCC. No existe evidencia acerca de si la CAC aumenta el riesgo trombótico en pacientes en profilaxis con emicizumab.

Caso clínico: Varón de 49 años con HAG sin inhibidor en profilaxis con emicizumab a 6 mg/kg/mes desde mayo 2017 (EC HAVEN 4).

En abril de 2020 se diagnostica de infección por SARS-CoV-2 (con RT-PCR positiva) con sintomatología leve, sin neumonía ni TEP en angio-TAC y sin necesidad de hospitalización. Ante la falta de evidencia acerca del riesgo protrombótico en CAC en asociación con emicizumab, se decidió iniciar enoxaparina 40 mg/24 h. La evolución clínica fue favorable, sin sangrado ni complicaciones trombóticas, por lo que se mantuvo la profilaxis con emicizumab. La tromboprofilaxis se suspendió tras PCR de SARS-CoV-2 negativa, el día 26 del inicio de los síntomas y tras 21 días de tratamiento con enoxaparina (Tabla I).

Discusión: La profilaxis con emicizumab ha demostrado gran eficacia y seguridad en pacientes con HAG aunque se han descrito casos de microangiopatía trombótica y trombosis venosa y arterial, especialmente en pacientes con inhibidor y en asociación con agentes *bypass.* Una posible complicación del COVID-19 es la aparición de CAC, describiéndose en algunos de estos pacientes una exacerbación en la respuesta inflamatoria debido a una tormenta de citoquinas. Las recomendaciones en pacientes hospitalizados con COVID-19 y alto riesgo trombótico sugieren emplear tromboprofilaxis si no existe contraindicación. La dosis y tipo de heparina de elección siguen sin estar claros, en espera de ensayos aleatorizados sobre el tema. En nuestro caso la presentación clínica fue leve, pero el riesgo de trombosis debido a una posible CAC y el uso de emicizumab resultaba incierto. En ausencia de guías para el manejo de estos pacientes, se decidió administrar dosis profilácticas de HBPM y monitorizar analíticamente la evolución y respuesta inflamatoria, realizando niveles anti-FXa para mantener un rango profiláctico.

El paciente no presentó complicaciones hemorrágicas ni trombóticas, aunque no estaba claro cuándo suspender la trom-

Tabla I. Seguimiento de los parámetros de laboratorio

	Hb (g/dL)	Li (x/µL)	Plaq (x10³/µL)	TTPa (s)	Fbn (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	PCR (mg/L)	PCT (ng/mL)	D-D (ng/mL)	AAFX (U/mL)
+5	15,6	840	124	18,9	290	54	1,0	0,04	220	
+8	17,1	870	122	19	356	44	< 0,5	-	260	0,36
+11	-	-	-	24,8	421	38	< 0,5	< 0,02	-	0,33
+15	15,4	1380	163	18,8	257	-	< 0,5	< 0,02	230	0,34
+19	15,9	1070	165	18,5	271	30	-	< 0,02	190	0,3

Hb: hemoglobina; Li: recuento linfocitario; Plaq: recuento plaquetar; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Fbn: fibrinógeno; PCR: proteína C reactiva; PCT procalcitonina; D-D: D-dímero; AAFX: antifactor X activado.

boprofilaxis. Dada la estabilidad analítica, se suspendió una vez negativizó la PCR de SARS-CoV-2 (Tabla I).

Conclusión: La heparina tiene un efecto antiinflamatorio y su uso en un paciente con HAG y profilaxis con emicizumab podría ayudar a prevenir la tormenta de citoquinas, teniendo un efecto protector contra el CAC. Se desconoce en qué medida este efecto contrarresta el potencial estado protrombótico de COVID-19 y emicizumab. Sería necesaria mayor evidencia para poder proponer el empleo de tromboprofilaxis en estos pacientes.

Conflicto de intereses: Víctor Jiménez Yuste ha recibido financiación por asistir a simposios/congresos y/o honorarios por ponencias o como consultor de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, NovoNordisk, Sobi, Roche, Octapharma y Pfizer. María Teresa Álvarez Román ha recibido honorarios como consultora para Bayer, Takeda, Roche, Pfizer, CSL Behring, Novartis, Novonordisk y Amgen, y como ponente en multiples reuniones.

El resto de autores no tienen conflicto de intereses.

PO-454 Características clínicas, terapéuticas y evolución de una serie de pacientes hematológicos durante la pandemia por SARS-CoV-2. Experiencia de un centro

Puyuelo Benito A; García García Á; Prieto Martínez P; Núñez Martín-Buitrago L; Garrido Paniagua S; Benéitez Fernández Á; Mateos Pérez José M; Bocanegra Pérez-Vizcaíno A; Liébana Villela M; Fernández Cruz A; Duarte Palomino R

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Introducción: En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, se desconoce la evolución de los pacientes con neoplasias hematológicas con dicha infección. Por un lado, podría considerarse una población de riesgo debido a la inmunosupresión que su enfermedad y tratamiento conllevan. Pero, por otro lado, la incapacidad para producir una reacción inflamatoria adecuada podría a su vez tener un papel favorable sobre esta enfermedad emergente.

Objetivo: El objetivo de este trabajo consiste en analizar las características del SARS-CoV-2 sobre los pacientes hematológicos de nuestro centro.

Pacientes y métodos: Realizamos un estudio observacional prospectivo que recoge de forma consecutiva, a partir de un protocolo preestablecido, a todos los pacientes con neoplasias hematológicas hospitalizados con diagnóstico microbiológico confirmado o sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2 en nuestro centro durante el periodo comprendido entre el 4 de marzo hasta el 8 de mayo de 2020.

Resultados: Durante el periodo de estudio requirieron ingreso en nuestro centro por infección por SARS-CoV-2 un total de 51 pacientes con neoplasias hematológicas. La mediana de edad fue 71 años, con predominio de varones (n = 33, 64,7 %).

Las enfermedades de base más prevalentes fueron el linfoma no Hodgkin (n = 13, 25,5 %) y la leucemia linfática crónica (n = 12, 23,5 %). Un 58,8 % (n = 30) de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en tratamiento activo para su proceso hematológico en el momento diagnóstico, consistiendo este tratamiento principalmente en inmunoterapia. El 84,3 % (n = 43) desarrollaron neumonía, siendo la afectación alveolointersticial bilateral el patrón radiológico más común. El 90,2 % (n = 46) fue de adquisición comunitaria.

Un 23,5 % (n = 12) se encontraban neutropénicos (neutrófilos < 1500) al momento del diagnóstico de la infección y un 15,7 % (n = 8) llegaron a alcanzar cifras menores a 500 durante el ingreso. Se diagnosticó de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), clasificado según la PaO2/FiO2 < 300, al 51 % (n = 26) e ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos el 17,6 % (n = 9). La mediana de tiempo desde inicio de síntomas a aparición de SDRA fue de 10 días.

Hasta un 47,1 % de pacientes requirieron VMNI u oxigenoterapia de alto flujo (n = 24).

Asimismo, se observó que un 27,5 % desarrollaron coinfección con otros patógenos, en su mayoría bacteriemias (n = 6, 24,9 %) e infecciones oportunistas; entre estas últimas hubo 5 reactivaciones de citomegalovirus (35,7 %).

La mortalidad al alta en los pacientes incluidos en el estudio alcanzó el 39,2 % (n = 20).

Los únicos factores significativos relacionados con la mortalidad fueron el desarrollo de SDRA (65,4 % *vs.* 12 %; p < 0,001) y la necesidad de ventilación mecánica (29,4 % *vs.* 17,6 %; p = 0,001). El tipo de neoplasia hematológica, el estadio de la enfermedad, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la neutropenia o las infecciones concomitantes, no se relacionaron de forma significativa con la mortalidad (Tabla I).

Conclusiones: En los pacientes hematológicos con COVID-19:

1. Las enfermedades de base más prevalentes fueron el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfática crónica.
2. Casi un tercio desarrollaron coinfecciones, sobre todo bacteriemias y reactivación de citomegalovirus.
3. Los pacientes con neoplasias hematológicas se complicaron frecuentemente con SDRA (51 %), requiriendo ingreso en UCI en un alto porcentaje (17,6 %) y presentaron una mortalidad elevada (39,2 %).

Conflicto de intereses: No existe ningún conflicto de intereses.

Tabla I. Análisis estadístico del uso de mecanismos de ventilación a alto flujo y SDRA como factores de mal pronóstico de la infección SARS-CoV-2

	O_2 alto flujo/VMNI		SDRA	
n (%)	24 (47,1 %)		26 (51%)	
Mortalidad, n (%)	15 (29,4%)		17 (33,3%)	
Chi-cuadrado de Pearson	10,311	p 0,001	15,238	p < 0,001
Razón de verosimilitud	10,680	0,01	16,422	p < 0,001

PO-455 Diferencias en el afrontamiento de una pandemia entre dos cohortes de pacientes: el papel de las asociaciones de pacientes

González-Zorilla E[1]; García-Barcenilla S[1]; Cebanu T[1]; Martín-Salces M[1]; Rivas-Pollmar I[1]; Butta-Coll N[1]; García Arias-Salgado E[1]; Monzón-Manzano E[1]; Acuña-Butta P[1]; Pérez-González L[2]; De la Plaza-Collazo I[2]; Ramírez-López A[2]; De la Cruz-Benito B[2]; Lázaro-del Campo, P[2]; Jiménez-Yuste V[1]; Álvarez-Román MT[1]

[1]Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid. [2]Asociación de Hemofilia de la Comunidad de Madrid (ASHEMADRID). Madrid

Introducción: Madrid fue uno de los lugares más afectados por la pandemia en España, dedicando sus recursos a la lucha contra el COVID-19. Los programas de rehabilitación, educación para la salud y administración domiciliaria y el acceso a ensayos clínicos fueron discontinuados. Todas las actividades no prioritarias para mitigar los efectos dañinos de esta pandemia tuvieron que cancelarse o posponerse, estableciendo entonces protocolos de telemedicina para garantizar la atención. La pandemia fue una experiencia desmoralizante para los pacientes tanto por la posibilidad de desarrollar COVID-19 como por la situación en sí que ubica su enfermedad en un lugar no preferente, con consecuencias perjudiciales para su salud.

Métodos: Se crearon dos bases de datos, una datos de pacientes con coagulopatías congénitas (cohorte 1, n = 345) y otra para pacientes con trombocitopenia inmune (cohorte 2, n = 142). Las preguntas relativas al ámbito psicosocial fueron iguales en ambos grupos.

Resultados: La media de edad de la cohorte 1 era 34,95 años, siendo la de la cohorte 2 de 59,63. Durante el confinamiento, el 58 % de los pacientes de la cohorte 1 requirieron algún tipo de asistencia social y esta fue proporcionada en un 75 % por la asociación de pacientes, 22,5 % por el equipo del centro de tratamiento y el 2,5 % por los servicios sociales de la Comunidad de Madrid (CAM). De la cohorte 2, el 10,6 % de los pacientes precisó ayuda y esta fue facilitada en un 60 % por los servicios sociales de la CAM, 6,6 % por parte del centro de día y 13,3 % por personal de la Unidad de Hemostasia. La percepción del encierro en ambas cohortes fue muy diferente, puesto que en la cohorte 1 un 74,5 % realizaron un confinamiento más estricto, mientras que en la cohorte 2 fue un 36,6 % el que lo hizo así. El resto de variables se detallan en la tabla I.

Como resultado de las llamadas telefónicas se objetivó una necesidad de comunicación por parte de los pacientes. Desafortunadamente, en España no existe una asociación de pacientes con PTI para apoyar y reducir el aislamiento social de estos pacientes. En este sentido, la cohorte de pacientes con coagulopatías que son seguidos en nuestro centro, incluso cuando estaban preocupados por la pandemia, estaban más tranquilos que los pacientes con PTI. Este hecho podría deberse al trabajo social realizado por las asociaciones de pacientes con coagulopatías en España (FEDHEMO y ASHEMADRID) que reducen los resultados negativos y mejoran la salud y la calidad de vida de los pacientes. Llama la atención el hecho de que los pacientes con PTI, a pesar de ser una población de mayor edad, donde se esperaría que tuvieran un mayor grado de dependencia, sea más reducido que en la población con coagulopatías. Se observó que el acercamiento coordinado junto con la asociación de pacientes ha permitido un mayor conocimiento de los determinantes que afectan a la salud de los pacientes y sus familias durante la pandemia y ha permitido diseñar, establecer y priorizar planes para mejorar y dirigir las intervenciones para recuperar la normalidad y el bienestar previo a la pandemia.

Tabla I.

	Pacientes con coagulopatías congénitas	Pacientes con trombocitopenia inmune primaria
Adherencia percibida por el profesional	95,5 %	97,8 %
Confinamiento no acompañado	14 %	11,9 %
Discapacidad concedida	42,4 %	16,9 %
IABVD	94 %	85,9 %
Ayuda social requerida	58 %	46,5 %
Situación laboral referida como peor	16,7 %	13,6 %
Actividad física adaptada al confinamiento	57 %	41,5 %

PO-456 Impacto del D-dímero en época de COVID-19

Pimentel Feliciano AI; Amarilla Lanzas I; Ortiz López A; Rivas Esteban I; Gemperle Ortiz N; Angós Vázquez S; Dóbon Rebollo M; Palomera Bernal L; Gavín Sebastián O

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: En diciembre de 2019 se describen los primeros casos de Neumonía por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, en la ciudad de Wuhan, China. Dada su elevada transmisibilidad y exponencial incidencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declara Pandemia Mundial el 11 de marzo de 2020. Desde entonces se han abierto varias líneas de investigación que relacionan la elevación de la cifra de D-Dímero con un peor impacto en la morbimortalidad de los pacientes infectados, lo que parece deberse a la aparición de complicaciones tromboembólicas y/o al desarrollo de distress respiratorio producido por el daño endotelial alveolar masivo secundario a la hiperfibrinolisis local.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo en el que se recogen todas las determinaciones de D-dímero realizadas durante la pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, desde 1 marzo a 1 de junio de 2020, y se comparan con las realizadas durante ese mismo periodo de tiempo en 2019. También se analiza la prevalencia de valores extremos de

D-dímero ≥ 3 50 000 µg/l y su relación con la aparición de un evento tromboembólico así como la gravedad clínica presentada por los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Resultados: En 2019 se realizaron un total de 794 determinaciones de D-dímero con una media de 2757 µg/l (94-152 680 mg/l), de las cuales 479 (60,3 %) se informaron como patológicas (valores ≥ 3 500 µg/l). Se identificaron valores de D-dímero ≥ 3 50 000 µg/l en 4 determinaciones que correspondieron a distintos pacientes (Fig. 1). A pesar de las cifras extremas de D-dímero, de estos enfermos solamente se confirmó la presencia de TEP bilateral en un paciente con neoplasia terminal (25 %).

Durante este mismo periodo en 2020, se realizaron un total de 4267 determinaciones de D-dímero con una media de 3394 µg/l (14-151 700 µg/l), de las cuales se informaron como patológicas 3769 (88,3 %). Con respecto al año anterior, estos datos supusieron un incremento del 437 % en el número de solicitudes de D-dímero. De ellas, se reportaron 33 determinaciones con valores extremos por encima de 50.000 µg/l que correspondieron a 27 enfermos diferentes (Fig. 2). De estos, presentaron un evento tromboembólico 5 pacientes (18,5 %), 2 con TEP bilateral, 2 con TVP proximal y 1 con ACV isquémico, de los cuales 3 fueron positivos para SARS-CoV-2. De los que presentaron un angio-TAC y/o eco-Doppler normales (14 pacientes), el 77,8 % presentó una Neumonía por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria aguda, de los cuales 2 necesitaron ingreso en UCI (22,2 %) y 3 fallecieron a consecuencia de la infección (33,3 %).

Conclusiones: El impacto pronóstico del D-dímero en la morbimortalidad de los enfermos con Neumonía por SARS-CoV-2 ha producido un incremento exponencial de su solicitud durante los últimos meses. La elevación de sus cifras no siempre se correlaciona con un evento tromboembólico pero sí se traduce en una peor evolución clínica como consecuencia del daño endotelial local por un mecanismo de inmunotrombosis desarrollado en estos pacientes.

Conflicto de intereses: Este trabajo está ausente de conflicto de intereses.

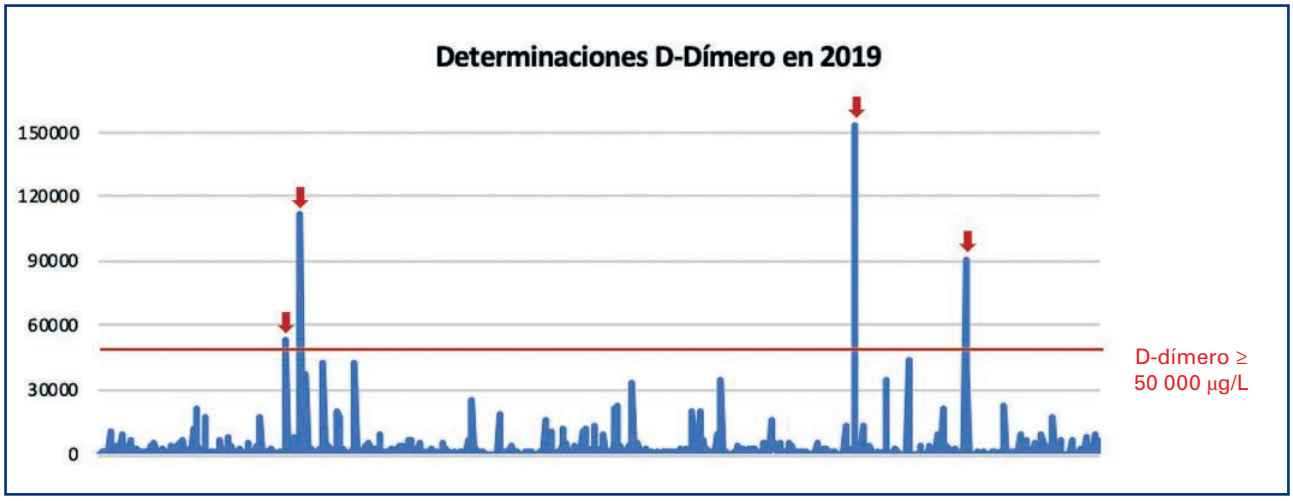


Figura 1. Determinación de D-dímero desde 1 de marzo a 1 de junio de 2019.

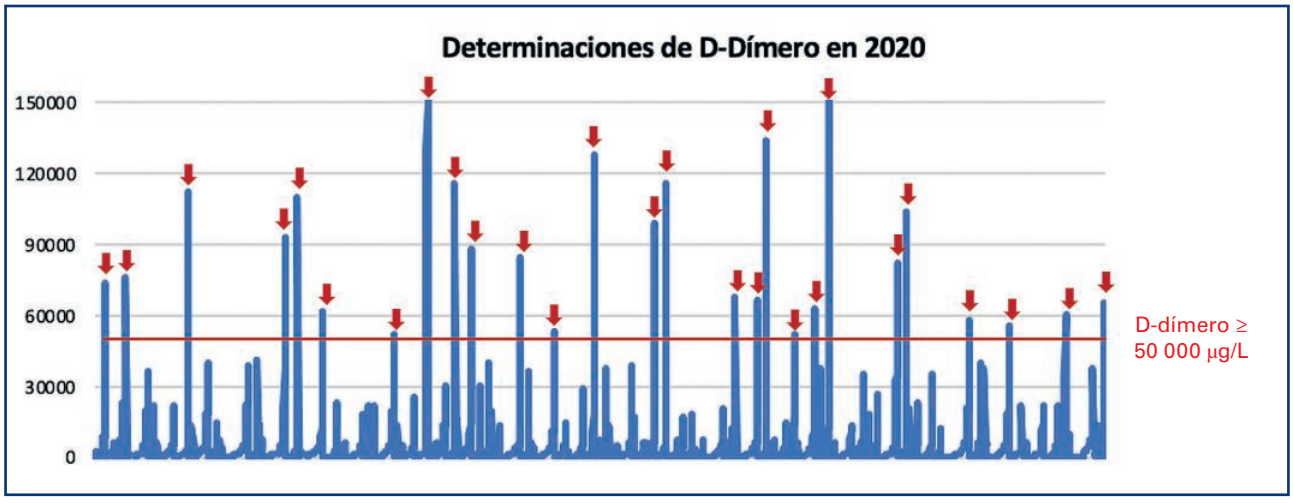


Figura 2. Determinación de D-dímero desde 1 de marzo a 1 de junio de 2020.

PO-457 Reactivación de COVID-19 en un paciente con mieloma múltiple (MM) tras tratamiento con daratumumab. Caso clínico

Cuéllar C; Zamanillo I; Íñiguez R; Poza M; Gutiérrez X; Zafra D; García-Sánchez C; Villegas C; Sánchez-Pina JM; Alonso R; Cedena T; Martínez-López J

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: El impacto de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes hematológicos está relacionado con la disfunción inmune resultante de la enfermedad subyacente y las terapias antitumorales utilizadas para tratarlos.

Material y métodos: Se ha revisado los datos médicos de un hombre de 52 años con un diagnóstico de MM IgG kappa, ISS III refractario a cuatro líneas de tratamiento y que comenzó una nueva línea con carfilzomib el 7 de abril de 2020. Reportamos las características clínicas y epidemiológicas, hallazgos de laboratorio y radiológicos, así como el enfoque de tratamiento y resultado clínico.

Resultados: El paciente fue ingresado en el hospital el 10 de abril de 2020 con una neumonía bilateral debido al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Al ingreso, las pruebas analíticas mostraron una elevación de los parámetros inflamatorios y linfopenia severa y recuentos bajos de células NK (Tabla I). El paciente fue tratado con hidroxicloroquina oral, ritonavir / lopinvir oral, heparina de bajo peso molecular (HBPM), ceftriaxona, corticosteroides, tocilizumab y redesmivir. Posteriormente, presentó un resultado clínico favorable y fue dado de alta. El 27 de abril de 2020, la RT-PCR fue negativa por SARS-CoV-2, el paciente tenía parámetros asintomáticos y analíticos en el rango normal (Tabla I), por lo que el tratamiento con MM se reintro-

Tabla I. Parámetros de laboratorio

Parámetros de laboratorio	Rango normal	Día 1 Admisión	Día 5 Tocilizumab	Día 13 Descarga	Día 18 Dara	Día 24 Readmisión
Hemoglobina (g/dL)	13,0 – 16,8	9,7	8,9	9,7	10,4	8,8
Plaquetas (x1000/µL)	140 - 450	130	144	173	133	23
WBC (x1000/µL)	4,0 – 11,3	2,4	1,7	3,3	4,9	2,1
Neutrófilos (x1000/µL)	1,8 - 7,4	1,7	1,3	2,2	3,5	1,8
Limfcitos (x1000/µL) NK cells (x1000/µL)	1,2 - 4,0	0,5 0,19	0,4	0,8	1,1	0,2 0,03
Creatinina (mg/dL)	0,70 - 1,20	1,01	1,22	0,76	0,67	0,91
ALT (U/l)	5 - 45	11	10	77	35	10
AST (U/l)	5 - 33	22	21	43	22	12
GGT (U/l)	8 - 61	20	17	40	33	28
AP (U/l)	40 - 130	39	35	45	52	37
Bilirrubina (mg/dl)	0,2 - 1,0	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3
Proteína total (g/dL)	6,4 - 8,3	7	6,7	5,8	6,8	5,9
Albúmina (g/dL)	3,5 - 5,0	3,8	3,4	3,2	4,1	3,3
LDH (U/L)	135 - 225	297	387	407	310	663
CRP(mg/dL)	0,10 - 0,50	2,15	8,94	0,15	0,10	9,27
Troponina T hs (ng/L)	< 14					75,6
CK (U/L)	34 - 171				12	
Ferritina (ng/mL)	30 - 400		2714			11172
Interleuquina-6 (pg/mL)	<40		48			
Fibrinógeno (mg/dL)	200 - 560	672	873	374	551	950
D-dímero (ng/mL)	0 - 500	1434	2083	621	281	

WBC: células blancas de la sangre; NK: natural killer; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamiltransferasa; AP: fosfatasa alcalina; CK: creatina cinasa; CRP: proteína C reactiva; LDH: lactato dehidrogenasa.

dujo con la adición de daratumumab (Dara). Justo después de la administración de daratumumab, presentó fiebre alta por lo que inició una pauta de antibioterapia ambulatoria, pero el 3 de mayo de 2020 precisó ingreso nuevamente en el hospital. El análisis destaca el aumento de los parámetros inflamatorios (Tabla I). Las imágenes de la TC mostraron consolidaciones parenquimatosas bilaterales (Fig. 1). La RT-PCR para SARS-CoV-2 fue positiva. Se administró una segunda dosis de tocilizumab, así como plasma hiperinmune, meropenem con vancomicina y metilprednisolona (Fig. 2). Dos días después, presenta un empeoramiento clínico que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos con desenlace fatal.

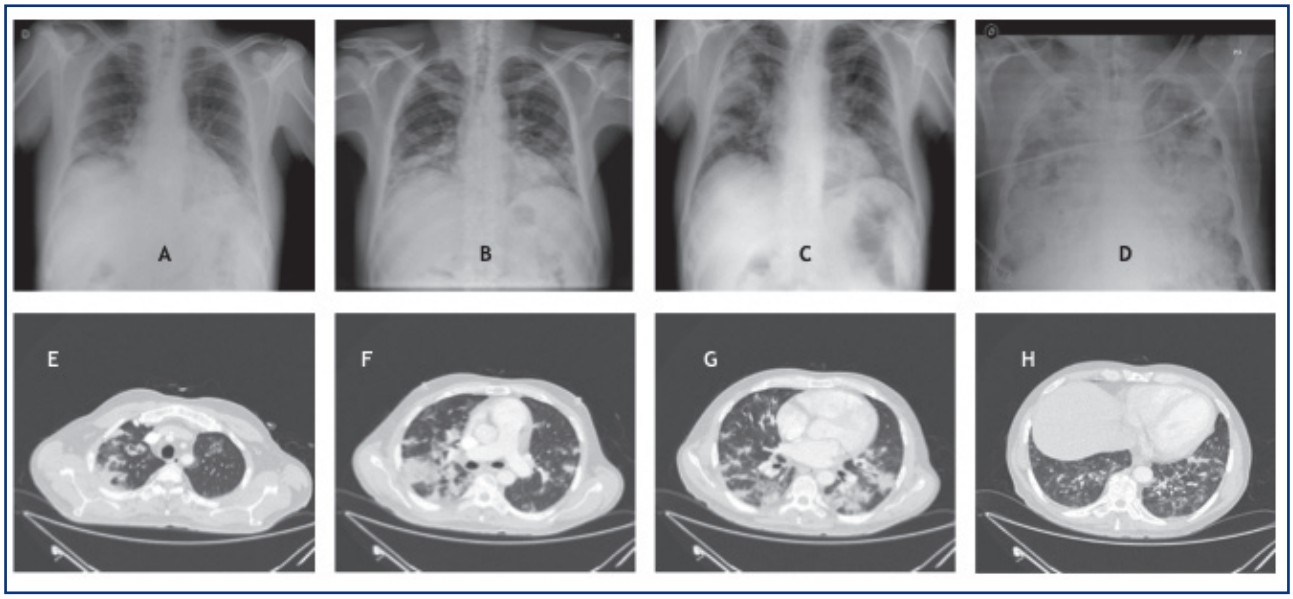


Figura 1. Imágenes radiológicas. (A) Radiografía de tórax al ingreso (día 1) muestra infiltrado bilateral. (B) Radiografía de tórax una semana tras 1ª administración de Tocilizumab (día 18) con persistencia de infiltrados bilaterales. (C) Radiografía de tórax tras 2ª administración de Tocilizumab (día 23) con empeoramiento de la extensión de los infiltrados pulmonares. (D) Radiografía de tórax al ingreso en UCI (día 26). (E-H) TAC de tórax (día 24) con infiltrados bilaterlaes extensos, imágenes de vidrio deslustrado sin datos de TEP.

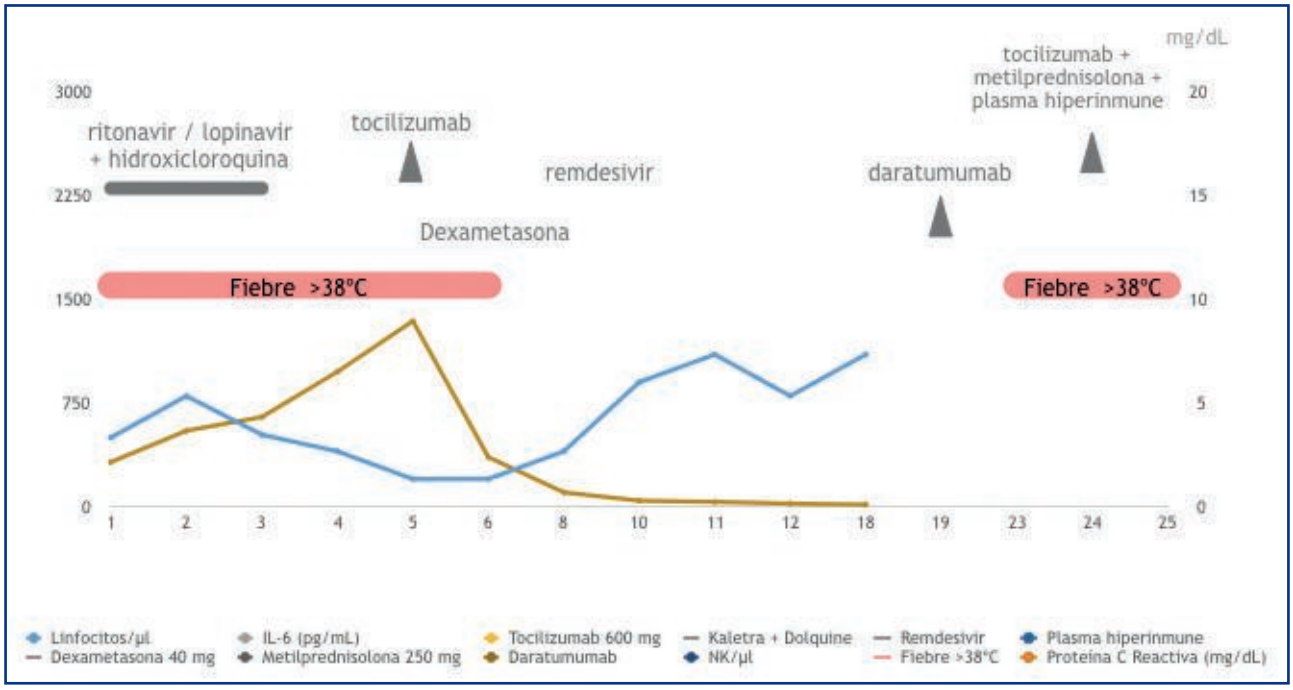


Figura 2. Evolución de parámetros analíticos y tratamiento.

Conclusiones: Según la evolución clínica de la enfermedad, sugerimos que la reintroducción del tratamiento con daratumumab podría estar relacionada con la reactivación de COVID-19 en nuestro paciente. Hemos considerado otros factores que pueden haber jugado un papel importante en la reactivación de COVID-19, como la evolución de la enfermedad hematológica u otros tratamientos recibidos.

Hasta donde sabemos, este es el primer caso relacionado con la reactivación de COVID-19 después de cualquier tratamiento. El tratamiento con daratumumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-CD38, produce una rápida deprecación de las células NK, ya que expresan CD38 en su superficie, y una disminución en el número de células plasmáticas no malignas y otras poblaciones de células inmunes innatas, lo que en general conduce a una mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes. Este efecto inmunomodulador, en combinación con la disfunción inmune condicionada por la enfermedad hematológica, puede haber resultado en la reactivación de COVID-19.

En este escenario, es necesario valorar riesgos y beneficios antes de planificar un tratamiento. Se necesitan más estudios en pacientes con MM con infección por COVID-19 para elaborar recomendaciones sólidas para el manejo de esta patología en el contexto de una nueva pandemia.

PO-458 Características clínicas y analíticas de los pacientes con complicaciones trombóticas durante la infección por SARS-CoV-2. Revisión en un centro

Segura de la Torre L; Rámila Herrero E; Piedra Sánchez J; Martínez de Sola M; Gallego Díaz M; Vilaseca Creus X; Muñoz Marín L; Perea Duran G; Soler Campos A

Corporació Sanitàri Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

Introducción: Entre un 2,5 y 5 % de las neumonías víricas presentan trombosis durante el ingreso hospitalario. En la recién infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) también se han observado complicaciones tromboembólicas asociadas y se ha postulado que parte de la mortalidad podría deberse a ellas.

Objetivos: Determinar la incidencia y los factores de riesgo para trombosis venosa y arterial en la infección por COVID-19.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados en el hospital Parc Taulí por COVID-19 entre marzo y mayo del 2020 y con ingreso superior a 24 horas. Se han excluido los pacientes trasladados a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados: Se han analizado los datos de 656 pacientes: un 58 % eran hombres, con una edad media de 65 años (rango 21-100), un tiempo medio de incubación de la infección de 6,5 días (rango 1-28) y precisando una estancia media de hospitalización de 14 días (rango 1-118).

Centrando el análisis en los pacientes en planta de hospitalización (excluidos los trasladados a UCI) se registraron un total de 18 trombosis (2,9 %) con un tiempo medio hasta la trombosis de 12 días (rango 1-42).Se han observado: 14 trombosis venosas (10 pulmonares, 2 en extremidades inferiores, 1 en superiores y 1 asociada a catéter) y 4 arteriales (1 infarto esplénico, 1 trombosis aórtica y 2 isquemias en extremidad inferior). En 16 casos se confirmó la trombosis mediante prueba radiológica (tomografía axial computarizada y/o ecografía) y en los 2 casos de isquemia arterial el diagnóstico fue exclusivamente clínico. A destacar que en el momento de la trombosis 14 pacientes estaban en tratamiento con heparina profiláctica, 1 con dosis anticoagulantes, 1 con dosis intermedias y 2 sin anticoagulación.

En el grupo de pacientes con trombosis se observó mayor edad (mediana 73 vs. 66 años), mayor porcentaje de obesidad (60 % vs. 27,4 %, p = 0,024), de cardiopatía (44,4 % vs. 19,9 %, p = 0,011) y neoplasia previa (27,8 % vs. 12,1 %, p = 0,062) respecto al grupo sin trombosis. No se observaron diferencias en relación a hipertensión (66,7 % vs. 48,1 %, p = 0,121), dislipemia (44,4 % vs. 36,7 %, p = 0,501), diabetes (27,8 % vs. 22,7 %, p = 0,615) y sexo (masculino: 58 % vs. 66,7 %, p = 0,462). Asimismo, en el grupo con trombosis el tiempo de incubación de la infección fue superior (mediana 10 vs. 6 días, p = 0,13), así como los niveles máximos de dímero-D (mediana 73,5 vs. 66 ng/mL, p = 0,00).

En el análisis multivariado de todos los factores anteriores únicamente mostraron significación estadística el periodo de incubación igual o superior a 9 días (p = 0,001, IC 95 %) y los niveles máximos de dímero-D iguales o superiores a 3626 ng/mL (p = 0,001, IC 95 %).

Respecto a la evolución, la mortalidad en el grupo de pacientes con trombosis fue del 38,9 % vs. 18,8 % en el grupo de no trombosis (p = 0,06).

Conclusiones: En nuestra serie el 2,9 % de los pacientes con infección por COVID-19 ingresados en planta de hospitalización han presentado trombosis (excluyendo los trasladados a UCI). Este dato no muestra diferencias respecto a la tasa de trombosis asociada a neumonías víricas documentada en la literatura.

Los factores que han mostrado mayor riesgo de trombosis han sido periodos de incubación superiores a 9 días y niveles máximos de dímero D superiores a 3626 ng/mL. No hemos observado mayor mortalidad asociada a las complicaciones trombóticas durante la infección por COVID-19.

PO-459 Papel de la antitrombina en un grupo de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en el Hospital General de Segovia

Marcellini Antonio S; García Manso C; Casado García T; Torres Tienza A; Mosquera Tapia M; Díaz Valdés J; Valencia Castillo S; Lorenzo Jambrina A; Zato Hernández E; García Mateo A; Queizán Hernández JA

Hospital General de Segovia. Segovia

Introducción: En Segovia a mediados de marzo de 2020 al igual que el Sistema de Salud Español colapsó en la atención de pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID-2019). La infección por este virus desencadena una gran tormenta de citoquinas proinflamatorias por un lado de la balanza y por el otro lado

presentan disminución en la producción o aumento de consumo de los anticoagulantes fisiológicos como la antitrombina-III (AT-III), el inhibidor de la vía del factor tisular y la proteína C, rompiéndose el equilibrio de la hemostasia (procoagulantes y anticoagulantes) y predisponiendo al paciente al desarrollo de microtrombosis, CID o fallo multiorgánico (1,2). Dado que se recomendó el uso de heparina en dosis profilácticas y terapeúticas según cifras de dímero-D y antecedentes personales; quisimos evaluar el rol de la AT-III en pacientes COVID19 positivos y su posible relación con resistencia a la heparina 3.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional descriptivo de 45 pacientes infectados con SARS-CoV-2 del Complejo Asistencial de Segovia en Marzo del 2020, diagnosticados por pruebas moleculares (RT- PCR).

Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidades, etc. consultadas en nuestra Intranet y en el programa Jimena IV. Los datos analíticos fueron procesados con equipos de STA-R-MAX2 de Stago® con reactivos de la misma casa comercial para TP (STA-NeoPTimal), TTPa (STA-Cephascreen), dímero-D (STA-Liatest D-Di Plus), AT-III (STA-Stachrom AT III), y los históricos de las analíticas extraídos del sistema informático OpenLab®.

Resultados: Las principales características basales de los pacientes del estudio se recogen en la tabla I.

La mediana de edad fue de 72 años (24-95 años), el 66,66 % eran varones y 33,33 % mujeres; ambos grupos con gran rango de edades y pluripatológicos de los cuales 7 pacientes = 4 FRCV fallecieron (2 mujeres y 5 varones) como se muestra en la tabla II.

Sobre los niveles de AT-III se resumen en la tabla, solo en un paciente con niveles de 50 % que por la clínica con la que debutó (ictus occipital derecho con tromboembolismo bilateral) se decidió tratamiento con HNF, fue uno de los dos pacientes que se acompañó de alteración de la función hepática (AST y ALT) = 4VVN, con dímero-D: 20 µg/mL (40VVN) que tras requerir gran cantidad de HNF para alcanzar un r-TTPa > 1,5 requirió más de 30 000 UI de HNF, que tras 6 días con la HNF y resto de tratamiento para la infección su control de AT-III fue de 69 % y se pudo pasar a HBPM con lo que se dio de alta. El otro paciente que también presentó función hepática alterada = 4VVN presentó 77 % de AT-III, recibió HBPM profiláctico también se pudo dar de alta.

Conclusiones: Basado en los datos mostrados y en nuestra experiencia creemos que las cifras de AT-III séricas levemente

Tabla I. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	N.º total de pacientes: 45
Edad (mediana y rango)	72 (24-95)
Sexo:	
Varón n (%) (mediana y rango min-máx.)	30 (66,66 %) (52-89)
Mujer n (%) (mediana y rango min-máx.)	15 (33,33 %) (24-95)
FRCV (DM, HTA, DL, obesidad, EPOC, IRC, FA, EPOC, Asma, etc.)	
1 FRCV	13 (28,9 %)
2 FRCV	9 (20 %)
3 FRCV	4 (8,9 %)
≥ 4 FRCV	7 (15,5 %)
No FRCV	12 (26,7 %)
Plaquetas(x10³ µL)	
< 100	4 (8,8 %)
140-101	2 (4,4 %)
140-400	34 (75,5 %)
> 400	5 (11,1 %)
Función renal: MDRD eGFR < 50 mL/min	7 (15,5 %)
Niveles de AT-III (VN: 80-120 %)	
≥ 80	26 (57,7 %)
79-51	18 (40 %)
≤ 50	1 (2,3 %)
Función hepática:	
Normal n (%)	26 (57,7 %)
Alterada	19 (42,3 %)
1,5-4 VVN	17
≥ 4 VVN	2
Tipo de anticoagulación:	
• HBPM	
- Profiláctico n (%)	31 (68 %)
- Terapéutico n (%)	13 (28,8 %)
• HNF	
-Terapéutico	1 (3,2 %)

VN: valor normal; VVN: veces valor normal; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Tabla II. Características relevantes de los pacientes fallecidos

Fallecidos por sexo		Plaquetas (x10³µ) (min-máx.)	DD (µg/mL) (min-max.)	AT-III (%) (min-máx.)	FRCV (DM, HTA, DL, obesidad, FA, IRC)	Anticoagulación PFX o TTO
2 mujeres Mediana (min-máx.)	75 (74-76)	229-249	0,7-4,6	88-91	≥ 4 FRCV	1PFX -HBPM 1TTO -HBPM
6 varones Mediana (min-máx.)	80,5 (67-89)	137-583	0,6-20	66-79	5 pac. ≥ 4 FRCV 1 pac. no FRCV	2 PFX -HBPM 3 TTO -HBPM 1 PFX -HBPM

DD: dímero-D; AT-III: antitrombina III; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; PFX: profilaxis; TTO: tratamiento.

descendidas no han tenido implicancia clínica salvo en el caso que se utilizó HNF, en el que se administró dosis más altas de lo habitual dado al menor porcentaje de AT-III que mostró el paciente. Ahora se sabe que en estos casos es mejor hacer determinaciones de anti-Xa, dada a las elevadas cifras de F-VIII que presentan estos pacientes COVID-19 positivos; y que pueden sesgar la determinación del TTPa.

Bibliografía

1. Guglielmetti G, et al. "War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. Crit Care 2020 Jun 19;24(1):365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9
2. Ricardo J, et al. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. 2020 Jun;8(6):e46-e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
3. Robert Beun, et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. Int J Lab Hematol. 2020 Jun;42(Suppl 1):19-20. DOI: 10.1111/ijlh.13230
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768
5. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020;135(23):2033-40. DOI: 10.1182/blood.2020006000

PO-460 Coagulopatía y trombosis en tiempos de COVID-19: nuevos retos en la hemostasia

Gutiérrez Jomarrón I[1]; Castilla García L[1]; Aspa Cilleruelo JM[1]; López Rubio M[1]; Flores Ballester E[1]; Argüello Marina M[1]; Llorente Ruiz B[2]; Acha Aranda A[2]; Valenciano Martínez S[1]; Sánchez Prieto I[1]; Martínez Vázquez C[1]; Magro Mazo E[1]; Callejas Charavía M[1]; Villafuerte Gutiérrez P[1]; Martín Guerrero Y[1]; Gil Fernández JJ[1]; García Suárez J[1]

Servicios de [1]Hematología, y [2]Medicina Intensiva. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Oviedo

Introducción: Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE), especialmente aquellos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Esto ha motivado el uso extendido de profilaxis antitrombótica y ha aumentado el interés por conocer el riesgo real de ETE. Las principales alteraciones en la hemostasia que presentan un impacto pronóstico desfavorable son el aumento del dímero D (DD) y la prolongación del tiempo de protrombina. Se desconoce si estos pacientes además de los factores clásicos de riesgo de ETE, tienen alguna alteración en la trombofilia adquirida que les confiera un riesgo sobreañadido.

Objetivos: Analizar la incidencia de trombosis, el comportamiento de la coagulación y las posibles alteraciones de la trombofilia adquirida en los pacientes COVID-19.

Material y métodos: Estudio observacional de 37 pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI del Hospital Príncipe de Asturias, el día 2 de abril de 2020 con una mediana de seguimiento de 2 meses. Se comparan demográficos y datos analíticos entre pacientes trombosados y no trombosados. Se define síndrome antifosfolípido (SAF) triple positivo a la presencia de anticoagulante lúpico (AL), cardiolipinas y anti-B2-glicoproteínas. El estudio se realiza a pesar del momento agudo de la trombosis, para caracterizar los factores predisponentes de ETE en la infección por COVID-19. No existe conflicto de interés de los autores.

Resultados: En ambas poblaciones predomina el sexo masculino con una mediana de edad de 57,5 años (Tabla I). Se registraron un 51,3 % de eventos trombóticos. La mayoría de las trombosis fueron venosas de pequeño vaso. En el grupo de trombosados hubo una mayor incidencia de fumadores, antecedentes de ictus y cáncer. La mortalidad entre los dos grupos fue similar. Un paciente anticoagulado a dosis terapéuticas según anti-Xa por un tromboembolismo pulmonar subsegmentario, presentó un sangrado renal requiriendo transfusión de hemoderivados. Se registraron otros 4 sangrados significativos, en pacientes no trombosados, anticoagulados profilácticamente (Tabla I). En un 15,78 % de los pacientes que desarrollaron trombosis no se había administrado profilaxis con heparina frente al 5,5 % de los no trombosados.

Tabla I. Datos demográficos; n = 37 (%)

		Trombosis[§] n = 19 (51,3 %)	No trombosis n = 18 (48,7 %)
Sexo		Hombres: 68,4 %	Hombres: 61,1 %
		Mujeres: 31,5 %	Mujeres: 38,8 %
Edad (mediana)		57,5 (26-64)	57,5 (41-66)
Exitus		26,3 %	27,7 %
Evento hemorrágico		5,3 %	11,1 %[β]
Hábito tabáquico		26,3 %	11,1 %
HTA		36,8 %	33,3 %
DL		36,8 %	44,4 %
DM2		21 %	27,7 %
AP1 de ictus		10,5 %	0 %
AP cáncer*		21 %	0 %
Profilaxis antitrombótica	HBPM profiláctica	36,8 %	33,3 %
	HBPM profiláctica ajustada a peso[2]	26,3 %	33,3 %
	HBPM dosis intermedias	10,5 %	22,2 %
	Sin profilaxis	15,78 %	5,5 %

[1]AP: antecedente personal. *Osteosarcoma (5,2 %), vejiga (5,2 %), próstata (5,2 %), leucemia linfática crónica (5,2 %); HBPM: heparina de bajo peso molecular; [2]HBPM ajustado a peso: < 70 kg: 40 mg/24 h, 70-100 kg: 60 mg/24 h, > 100 kg: 80 mg/24 h. [§]Tipos de trombosis: 3 trombosis arteriales, 12 tromboembolismos pulmonares (TEP) segmentarios y subsegmentarios, 1 TEP masivo y 2 trombosis venosas distales de miembros inferiores (una de ellas asociada a catéter con AL positivo) y una trombosis venosa subclavia secundaria a catéter. [β]Tipos de sangrados: 2 hemorragias intraparenquimatosas, 1 hematoma extenso torácico y 1 sangrado por traqueostomía. HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM2: diabtes *mellitus* de tipo 2.

Tabla II. Coagulación basal; n = 37 (%)

	Trombosis n = 19 (51,3 %)				No trombosis n = 18 (48,6 %)			
	Mediana	P25	P75	Rango IC (p 75-p 25)	Mediana	p = 25	p = 75	Rango IC (p 75-p 25)
APTT (segundos)	27,40	24,50	28,75	4,25	26	25,22	27,87	2,65
TP (segundos)	15,50	14,50	16,70	2,20	14,65	14,20	16	1,80
INR (ratio)	1,17	1,08	1,25	0,16	1,11	1,07	1,23	0,15
Fibrinógeno (mg/dL)	272	194,50	436,5	242	490,50	263,25	636	372,75
Dímero D (mg/dL)	7,15	5,99	9,79	3,79	3,36	2,48	9,84	7,35
TT (segundos)	21,20	17,80	23,50	5,70	20,90	19,57	23,20	3,62

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado. Referencia del laboratorio (24,3-37 s). TP: tiempo de protrombina. Referencia del laboratorio (10,1-13 s). INR: ratio normalizado internacional. Referencia del laboratorio (0,9-1,22). Fibrinógeno. Referencia del laboratorio (200-400 mg/dL). Dímero D. Referencia del laboratorio (< 0,49 mg/dL). TT: tiempo de trombina: Referencia del laboratorio (< 21 s).

En general las dosis de heparina fueron menores en los pacientes trombosados. La variabilidad en el tratamiento anticoagulante y la ausencia de profilaxis en algunos pacientes, se podría explicar por la realización del estudio previo a la instauración del protocolo de profilaxis antitrombótica del centro. La tabla II muestra los parámetros analíticos estudiados. El DD fue casi el doble en los pacientes trombosados. La población no presenta datos de coagulopatía en el momento del análisis, a diferencia de las alteraciones leves descritas en la literatura. Una posible explicación a estos resultados podría ser la reversión habitual de la coagulopatía del paciente crítico. Con la sospecha inicial de SAF, se estudian los anticuerpos causantes de este cuadro (Tabla III).Dos pacientes SAF triple positivo desarrollaron trombosis isquémica arterial de miembros inferiores requiriendo en un caso la amputación del miembro. La proteína C y la AT-III están normales o altas en la mayoría de los pacientes.

Conclusión: Se ha registrado una elevada incidencia de ETE probablemente debido a la falta de protocolos de tratamiento antitrombótico al inicio de la pandemia. Los ETE graves arteriales se asocian a un SAF triple positivo. Los resultados de los parámetros analíticos y la localización de los coágulos en vasos pequeños y distales, abogan más a favor del daño endotelial como origen de la trombosis, que a una cogulación intravascular establecida.

Tabla III. Estudio de trombofilia adquirida; n = 37 (%)

		Trombosis n = 19 (51,3 %)	No trombosis n = 18 (48,6 %)
Anticoagulante lúpico		21 %	5,5 %
Cardiolipinas (IgG e IgM[1])		10,52 % (cardiolipina IgG positiva)	0 %
Anti- β2 glicoproteína (IgG e IgM[1])		10,52 % (IgG e IgM positivas)	0 %
Proteína S (%)[2]	Normal	91,66 %	76,47 %
	Baja	8,33 %	23,52 %
	No realizada[3]	36,84 %	5,55 %
Proteína C (%)[2]	Alto	66,66 %	70,58 %
	Normal	33,33 %	29,41 %
	No realizada	36,84 %	5,55 %
AT-III (%)[2]	Alta	58,33 %	52,94 %
	Normal	41,66 %	41,17 %
	Baja	0 %	5,88 %
	No realizada	36,84 %	5,55 %

*RIC: rango intercuartílico; [1]Inmunoglubilinas IgM e IgG. [2]El porcentaje mostrado se ha realizado sobre el total de proteínas S, C y antitrombina III analizadas (n = 12 en trombosados, n = 17 en no trombosados). [3]En el grupo de trombosados no se realizó el análisis a 7 pacientes y en el grupo de no trombosados a 1 paciente.

PO-461 Valor del dímero D en el diagnóstico de ETEV en el paciente con COVID-19 en un hospital de segundo nivel

Vilches Moreno AS[1]; Penalva Moreno MJ[1]; Thuissard Vasallo I[2]; Andreu-Vázquez C[2]; Domínguez Franjo E[1]; García Fernández C[1]; Roldán Pérez A[1]; Giménez Mesa E[1]; Vázquez Paganini JA[1]; Madridano Cobo O[1]; Martín del Pozo M[1]; Mora Ortega G[1]; Herráez García MR[1]

[1]Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. [2]Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid

Introducción: Se ha observado un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica (ETEV) en los pacientes con enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), incluyendo el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Recientes estudios, indican que una elevación marcada de los niveles de dímero D (Superiores a 1000 ng/mL) en estos pacientes se asocia a un aumento de la incidencia de ETEV y por consiguiente, de la mortalidad. Por este motivo, su determinación se ha incluido en la valoración inicial de estos pacientes.

Objetivo: Valorar la utilidad de la determinación del dímero D en pacientes con COVID-19 en el diagnóstico de ETEV.

Metodología: Estudio observacional y retrospectivo. Se incluye a los pacientes diagnosticados de COVID-19 que han ingresado en el Hospital Infanta Sofía entre el 1 de marzo y 1 de mayo de 2020. El análisis de los datos se ha realizado con el programa SPSS versión 21.0. Se han analizado los niveles de dímero D a su llegada a Urgencias y en el momento de la realización de la prueba de imagen (angio-TAC o eco-Doppler de miembros inferiores) por sospecha de ETEV.

Resultados: Han ingresado 1044 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (783 pacientes con PCR positiva, 257 pacientes con PCR negativa pero diagnóstico clínico y 4 pacientes con prueba indeterminada). De estos pacientes, se ha realizado estudio radiológico por sospecha de ETEV en 161 (15,62 %), de los cuales se ha confirmado la sospecha en 66 pacientes (6,32 %). Los niveles de dímero D al ingreso de los pacientes con sospecha de ETEV eran de 1040 ng/mL (310-35 000) y en el momento de la prueba de imagen de 2350 ng/mL (230-35 200). Los niveles de dímero D al ingreso de los pacientes con ETEV confirmada eran de 1710 ng/mL (190-68 080) y en el momento del diagnóstico 6435 ng/mL (630-68 080) (Tabla I).

Conclusiones: La determinación del dímero D es un marcador útil de ETEV en pacientes con infección por COVID-19. Existe una correlación entre los niveles de dímero D y la probabilidad de presentar ETEV. En nuestro centro, se objetivó un aumento significativo de los niveles de dímero D en paciente con ETEV confirmado respecto a aquellos que no la presentaban por lo que se confirma la necesidad de realizar su determinación al diagnóstico de COVID-19.

Tabla I.

	Pacientes con diagnóstico de ETEV confirmado	Pacientes sin diagnóstico de ETEV	p
Niveles de dímero D al ingreso (mediana)	1710 ng/mL (190-68 080)	1040 ng/mL (310-35 000)	0.014
Niveles de dímero D al realizar la prueba de imagen (mediana)	6435 ng/mL (630-68 080)	2350 ng/mL (230-35 200 ng/mL)	< 0.001

PO-462 Eficacia y seguridad del plasma convaleciente de donantes recuperados de COVID-19 en el tratamiento de pacientes críticos por coronavirus SARS-CoV-2. Diseño del estudio

Llamas P[1]; Ferrer R[2]; Máñez R[3]; Galbán C[4]; Quintana M[5]; Sánchez-García M[6]; Mota F[7]; Torres M[7]; Campins N[7]; Mondou E[8]

[1]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [3]Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [4]Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña. [5]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [6]Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. [7]Grifols. Barcelona. [8]Grifols. Raleigh NC, EE. UU.

Introducción: La enfermedad por coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) es una infección respiratoria que puede provocar hiperinflamación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipooxigenación, coagulación intravascular diseminada, trombosis y fallo multiorgánico. En pacientes con COVID-19, los niveles elevados de dímero D al ingreso hospitalario y un recuento bajo en plaquetas se han asociado con una mayor gravedad y mortalidad en la enfermedad. Las propiedades inmunomoduladoras de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) podrían reducir la hiperinflamación y, por tanto, la morbilidad y mortalidad de COVID-19. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de altas dosis de IGIV (Flebogamma 5 % y 10 % DIF; Grifols) y sus efectos en los parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Métodos: Este estudio se plantea como multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, que compara dosis altas de IGIV (2 g/kg) junto con tratamiento médico estándar (TME) en comparación con TME. Se incluyen pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 y confirmado mediante PCR, con infiltrados radiográficos pulmonares, PaO_2/FIO_2 > 300 a = 450 mmHg y uno de los siguientes marcadores: dímero D > rango de referencia, ferritina > 400 ng/mL, LDH > 300 U/L o proteína reactiva C (PRC) > 40 mg/L. Los criterios de exclusión son ventilación mecánica invasiva, ingreso en UCI y cualquier enfermedad que pueda suponer un riesgo médico. El diseño del estudio fue aprobado por el comité ético y las autoridades sanitarias.

Resultados: Se aleatorizarán 100 pacientes y se evaluarán durante 29 días. Los objetivos principales de eficacia son mortalidad por todas las causas, ingreso en la UCI y dependencia de ventilación asistida. Los objetivos secundarios incluyen la duración de la estancia hospitalaria, la dependencia de oxígeno o el inicio de soporte respiratorio, la gravedad, estado y respuesta clínica, hasta el día 29. Los objetivos exploratorios incluyen parámetros bioquímicos de hiperinflamación y coagulación (dímero D > 1000 ng/mL, ferritina > 500 ng/mL, LDH > 300 U/L, PRC > 70 mg/L, perfil de citoquinas). A nivel hematológico, se determinará el recuento absoluto de linfocitos, hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento diferencial de leucocitos y la prueba de antiglobulina directa. Se analizará el cambio cuantitativo en la carga viral de SARS-CoV-2 por PCR y los anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Se monitorizarán los acontecimientos adversos.

El estudio se inició en abril de 2020 y se encuentra en fase de inclusión de pacientes.

Conclusiones: Los resultados de este estudio en pacientes COVID-19 hospitalizados podría evaluar el efecto de la terapia con altas dosis de IGIV en los parámetros inflamatorios y hematológicos.

Declaración de conflicto de intereses: Este estudio está financiado por Grifols.

PO-463 Mejoría clínica tras plasma hiperinmune y dipiridamol en neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2 tras autotrasplate de progenitores hematopoyéticos por linfoma

Iturrate Basarán I; López-Pereira P; Ruíz Medina A; De la Cámara R; Arranz Sáez R; Alegre Amor A; Vicuña Andrés I; Aguado Bueno B

Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 es una pandemia con elevada mortalidad sin tratamiento ni vacuna disponible. El plasma hiperinmune se ha utilizado en epidemias previas con resultados alentadores, pudiendo constituir potencial opción terapéutica para COVID-19. Además, se ha comunicado que el dipiridamol suprime la replicación viral in vitro, mejorando la evolución. Describimos paciente receptora de autotrasplante con neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2 con progresión franca pese a los tratamientos empleados, que evolucionó favorablemente tras plasma hiperinmune y dipiridamol.

Caso clínico: Mujer, 46 años, ecuatoriana, ingresada el 5 de marzo de 2020 para auto-TPH de consolidación por LNH difuso de célula grande B, estadio III-B, R-IPI 2, en situación de muy buena respuesta parcial tras tratamiento de segunda línea con R-ESHAP. Acondicionamiento con BEAM con infusión de progenitores el 13 de marzo.

En el día +10 (23/03/20), aplasiada, presenta tos seca con PCR en exudado nasofaríngeo positiva para SARS-CoV-2. Ese mismo día inicia tratamiento con lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina durante 14 días, con buena tolerancia. Tras finalizar dicho tratamiento, empeoramiento clínico y radiológico en el día +23 (05/04/20) precisando oxigenoterapia, iniciándose metilprednisolona durante 5 días y al día siguiente, +24 (06/04/20) recibe primera dosis de tocilizumab 400 mg. Pese a ello, nuevo empeoramiento en día +31 (13/04/20), reintroduciéndose esteroides y añadiéndose anakinra 100 mg/día, rotándose antibioterapia y adicionándole antifúngico. Continúa empeoramiento progresivo, con niveles elevados de IL-6, precisando oxígeno a alto flujo, recibiendo segunda dosis de tocilizumab 400 mg el día +41 (23/04/20), se amplía cobertura antibiótica de nuevo y se inicia ruxolitinib durante 15 días.

Al día siguiente, precisó ingreso en UCI, donde permanece estable 8 días con soporte ventilatorio con optiflow, sin precisar intubación orotraqueal. Regresa a planta, inicialmente bien, pero con aumento progresivo de requerimientos de oxígeno y aumento de infiltrados en vidrio deslustrado en TAC del 07/05/20. En el día +60 (12/05/20), tras 50 días de infección viral, se administra plasma hiperinmune e inicia dipiridamol 50 mg/8h. Tras ello, la paciente inicia mejoría clínica progresiva, con disminución de parámetros inflamatorios (Fig. 1) y franca disminución de afectación radiológica pulmonar (Figs. 2 y 3). Fue precisando cada vez menos aporte de oxígeno, siendo dada de alta con oxígeno domiciliario.

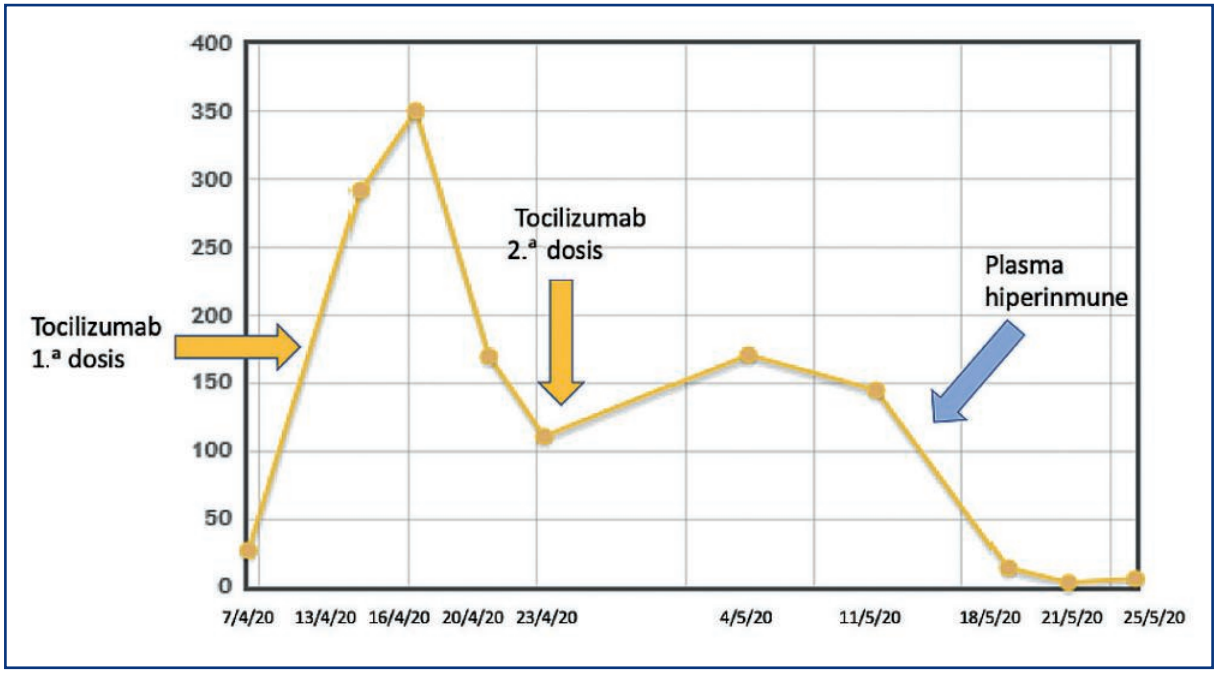


Figura 1. Evolución de niveles de IL-6 y su relación con la administración de tocilizumab y plasma hiperinmune.

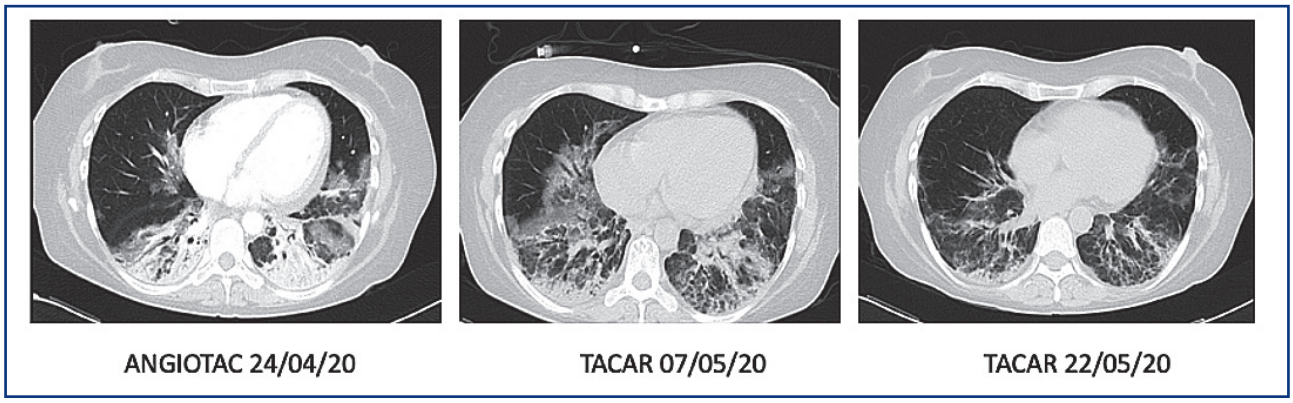


Figura 2. Evolución radiológica mediante TAC de tórax antes y después de recibir plasma hiperinmune y dipiridamol.

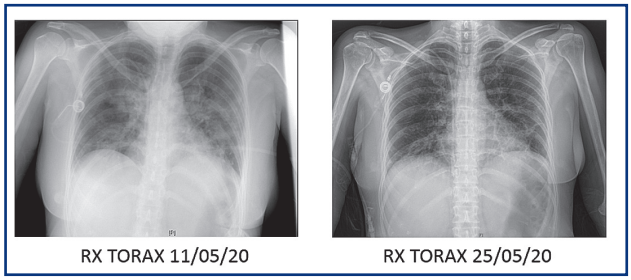


Figura 3. Evolución radiológica mediante Rx de tórax inmediatamente antes y 1 semana después de recibir plasma hiperinmune y dipiridamol.

Durante el ingreso, la paciente no elevó D-dímero más allá de 1,18, recibió profilaxis antitrombótica con enoxaparina y no presentó complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

Hasta el momento, todos los controles de PCR para SARS-CoV-2 han resultado persistentemente positivos (último ENF 24/06/20: positivo) y la serología COVID-19 (IgM + IgG totales) persistentemente negativa (último 10/06/20).

Discusión: El plasma hiperinmune es una opción segura y eficaz que podría mejorar la evolución de la COVID-19 grave. Hasta hoy, constituye la única fuente de anticuerpos disponible frente a SARS-CoV-2 para uso inmediato. Por otra parte, algunos estudios postulan que el dipiridamol, además de acción antiplaquetaria, también tiene mecanismo antiviral y antinflamatorio, llegando a reducir incluso la fibrosis pulmonar. En nuestro caso, la combinación de ambos tratamientos supuso franca mejoría clínica y radiológica en paciente con neumonía grave COVID-19 en estado de inmunosupresión tras autotrasplante.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-464 El único paciente con CID y COVID-19 en una unidad portuguesa de cuidados intensivos

Pombal R; Adrião D; Carvalho M; Castelões P

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho EPE. Oporto, Portugal

Introducción: La nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) llegó a Portugal en marzo. Además de la insuficiencia respiratoria, las complicaciones trombóticas, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), surgieron como un problema importante en COVID-19. Nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), entre marzo y mayo de 2020, admitió un total de 36 pacientes con COVID-19, uno de los cuales desarrolló CID.

Métodos: Recolección de datos clínicos en la aplicación SClínico®.

Resultados: Un paciente masculino de 60 años con hipertensión arterial, dislipidemia y marcapasos permanente debido a un bloqueo auriculoventricular completo fue admitido el 4 de marzo con disnea e insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. La radiografía de tórax reveló infiltrados intersticiales bilaterales y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada mostró una embolia pulmonar bilateral con múltiples infartos pulmonares. Se inició heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis terapéuticas. La ecocardiografía transtorácica identificó una endocarditis de la sondas de marcapasos. El paciente fue remitido tempranamente a cirugía, que se complicó con un taponamiento cardiaco, que requirió múltiples reintervenciones quirúrgicas y la suspensión del tratamiento anticoagulante. La condición clínica empeoró, con síndrome de disfunción multiorgánica, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave. El 20 de marzo se le diagnosticó neumonía por COVID-19 y fue transferido a la UCI, donde desarrolló una discrasia sanguínea, con un gran hematoma torácico dorsal y necrosis isquémica de los dedos de los pies. Presentó 91 000/mm^3 de plaquetas; aPTT 49,3 (24,0-34,0 segundos); PT 19,7 (11,5-14,5 segundos); dímeros-D > 20 (> 0,5 ug/mL); fibrinógeno 278 (200-400 mg/dL) y un CID *score* positivo (5 puntos). Se inició la HBPM profiláctica ajustada a la función renal. El paciente falleció 6 días después del ingreso en la UCI, con insuficiencia orgánica múltiple y CID clínica con discrasia sanguínea hemorrágica (hemorragia alveolar difusa) que no respondió al plasma fresco congelado (15 mL/kg).

Conclusiones: La progresión a CID clínica en nuestros pacientes de la UCI COVID-19 fue rara. Las complicaciones del tratamiento de la endocarditis, la ausencia de tratamiento anticoagulante durante varios días y la falta de tratamiento específico para COVID-19 pueden haber contribuido a este desenlace fatal.

PO-465 Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)

Villalobos Prego MT; Corrochano Fatule M; López de la Fuente M; Díaz Valls M; Santaliestra Tomàs M; Muntañola Prat A; Vall-Llovera Calmet F; Vélez Tienza P; Canet Maldonado M; Sánchez González B; Trenado Álvarez J; Martí Tutusaus JM

Hospital Universitari Mútua Terrassa. Tarrasa, Barcelona

Introducción: COVID-19 se asocia a un estado procoagulante lo que se traduce en una mayor incidencia de ETEV, sobretodo en pacientes críticos. Las diferentes Sociedades Científicas recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas en todo paciente hospitalizado, siempre que no haya contraindicación. Se han definido criterios de alto riesgo específicos para el uso de dosis intermedias de heparina en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, como es el caso del paciente que requiere ingreso en UCI.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional que tiene como objetivo analizar la incidencia y las características de ETEV en los pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 que ingresaron en la UCI del 14/03/20 al 24/04/20 en nuestro centro.

Resultados: Durante este periodo ingresaron un total de 98 pacientes. De ellos, 11 fueron diagnosticados de ETEV (11 %) cuyas características se describen en la tabla I. En el momento de la trombosis las cifras de D-dímero estaban claramente aumentadas con respecto a las del ingreso. La ETEV se manifestó como tromboembolismo venoso pulmonar (TEP) en un 100 % de los casos, la mayoría (64 %) de localización segmentaria/subsegmentaria. Ningún paciente presentó trombosis venosa profunda (TVP) ni eventos isquémicos arteriales. Todos los pacientes recibieron HBPM previo al diagnóstico de ETEV. En los cuatro casos que recibieron HBPM a dosis anticoagulantes previamente al diagnóstico de ETEV, esta se inició por empeoramiento clínico y/o de los parámetros inflamatorios. Ninguno de los dos pacientes falleció por trombosis venosa, en ambos casos el *exitus* fue por complicaciones infecciosas.

Tabla I. Características de los pacientes con ETEV ingresados en UCI

Variables	n = 11
Género	
Masculino, n (%)	9 (81)
Femenino, n (%)	2 (19)
Edad mediana	61 años
Días ingreso en UCI, mediana (extremos)	22 (2-65)
D-Dímero ng/mL al diagnóstico de COVID-19, mediana (extremos)	882 (215-9003)
D-Dímero ng/mL al diagnóstico ETEV, mediana (extremos)	5486 (983-79 137)
Días desde PCR SARS-CoV-2 positiva hasta diagnóstico de ETEV, mediana (extremos)	16 (3-36)
Tipo de anticoagulación previa a ETEV	
HBPM profiláctica, n (%)	4 (36)
HBPM a dosis intermedias, n (%)	3 (28)
HBPM a dosis anticoagulantes, n (%)	4 (36)
Localización de ETEV	
TEP subsegmentario, n (%)	2 (18)
TEP segmentario, n (%)	5 (46)
TEP lobar, n (%)	2 (18)
TEP arteria principal, n (%)	2 (18)
Exitus, n (%)	2 (18)

Conclusiones: En la COVID-19 los eventos tromboembólicos venosos son frecuentes, especialmente en el paciente crítico. En nuestra serie observamos una menor incidencia de ETEV en comparación con lo descrito en la literatura para este perfil de paciente (11 % *vs.* 25-30 %). Esto podría deberse a que en nuestro centro a partir del 07/04/20 se implementó un cambio en el protocolo de tromboprofilaxis en pacientes críticos, con aumento de la HBPM a dosis intermedias, antes de que las guías lo recomendaran de forma sistemática para los pacientes de alto riesgo.

PO-466 El riesgo trombótico y su relación con anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Gutiérrez López de Ocariz X; Vera Guerrero E; Castro Quismondo N; Rodríguez Rodríguez M; Buendía Ureña B; De Nicolás Sol R; López Muñoz N; Hidalgo Soto M; Zafra Torres D; García Sánchez C; Cuéllar Pérez-Ávila C; Paciello Coronel M; Ayala Díaz R; Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) comenzó a finales de año en Wuhan (China) suponiendo un problema de salud pública que rápidamente se extendió a Europa. Desde un inicio se observó que estos pacientes presentaban eventos trombóticos con frecuencia, sobre todo en los casos más severos. Esto se confirmó poco después, con las primeras autopsias donde se observaron micro-trombosis generalizadas junto con daño endotelial difuso.

Varias publicaciones han sugerido la relación entre el anticoagulante lúpico y riesgo trombótico de estos pacientes.

Métodos: Analizamos 27 pacientes con enfermedad COVID-19 (confirmados con RT-PCR en exudado nasofaríngeo) ingresados entre el 13 de marzo y el 26 de abril del 2020. La determinación del anticoagulante lúpico (AL) se basa en el test de veneno de la víbora de Russell diluido (dRVVT, HemosIL™) y en el test con sílice (Silica Clotting Time, HemosIL™), mientras que los anticuerpos anticardiolipina (AC) IgG e IgM y anti-ß2–glicoproteína IgA, IgG e IgM se determinan mediante test serológico ELISA. Las características de los pacientes aparecen en la tabla I.

Resultados: La mediana de edad fue de 58 años (20-90), siendo mujeres el 55,6 %. De todos los pacientes (27), únicamente

Tabla I.

Características		Pacientes (n = 27)	Rango de referencia
Edad (años)		58 (20-90)	
Sexo	Mujer	55,6 %	
	Varón	44,4 %	
FRCV	HTA	37 %	
	Dislipemia	33 %	
	Diabetes	11 %	
	Fumador	14,8 %	
	Obesidad (IMC > 30 kg/m^2)	18,5 %	
Antecedentes médicos previos	Enfermedades autoinmunes	11,1% (3/27)	
	Enfermedades oncohematológicas	7 % (2/27)	
Cifras de laboratorio	Hemoglobina	13,6 (9,2-16,2)	g/dL (13,0-16,8)
	Plaquetas	222 000 (108 000-599 000)	x1000/µl (140-450)
	Linfocitos	1100 (100-3100)	x1000/µl (1,2- 4,0)
	LDH	329 (190-811)	U/L (135 - 225)
	PCR	7,32 (0,04-36,6)	mg/dL (0,10-0,50)
	Ferritina	1070 (137-7459)	ng/mL (30-400)
	Fibrinógeno	648 (373-1412)	mg/dL (200-560)
	IL-6	252 (0-782)	pg/mL (< 40)
	Dímero D	2367 (223-8138)	ng/mL (< 500)
	AP	83 (60-115)	% (5-140)
	TP	12,8 (10,7-16,5)	s (9,7-13,9)
	TTPa	TTPa: 32 (21-48)	s (26-39)
	Anticoagulante lúpico	22,2% (6/27)	
	Anti-cardiolipina	0 % (0/27)	
	Anti-B2 glicoproteína	3,7 % (1/27)	
UCI	Ingreso	22,2 % (6/27)	
	Mediana de estancia (días)	25 (6-30)	

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.)..

Características		Pacientes (n = 27)	Rango de referencia
Evento trombótico	Arterial	Isquemia arterial de MII 7,4 % (2/27)	
	Venoso	TVP 22,2 % (6/27)	
		TEP 37 % (10/27)	
		Ictus 7,4 % (2/27)	
Anticoagulación		HBPM 40,7 % (11/27)	
		ACOD 11,1% (3/27)	
		AVK 3,7 % (1/27)	
Exitus		11,1 % (3/27)	

en 6 casos (22,2 %) se halló un resultado positivo para AL y un único caso para anti-ß2-glicoproteína IgA (3,7 %). No se identificó ningún caso doble positivo. Solo uno de ellos presentaba TTPa alargado.

Al menos 15 pacientes (55,5 %) presentaron algún evento trombótico, de los cuales solo 2 de presentaban AL positivo y otro más anti-ß2 glicoproteína IgA.

6 pacientes requirieron ingreso en UCI (todos por insuficiencia respiratoria asociada a SDRA), 5 sufrieron un evento trombótico, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) el más frecuente (56 %). Se objetivó AL positivo en un 50 % de los casos. Esto supone un claro aumento respecto al número total de pacientes donde esta positividad se situaba en el 22,2 %, lo que resulta en consonancia con lo descrito por Helms y cols. (1).

En cuanto a la posible utilidad del TTPa como valor predictivo de positividad de AL, tal y como describían Bowles y cols. (2) y Connell cols. (3), consideramos que es poco sensible, siguiendo la línea de Beyrouti R y cols. (4), debido a la interferencia de otros factores como el factor VIII que pudiera disminuirlo o, por el contrario, la elevación la PCR o descenso del factor XII que actuarían aumentándolo.

De los 27 pacientes, hubo 3 *exitus,* todos como consecuencia de insuficiencia respiratoria, aunque todos habían presentado algún evento trombótico; mientras que solo uno de ellos era AL positivo.

Conclusión: Según nuestra experiencia y al igual que Zhang y cols. (5) consideramos que la determinación de AL no es necesaria en estos pacientes, por la su variabilidad transitoria y la ausencia de capacidad predictiva del riesgo trombótico, lo que no modifica la conducta anticoagulante, tal y como también comentaban en su publicación Harzallah y cols. (6).

Todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 deben recibir profilaxis antitrombótica, independientemente de la presencia o no de anticoagulante lúpico, ya que se ha observado un mayor riesgo trombótico en estos pacientes muy probablemente como consecuencia de varios factores, como hiperinflamación, activación plaquetaria y disfuncionalidad endotelial provocadas por el virus SARS-CoV-2.

Bibliografía

1. Helms J et al. High Risk of Thrombosis in Patients With Severe SARS-CoV-2. Infection: A Multicenter Prospective Cohort Study. Intensive Care Med. 2020 May;4;1-10.
2. Bowles L, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients With Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 5;NEJMc2013656.
3. Connel NT, et al. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost. 2020 May 07.
4. Beyrouti R, et al. Characteristics of Ischaemic Stroke Associated With COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Apr 30;jnnp-2020-323586.
5. Zhang Y, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients With Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):e38.
6. Harzallah I, et al. Lupus Anticoagulant Is Frequent in Patients With Covid-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr 23.

PO-467 Estudio descriptivo de eventos tromboembólicos en una cohorte de pacientes con COVID-19 tratados precozmente con pulsos de corticoides según protocolo

Fábregas Ruano MT; Collado Pérez MC; Collazo Yáñez D; Pérez Guerrero P; Caamaño Selma O

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción y objetivos: Revisión restrospectiva de eventos tromboembólicos (ETEV) registrados en una cohorte de pacientes afectados por COVID-19 tras recibir, según protocolo, tratamiento con pulsos de dexametasona 40 mg durante 3 días o metilprednisolona 250 mg durante 3 días y posterior desescalada gradual de dosis.

Material y métodos: Revisión de las características demográficas, variables analíticas y resultados de pruebas de imagen en una cohorte de pacientes infectados por SARS-CoV-2 en nuestro centro desde el 13 de marzo hasta el 15 de mayo de 2020.

Resultados: Se recogieron datos de 136 pacientes durante el periodo descrito. De ellos, 55,9 % eran hombres y 44,1 %, mujeres. La edad media era de 68 años y la mediana, 70. El 78 % de ellos, presentaban infiltrados focales o bilaterales sugestivos de afectación por COVID. Se registraron 5 pacientes con ETEV espontáneos y una paciente con trombosis de la yugular asociado a catéter venoso central, todos ellos con neumonía en la radiografía. Dos de esos pacientes con ETEV espontáneo ya lo presentaban al ingreso. El valor medio de d-dímero fue de 1903,25 ng/mL, de fibrinógeno 656,52 g/mL, de plaquetas 224 500/mc y de ferritina 1089,03 ng/mL. En las tablas asociadas se pueden observar la desviación estándar y valores máximos y mínimos de cada variable.

Conclusiones: El número de pacientes atendidos y de ETEV registrados es pequeño. No obstante, su análisis nos permite observar que se ha atendido pacientes que en un 77,9 % presentaban infiltrados focales o bilaterales sugestivos de afectación por COVID. Se ha postulado que el uso temprano de corticoides en pulsos a altas dosis podría, además de inhibir la tormenta de citoquinas, dificultar el proceso de inmunotrombosis asociado al COVID-19. La experiencia recogida en nuestro centro es que, de un total de 136 pacientes, tan solo 3 presentaron ETEV tras el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 con corticoterapia a alta dosis en bolos (Tablas I-V).

Conclusiones: Si bien es preciso seguir investigando en profundidad, las primeras observaciones nos permiten hipotetizar que, tal vez, este sea un tratamiento inicial adecuado para frenar los primeros efectos sistémicos del SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses: Declaramos la total ausencia de conflictos de interés.

Tabla I.

D-dímero ng/ml al ingreso	
Media	1903,25
Mediana	644,00
Desviación estándar	4642,082
Rango	30 499
Mínimo	1
Máximo	30 500

Tabla II.

Fibrinógeno mg/mL al ingreso	
Media	656,52
Mediana	652,50
Desviación estándar	223,490
Mínimo	81
Máximo	1259

Tabla III.

Plaquetas/mc al ingreso	
Media	224 500
Mediana	210 500
Desviación estándar	90 283,422
Rango	573 000

Tabla IV.

Ferritina ng/ml al ingreso	
Media	1089,53
Mediana	515,95
Desviación estándar	2025,004
Mínimo	19
Máximo	15 526

Tabla V.

Radiografía de tórax al ingreso	Frecuencia	Porcentaje
No realizada	5	3,7
Normal	25	18,4
Infiltrado focal	49	36,0
Infiltrado bilateral	57	41,9
Total	136	100,0

Bibliografía

1. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020; 507:167-73.

PO-468 Trombosis en SARS-CoV-2, análisis retrospectivo de un centro hospitalario

Millacoy Austenrritt DP[1]; Galicia Flores T[2]; Lorza Gil L[1]; Rubio Obanos MT[1]; Quilez Agreda D[1]

[1]Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra. [2]Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Introducción: Se ha observado que los pacientes con la infección por el nuevo virus SARS-CoV-2 presentan una predisposición a eventos trombóticos. Esto se ha asociado a la inflamación, hipoxia y coagulopatía secundarias a la infección, por lo que es importante la sospecha, el estudio y la prevención de estos eventos ya que ocasionan una mayor morbimortalidad.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en Hospital Reina Sofía de Tudela, durante los meses de marzo y abril del 2020. Se evaluó la analítica y los datos de gravedad al ingreso, a las 72 horas y al alta o última existente. Las variables estudiadas fueron estancia hospitalaria, antecedentes personales patológicos, tratamiento antitrombótico durante el ingreso, tratamiento contra COVID-19, desarrollo de evento trombótico y mortalidad.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 95 pacientes ingresados de un total de 345 pacientes PCR positivas realizadas en el hospital. La media de edad fue de 67,5 años (30-92), el 52,6 % fueron hombres. En el análisis por edad y sexo se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) donde la media de edad en hombres es 71,9 respecto a 62,71 en mujeres. El 17,1 % no presentaba antecedentes interés, el resto por orden de frecuencia HTA (48,4 %), dislipemia (32,6 %), diabetes *mellitus* (18,9 %), obesidad (16,8 %), antecedentes cardiovasculares (16,8 %), ACV (5,3 %) EPOC (4,2 %). Un 5,3 % tenían alguna enfermedad hematológica.

Un 19,9 % de los pacientes presenta antecedentes de fibrilación auricular de los cuales un 63,3 % de estos estaban bajo tratamiento con acenocumarol. Ningún paciente presentaba diagnóstico de trombofilia.

A nivel analítico se describen los porcentajes de los parámetros con relación a infección severa en la tabla I.

En cuanto al tratamiento antitrombótico el 69,5 % de los pacientes se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas, el 4,3 % a dosis intermedia, un 16 % a dosis terapeútica, el resto no se pautó tratamiento o mantuvo anticoagulación oral.

Un 3,2 % de los pacientes presentó evento trombótico, 2,1 % asociado a TEP y 1,1 % asociado a trombosis de la vena cefálica. No se asoció *exitus* a estos eventos. El tratamiento del SARS-COV-2 se describe en la tabla II. La media de días de ingreso fue de 14,28 días, de los cuales 15,8 % de los pacientes ingresó en UCI con media de estancia hospitalaria de 29,13 días. Se ha observado un 13,7 % de mortalidad en este grupo de pacientes, siendo el 93,3 % hombres de los cuales un 40 % eran paciente crítico.

Conclusiones: La aparición de eventos trombóticos, es una de las principales complicaciones de la infección por SAR-CoV-2, por ello la importancia de la tromboprofilaxis en las fases precoces así como la implantación de protocolos para el manejo y ajuste del mismo. En nuestra serie se observó solo un 3,2 % de incidencia de eventos trombóticos. Se puede explicar por la dificultad en cuanto a la sintomatología respiratoria superponible así como frecuente presencia de DD elevado sin evento trombótico asociado. Sin embargo, concluimos que la anticoagulación a dosis profiláctica reduce el riesgo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla I. Datos analíticos

Dímero D (FEU (mL) %				
	Rangos	**Ingreso**	**72 horas**	**Alta Última AS**
	(51-473 000)			
*< 1500		85,2 %	75,3 %	77,6 %
*1501-2999		4,9 %	11,7 %	10,5 %
*> 3000		9,9 %	13,0 %	11,8 %
PCR (mg/L)				
	(0,5-2053)			
*< 100		75,0 %	74,4 %	93,9 %
*> 100		25,0 %	22,6 %	6,1 %
Ferritina (mg/L)				
	(75-2771)			
*< 1000		63,0 %	77,1 %	86,3 %
*> 1000		37,0 %	22,9 %	13,7 %
Linfocitos mm^3				
	(100-13 000)			
*< 800		29,80 %	15,70 %	4,5 %
*> 800		70,20 %	84,30 %	95,5 %

Tabla II. Características demográficas

Características de los pacientes		
Sexo	**Mujer**	**Hombre**
n ingreso (%)	45 (47,4 %)	50 (52,6 %)
n no ingreso (%)	179 (70,5 %)	75 (29,5 %)
n ingresos que precisaron UCI (%)	5 (11,11 %)	10 (20 %)
Edad (años):		
- Mediana	60,81	67,89
- Rango	18-194	14-96
- Mediana ingresados	62,71	71,9
- Rango ingresados	30-87	47-92
Antecedentes n (%)		
Sin antecedentes 17 (17,9 %)	12 (26,7 %)	5 (11,1 %)
HTA 46 (48,4 %)	15 (33,3 %)	31 (62 %)
Dislipemia 31 (31,2 %)	12 (26,7 %)	19 (38 %)
Diabetes *mellitus* 18 (18,9 %)	7 (15,6 %)	11 (22 %)
Obesidad 16 (16,8 %)	10 (22,2 %)	6 (12 %)

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Características demográficas

Características de los pacientes		
Sexo	**Mujer**	**Hombre**
Cardiovasculares 16 (16,8 %)	5 (11,1 %)	11 (22 %)
ACV 5 (5,3 %)	3 (6,7 %)	2 (4 %)
EPOC 4 (4,2 %)		4 (8 %)
Fibrilación auricular n = 18		
Acecumarol 12 (12,6 %)		
Warfarina 1 (1,1 %)		
Apixaban 2 (2,1 %)		
Dabigatran 1 (1,1 %)		
Rivaroxaban 2 (2,1 %)		
Diagnóstico hematológico n (%) 5 (5,3 %)		
Síndrome mielodispásico 1 (20%)		
GMSI 2 (40 %)		
LLC 1 (20 %)		
LNH 1 (20 %)		
Tratamiento SARS-CoV-2 n (%)		
Hidroxicloroquina 78 (82,1 %)		
Lopinavir/ritonaver 67 (70,5 %)		
Azitromicina 40 (42,1 %)		
Otros antibióticos 49 (51,6 %)		
Corticoides 15 (15,8 %)		
Tocilizumab 5 (5,3 %)		
Interferón 6 (6,3 %)		
Tratamiento antitrombótico		
HBPM a dosis terapéuticas 15 (15,8 %)		
HBPM a dosis intermedias 4 (4,2 %)		
HBPM a dosis profiláctics 67 (70,5 %)		
Anticoagulación oral 3 (3,2 %)		
No tratamiento 6 (6,3 %)		
Eventos trombóticos n (%)		
TEP 2 (2,1 %)		
Otras trombosis 1 (1,2 %)		
Estancia hospitalaria	**Ingreso**	**UCI**
Días (media)	14,28	29,13
Exitus n (%)		
- Total		6 (40 %)
- Mujeres	7 (9,53 %)	1 (16,6 %)
- Hombres	7 (100 %)	5 (83,3 %)

PO-469 Adaptándonos a la pandemia por COVID-19: cambio del protocolo de transfusión hospitalaria para optimizar recursos y minimizar riesgos

Vidán Estévez J; Almela Á; Alonso Martín S; Carbajo Martínez M; Bernabé A; Carbajo Martínez M; Padilla I; González González P; Ballina B; Rodríguez JA

Complejo Asistencial Universitario de León. León

Introducción: La pandemia originada por el SARS-CoV-2 nos ha cambiado a todos. Desde las primeras infecciones y los primeros ingresos, todos los hospitales hemos ido adaptando nuestra forma de trabajar. Estos cambios se llevaron a cabo en dos frentes distintos: el de los pacientes ingresados a causa del virus (pacientes en planta con COVID-19); y el del resto de pacientes ingresados (plantas no COVID-19) que precisaban seguir recibiendo la atención y tratamientos adecuados. En este contexto era necesario optimizar al máximo los recursos disponibles y tratar de que se contagiaran el menor número de personas en nuestro Hospital. El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra adaptación a la pandemia en su peor momento y determinar las características de pacientes con COVID-19 que han necesitado transfusión.

Métodos: Nuestro servicio de transfusión está integrado por médicos y enfermeras, siendo estas últimas las responsables de transfundir a todos los pacientes del Hospital, de modo que la seguridad transfusional queda garantizada porque la enfermera que hace la extracción de la muestra para las pruebas de compatibilidad, es la misma que, tras identificar correctamente al paciente, transfunde los concentrados de hematíes. Tras constatar la escasez de equipos de protección individual y el hecho de que nuestras enfermeras podrían ser un vector de transmisión importante, se cambió el protocolo. Todo paciente ingresado en una planta COVID que precisaba de transfusión de hematíes, su enfermera de planta le sacaba una muestra para pruebas coincidiendo con una de las entradas diarias a la habitación del paciente. Una vez la sangre estaba cruzada, la enfermera del servicio de Transfusión se ponía de acuerdo con la de Planta para que en otro de los accesos rutinarios se realizara el acto transfusional. La enfermera de planta equipada con su equipo EPI, debería sacar una muestra a la puerta de entrada de la habitación para que la enfermera transfusora comprobara nuevamente el Grupo sanguíneo en cabecera y así poder asegurar la seguridad transfusional.

Resultados: En el periodo álgido de la pandemia, desde el 15 de marzo hasta el 15 de mayo de 2020, se transfundieron en el Complejo Asistencial de León, un total de 376 pacientes. De estos, 65 pacientes tenían infección por SARS-CoV-2 y estaban ubicados en diferentes plantas COVID-19. De los 65 pacientes; un 78,5 % son varones con edad de 74,1 ± 11,2 años. El 56,9 % de los pacientes eran del grupo sanguíneo A, el 36,9 % del grupo 0, el 3,1 % del grupo B y el 3,1 % del grupo AB. El 41,5 % habían sido transfundidos previamente. La media de transfusiones durante el ingreso fue de 4. En el periodo analizado, a pesar de la brusquedad del cambio en el protocolo de transfusión, no se documentó ninguna reacción transfusional ni ningún incidente transfusional.

Conclusiones: La pandemia por COVID-19, la escasez de material EPI en el momento álgido y la gestión de recursos humanos, nos obligó a cambiar nuestro protocolo de transfusión hospitalaria. El protocolo fue eficaz y los cambios así quedarán protocolizados para situaciones de pandemia venideras.

PO-470 Utilidad de la determinación de dímero-D y de proteína C reactiva al ingreso por COVID-19 en la clasificación de los pacientes con riesgo de presentar tromboembolismo pulmonar

Benito N; Mateo J; Filella D; Fortuna AM; Giménez-Palleiro AM; Carrasco M; Castellví I; Domingo P

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: En los pacientes ingresados por COVID-19 existe un elevado riesgo de trombosis. Por ello, se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el ingreso hospitalario. La posología de las HBPM se ha adaptado de manera heterogénea a valores biológicos y a parámetros clínicos de gravedad sin una evidencia científica que avale esta estrategia. Las manifestaciones clínicas de tromboembolismo pulmonar (TP) pueden solaparse con la de la afectación pulmonar por la propia COVID-19. Por ello sería muy útil saber qué pacientes tienen más riesgo de TP para dirigir mejor sospecha y para establecer las estrategias de profilaxis más adecuadas.

Métodos: En marzo y abril de 2020, se recogieron datos de manera prospectiva de los pacientes ingresados en nuestro centro con diagnóstico confirmado de COVID-19. En todos ellos se determinaron, entre otros parámetros, dímero D (DD) y la proteína C reactiva (PCR). En los pacientes con sospecha de TP según el protocolo del centro se realizó angio-TC pulmonar (ATCP).

Resultados: En total, de 1275 pacientes con COVID-19, se realizó ATCP en 76 y 32 fueron diagnosticados de TP (2,6 % [95 CI 1,7 %-3,5 %]). Los pacientes con TP eran más mayores, con inferior ratio PaO_2:FiO_2 y con niveles más elevados de DD y PCR. Precisaron en mayor proporción ingreso en UCI y ventilación mecánica. La estancia hospitalaria fue más prolongada en los pacientes con TP pero la mortalidad no fue diferente de los pacientes sin TP. La cifra de PCR = 150 mg/L y DD = 1000 ng/mL al ingreso y el pico de DD = 6000 ng/mL fueron factores independientes de TP. La administración de HBPM a dosis profilácticas no parecía prevenir el TP en estos pacientes. El pico de PCR presentaba correlación con el pico de DD y ambos inversamente con la ratio PaO_2:FiO_2.

Conclusiones: La incidencia de TP en los pacientes ingresados por COVID-19 fue del 2,6 %. Los niveles de PCR y DD al ingreso ayudan en la sospecha clínica de estos pacientes. Probablemente se requieren dosis superiores a las profilácticas de HBPM para prevenir TP.

PO-471 Colaboración entre centros y seguimiento posquirúrgico: el valor de la telemedicina

Zagrean D[1]; De la Corte-Rodríguez H[2]; Butta-Coll N[2]; Monzón-Manzano E[2]; García-Barcenilla S[2]; Aguilera Sanz C[3]; Jiménez-Yuste V[2]; Álvarez-Román MT[2]

[1]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [2]Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. [3]Hospital del Bierzo. Ponferrada, León

Introducción: Ya es conocido que la pandemia ha afectado de muchas maneras el Sistema Nacional de Salud y su funcionamiento normal, por lo que las unidades asistenciales de los hospitales públicos han tenido que reorganizarse y adaptarse a la situación en cada momento, manteniendo a la vez la atención a las poblaciones que normalmente atendían previamente a la pandemia y garantizando su atención posterior. En este caso, se describe el seguimiento postoperatorio de una cirugía ortopédica en un paciente con Hemofilia A grave (HAG) a través de la telemedicina (TM) desde los Servicios de Hematología, Traumatología y Rehabilitación del Hospital Universitario La Paz y con la colaboración con un hospital local.

Caso clínico: Paciente de 56 años diagnosticado de HAG en profilaxis profilaxis terciaria con rFVIII a 40/UI/kg cada 48 horas. Presentaba una artropatía grave por lo que se programa la cirugía en dos etapas por sospecha de infección, realizándose la implantación de una prótesis total de rodilla de vástago largo por hueso osteoporótico el 10 de marzo de 2020.

Se administra previamente un bolo de rFVIII a 50 UI/kg seguido de infusión continua. Los niveles de FVIII fueron 1,8 % preinfusión, 181,9 % 20 minutos después, 113,5 % 4 horas posterior y 113,5 % 24 horas posterior. En ese momento tras la evaluación del riesgo beneficio y por seguridad por el elevado riesgo de infección con SARS-CoV-2, se decide alta. En ese momento presentaba niveles de FVIII de 92,3 % y la herida tenía buen aspecto, ausencia de sangrado, extensión completa en el plano sagital, flexión de 30 grados y la radiografía objetivaba la correcta colocación de la prótesis.

Al no poder mantenerse una infusión continua durante el traslado a su centro regional (a 400 km) se pautaron dosis de 40 UI/kg cada 8 horas durante 48 horas hasta contactar con el hospital de su localidad de origen y ajustar el tratamiento según los niveles plasmáticos de FVIII. A su llegada a domicilio contactamos para evaluar sangrado, dolor y evaluar constantes vitales. Esto se verificó cada 8 horas los primeros 10 días, controlando el dolor con metamizol. Los hematólogos, el médico rehabilitador y los cirujanos ortopédicos participaron en videoconferencias diarias para conocer el estado del paciente. Esto permitió evaluar el progreso en la movilidad articular y el sangrado. Posteriormente el control fue a través de correo electrónico mediante imágenes y el tratamiento hematológico coordinado con el hematólogo local, tomando muestras a domicilio. Como complicación presentó un hematoma subcutáneo en la semana de la cirugía que fue evaluado con fotografías con completa resolución 3 días después. Las sesiones de fisioterapia se realizaron de forma remota con la ayuda de la familia del paciente.

Discusión: La situación de salud causada por COVID-19 ha acelerado la implementación rápida de programas de TM,

y consideramos que puede ser una buena estrategia para controlar a los pacientes si se vuelve a producir un pico incontrolado y, que siguiendo recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, no deben asistir al hospital.

PO-472 Características clínicas y evolución de los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) previamente anticoagulados. Experiencia en un centro

Martínez de Sola M; Rámila Herrero E; Piedra Sánchez J; Segura de la Torre L; Gallego Díaz M; Vilaseca Creus X; Muñoz Marín L; Perea Durán G; Soler Campos A
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

Introducción: La COVID-19 se ha asociado a un aumento de eventos trombóticos y una mortalidad elevada. Por este motivo los expertos han recomendado el uso de heparina, aunque su eficacia aún no se ha validado. Se ha postulado que la anticoagulación podría tener un efecto beneficioso en las complicaciones de COVID-19.

Objetivo y métodos: Se revisaron retrospectivamente las características clínicas, el valor del dímero D máximo y las complicaciones en los pacientes hospitalizados más de 24 horas por COVID-19 de marzo a mayo de 2020 en nuestro centro. Se excluyeron del análisis los pacientes trasladados a la unidad de cuidados intensivos (UCI). El objetivo fue comparar los datos clínicos, analíticos, la tasa de trombosis, de empeoramiento clínico (aumento de los requerimientos de oxígeno con FiO_2 = 40 %), traslado a UCI y mortalidad relacionada con la infección de los pacientes anticoagulados previamente por otras patologías respecto a los pacientes no anticoagulados.

Resultados: Se incluyeron 656 pacientes hospitalizados por COVID-19; 47 (7,2 %) de ellos se encontraban anticoagulados por otras patologías al momento del ingreso y durante toda la hospitalización. Las causas de dicha anticoagulación eran: 85 % fibrilación auricular, 0,2 % prótesis valvular cardiaca y 12,8 % trombosis venosa/tromboembolismo previo. El 74 % se anticoagularon con heparina de bajo peso molecular. La mediana de edad fue de 80 años (rango 26-96) y 65 años (rango 21-100) para los pacientes previamente anticoagulados y no anticoagulados, respectivamente (p = .000). Comparando los dos grupos (anticoagulados y no anticoagulados) se observó: hipertensión en un 68,1 % vs. 47,1 % (p = .006), incidencia de cardiopatía 91,5 % vs. 15,1 % (p = .000), antecedentes de neoplasia 29,8 % vs. 11,2 % (p = .000) e insuficiencia renal crónica 25,5 % vs. 8 % (p = .001). El sexo, ser fumador u obeso, presentar dislipemia, diabetes o neumopatía no mostraron significación en el estudio univariante.

Aunque los pacientes mostraron niveles de dímero D menores [908 ng/mL (RIC 1586) *vs.* 1264,5 ng/mL (RIC 2973), $p = .073$], no hubo diferencias en la tasa de trombosis: 1 evento trombótico en los 47 pacientes anticoagulados (2,1 %) y 17 en los 609 pacientes no anticoagulados previamente (2,8 %), $p = 1$.

La evolución mostró que los pacientes anticoagulados presentaron: una mayor tasa de empeoramiento clínico pero sin significación estadística (46,8 % vs. 37,6 % p = .2); se trasladaron a UCI un 2,1 %, respecto al 5,9 % (p = .5) y la mortalidad fue más elevada (36,2 % vs. 18,1 %, p = .002). No presentaron ninguna complicación hemorrágica.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con COVID-19 (excluyendo los pacientes ingresados en UCI) no se observaron diferencias en la tasa de trombosis respecto a la anticoagulación previa. Presentaron una mediana de edad superior y mayor comorbilidad que podría explicar el aumento de la mortalidad en estos pacientes. No se han documentado complicaciones hemorrágicas**.**

PO-473 Implicación del D dímero como factor pronóstico en la neumonía por SARS-CoV-2

Acevedo García RM; Bombín Canal C; Cebeira Moro MJ; De la Fuente Graciani I; Gómez García LM; Bourgeois García M; Golvano Guerrero EM; Cuello García R; García de Coca A; Pérez González S; Pérez Martínez Ca; Caballero Berrocal JC; Tamayo Velasco Á; García Bacelar A; Peñarrubia Ponce MJ
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: El D-dímero (DD) es un producto de la degradación de la fibrina que se genera durante la fibrinólisis. El DD no es específico de trombosis, ya que existen distintas condiciones fisiológicas en las cuales puede encontrarse elevado.

El nuevo coronavirus se reportó por primera vez en Wuhan (China), a finales de diciembre de 2019. El virus se ha denominado SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa se conoce como enfermedad por COVID-19.

Hay estudios que sugieren que la COVID-19 puede producir un estado de hipercoagulabilidad y que la trombosis microvascular pulmonar desempeña un papel importante en la insuficiencia respiratoria progresiva que presentan estos pacientes. Estos pacientes presentan una activación patológica de la trombina, observándose un estado protrombótico, siendo el D-dímero el parámetro más apropiado para reconocer este estado trombofílico.

Según estudios realizados a partir de pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 en el área de Wuhan en China han demostrado que el D-dímero es un índice pronóstico relevante de mortalidad. Dichos estudios indican que cifras de D-dímero superiores a 1000 ng/dL se asocian con un riesgo 18 veces superior de mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el que se recogen 166 pacientes que fueron ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 y se les solicitó el estudio del D-dímero desde marzo de 2020 a junio de 2020. Hemos estudiado la relación entre los niveles de D-dímero por encima de 1000 ng/dL con el aumento de la mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y la aparición de un evento tromboembólico.

Resultados: En nuestro estudio, la mediana de edad fue 68 años (31; 98). El 56 % eran varones y el 46 % mujeres. El 43,4 % (72 pacientes) presentaban unos niveles de D-dímero por encima de 1000 ng/dL. El 21,7 % (36 pacientes) presentaban unos niveles

de D-dímero por encima de 3000 ng/dL y el 7,2 % (12 pacientes) presentaban valores extremos por encima de 20 000 ng/dL.

El 9,6 % (16 pacientes) de los pacientes estaban tomando algún tipo de anticoagulante previo al ingreso, el 5,4 % tomaban acenocumarol (Sintrom®) y el 4,2 % estaban siendo tratados con algún anticoagulante oral de acción directa. Paradójicamente, tan solo el 1,2 % de los pacientes presentaron un evento tromboembólico durante el ingreso, con unos niveles de D-dímero por encima de 1000 ng/dL, habiendo recibido tratamiento anticoagulante profiláctico.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 24,7 % (41 pacientes). Se observó que el 87,8 % (36 pacientes) presentaban unos niveles de D-dímero superiores a 1000 ng/dL y, de ellos, el 17 % (7 pacientes) estaban tomando algún tipo de anticoagulante previo a ingreso.

Conclusiones: El impacto pronóstico del D-dímero en la morbimortalidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ha producido un incremento de su solicitud durante los últimos meses. En nuestro estudio, la elevación de las cifras de D-dímero por encima de 1000 ng/dL se ha correlacionado con una peor evolución clínica y un aumento de la mortalidad y, tan solo el 1,2 % de los pacientes presentaron un evento tromboembólico.

A pesar de los niveles aumentados de D-dímero, no se observaron eventos tromboembólicos en nuestros pacientes.

PO-474 Utilidad clínica de la medición del fragmento 1+2 de la protrombina en el contexto de COVID-19

Magai Barallobre A; Herrero Martín S; López Alonso V
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: La infección por COVID-19 asocia con alteraciones en el perfil de coagulación, con incremento de los factores procoagulantes como el dímero-d, que han sido asociados a mayor mortalidad. El fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) se escinde de la protrombina cuando el factor Xa activa su conversión en trombina por lo que refleja la activación del sistema de la coagulación. Este parámetro no ha sido reportado en la bibliografía científica del COVID-19.

Objetivos: El presente estudio ha sido diseñado para:

1. Evaluar la correlación entre el fragmento 1+2 de la protrombina y el dímero-D (DD).
2. Evaluar su papel en el pronóstico de la enfermedad por COVID-19 y la aparición de eventos trombóticos.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo realizado en 81 pacientes con diagnóstico de COVID-19 e ingresados desde el día 1 de abril de 2020 hasta el 30 de abril en nuestro centro hospitalario. El estudio de DD fue realizado por inmunoturbidimetría, (Innovance* D-Dimer, Siemens), el análisis del fragmento 1+2 protrombina se realizó mediante técnica de quimioluminiscencia LOCI (Siemens) en coagulómetro Atellica. Se subclasificaron según los niveles de DD en: 3-10 mg/L (n = 23), 10-20 mg/L y > 20 mg/L. Los niveles de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) se han dividido según el protocolo del hospital en: no anticoagulación, dosis profilácticas, dosis intermedias y dosis terapéuticas.

En el análisis estadístico se adoptó la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias entre grupo. La regresión lineal comparó el DD, el fragmento 1+2 y los niveles de anticoagulación. Se aplicó la regresión logística para analizar la trombosis y *exitus* junto con los parámetros de DD, nivel de anticoagulación, edad y sexo. Por último, se aplicó la prueba de chi-cuadrado entre los grupos de DD. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS.

Resultados: El F1+2 y DD se correlacionan con una r = 0,779 y p < 0,05 y añadiendo la variable de anticoagulación r = 0,812 y p < 0,05. Para cada unidad de DD el fragmento 1+2 aumenta en 33,86 unidades (p < 0,05) y cada aumento en el nivel de anticoagulación, supone que los niveles de F1+2 se reducen en 134,98 unidades (p < 0,05). Las variables sexo y la edad, no mostraron resultados significativos.

No se obtuvieron resultados significativos (p > 0,05) comparando dímero-d, anticoagulación, edad y sexo con trombosis y *exitus.*

Para la comparación trombosis y *exitus* de los grupos 1, 2 y 3 se aplicó la prueba de chi-cuadrado con tablas cruzas sin obtener resultados significativos. Finalmente, se analiza la distribución por edades entre los diferentes grupos con la prueba de Kruskal-Wallis sin poder descartar la hipótesis nula.

Conclusiones:

1. Hemos encontrado una correlación positiva entre los niveles de DD y el fragmento 1+2 de la protrombina, así como su afectación por los niveles de anticoagulación.
2. No encontramos relación pronostica: No existen diferencias significativas para estos parámetros analíticos entre los diferentes subgrupos en relación al sexo, edad, frecuencia de eventos trombóticos y *exitus.*

PO-475 Seguridad y eficacia del tratamiento con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa en pacientes hospitalizados por COVID-19: efectos del tratamiento en los parámetros hematológicos. Diseño del estudio

Solanich X[1]; Pedro-Botet ML[2]; Domingo P[3]; Carbone J[4]; Estrada V[5]; Almirante B[6]; Calderón E[7]; Ribó N[7]; Navarro-Puerto J[7]; Mondou,E[8]

[1]Hospital Universitari de Bellvitge. L´Hospitalet de Llobregat, Barcelona. [2]Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. [3]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [4]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [5]Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. [6]Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [7]Grifols. Barcelona. [8]Grifols. Raleigh NC. EE. UU.

Introducción: La enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) es una infección respiratoria que puede provocar hiperinflamación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipooxigenación, coagulación intravascular diseminada, trombosis y fallo multiorgánico. En pacientes con COVID-19, los niveles elevados de dímero D al ingreso hospitalario y un recuento bajo en plaquetas se han asociado con una mayor gravedad y mortalidad en la enfer-

medad. Las propiedades inmunomoduladoras de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) podrían reducir la hiperinflamación y, por tanto, la morbilidad y mortalidad de COVID-19. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de altas dosis de IGIV (flebogamma 5 % y 10 % DIF; Grifols) y sus efectos en los parámetros hematológicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Métodos: Este estudio se plantea como multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, que compara dosis altas de IGIV (2 g/kg) junto con tratamiento médico estándar (TME) en comparación con TME. Se incluyen pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 y confirmado mediante PCR, con infiltrados radiográficos pulmonares, PaO_2/FIO_2 > 300 a = 450 mmHg y uno de los siguientes marcadores: dímero D > rango de referencia, ferritina > 400 ng/mL, LDH > 300 U/L o proteína reactiva C (PRC) > 40 mg/L. Los criterios de exclusión son ventilación mecánica invasiva, ingreso en UCI y cualquier enfermedad que pueda suponer un riesgo médico. El diseño del estudio fue aprobado por el comité ético y las autoridades sanitarias.

Resultados: Se aleatorizarán 100 pacientes y se evaluarán durante 29 días. Los objetivos principales de eficacia son mortalidad por todas las causas, ingreso en la UCI y dependencia de ventilación asistida. Los objetivos secundarios incluyen la duración de la estancia hospitalaria, la dependencia de oxígeno o el inicio de soporte respiratorio, la gravedad, estado y respuesta clínica, hasta el día 29. Los objetivos exploratorios incluyen parámetros bioquímicos de hiperinflamación y coagulación (dímero D > 1000 ng/mL, ferritina > 500 ng/mL, LDH > 300 U/L, PRC > 70 mg/L, perfil de citoquinas). A nivel hematológico, se determinará el recuento absoluto de linfocitos, hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento diferencial de leucocitos y la prueba de antiglobulina directa. Se analizará el cambio cuantitativo en la carga viral de SARS-CoV-2 por PCR y los anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Se monitorizarán los acontecimientos adversos. El estudio se inició en abril de 2020 y se encuentra en fase de inclusión de pacientes.

Conclusiones: Los resultados de este estudio en pacientes COVID-19 hospitalizados podría evaluar el efecto de la terapia con altas dosis de IGIV en los parámetros inflamatorios y hematológicos.

Declaración de conflicto de intereses: Este estudio está financiado por Grifols.

PO-476 ¿Qué aporta la determinación de anti-Xa en los pacientes infectados por SARS-CoV-2?

Melero Valentín P; Fernández Mellid E; Abuín Blanco A; Peleteiro Raindo A; Cid López M; Bao Pérez L; Ferreiro Ferro R; De Andrés y Jacob A; Alonso Vence N; Bello López JL

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Introducción: Con el desarrollo de los protocolos asistenciales para el manejo de pacientes con infección COVID-19, han surgido indicaciones para realizar determinaciones de actividad anti-Xa en los pacientes que reciben tromboprofilaxis en dicho contexto. Revisamos sus resultados en los pacientes críticos de nuestro Centro para identificar si tiene alguna utilidad específica en esta situación y qué aporta en el manejo clínico.

Material y métodos: Se realizaron 7 estudios de anti-Xa correspondientes a 6 pacientes (4 varones y 2 mujeres, con mediana de edad 70 años) todos ellos ingresados en Unidad Cuidados Intensivos o Reanimación por cuadros de neumonía muy grave/síndrome del distrés respiratorio del adulto que precisaron soporte ventilatorio, tratamiento inmunomodulador con corticoides, tocilizumab, antibióticos y antivíricos.

Resultados: Según nuestro protocolo asistencial, los pacientes críticos o precríticos, especialmente si presentan hipoxemia refractaria, inestabilidad hemodinámica y/o *score* ISTH > 4 deberían recibir heparina de bajo peso molecular al menos a dosis intermedias (enoxaparina biosimilar 1 mg/kg/día), pudiéndose valorar aumentar a anticoagulación terapéutica si empeoramiento de los marcadores analíticos o datos sugestivos de trombosis sin que sea posible realizar pruebas diagnósticas que lo confirmen.

Realizamos la determinación de actividad de anti-Xa según el método cromogénico en *ACL TOP family 50 series.*

Teniendo en cuenta el peso de nuestros pacientes, las pautas de heparina que recibieron y sus indicaciones los resultados se muestran en la tabla I.

Conclusiones: La determinación de la actividad anti-Xa es la técnica más utilizada para medir el efecto biológico de las HBPM, no estando indicada de forma general si no en algunas situaciones específicas: peso extremos, gestación e insuficiencia renal

Tabla I.

	Peso	Función renal	Dosis	Anti-Xa (UI/ml)	Indicación heparina
Paciente 1	92 kg	FG < 15 ml/min (hemofiltración)	Enoxaparina 8000 UI c/24 h	0'9	Fibrilación auricular + hipoxemia refractaria + *score* ISTH > 4
		FG < 15 ml/min (hemofiltración)	Enoxaparina 6000 UI c/24 h	0,47	
Paciente 2	75 kg	FG 52,3 ml/min	Enoxaparina 8000 UI c/24 h	0,34	Flutter auricular + hipoxemia refractaria + *score* ISTH > 4
Paciente 3	62 kg	FG 77,7 ml/min	Enoxaparina 4000 UI c/12 h	1	Neumonía bilateral + TEP incidental
Paciente 4	101 kg	FG 112 ml/min	Heparina no fraccionada 500 UI/hora	0,25	ECMO: tromboprofilaxis por dispositivo
Paciente 5	78 kg	FG 123 ml/min	Enoxaparina 12000 UI c/24 h	1,49	Hipoxemia refractaria + score ISTH > 4
Paciente 6	88,5 kg	FG 96 ml/min	Enoxaparina 8000 UI c/24 h	1,02	Hipoxemia refractaria + score ISTH > 4

especialmente si FG < 15 mL/min. La infección por COVID-19 ha planteado una situación de elevado riesgo trombótico en los pacientes y la necesidad de tratamientos antimicrobianos e inmunomoduladores con potenciales interacciones farmacológicas.

Según se recoge en la bibliografía las interacciones de dichos fármacos con las HBMP o HNF no son significativas y en nuestros pacientes no encontramos datos sugestivos de alteraciones del anti-Xa por efecto de tocilizumab, lopinavir/ritonavir, etc.

Las pautas de heparina en estos pacientes pueden ser diversas y adaptadas a las características y evolución del paciente, pero en relación con el ensayo antiXa no parece rentable realizarlo fuera de los supuestos habituales para dicho test, salvo quizás en los casos de trombosis bajo correcta tromboprofilaxis para poder ajustar/incrementar la dosis de forma precisa.

PO-477 COVID-19 como *trigger* de trombosis en adolescente con trombofilia

Sánchez Muñoz R; Gómez Núñez MR; Jurado Herrera S; Ponce Navarro A; Péres González NF; Giménez Garrido F; Gracia Escudero A

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Introducción: La inmunotrombosis describe la interacción entre el sistema inmune y el de coagulación como respuesta a la infección por microorganismos. Cuando estos mecanismos se activan de forma indiscriminada como en la infección por coronavirus 2019 (COVID-19) puede asociarse a coagulopatía con elevación del dímero-D y los productos de degradación de fibrina, dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica y el desarrollo de eventos tromboembólicos.

Objetivo: El objetivo de desarrollar el caso consiste en incidir en la existencia del papel de la hemostasia en relación con la fisiopatología de la COVID-19 y como consecuencia la aparición de eventos trombóticos.

Material y métodos: Se ha revisado la historia clínica de la paciente así como las pruebas complementarias realizadas. Se ha desarrollado el trabajo de acuerdo con la evidencia científica vigente sobre COVID-19 y trombosis.

Resultados: Se trata de una mujer de 15 años con antecedentes personales de acné en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO) y antecedente familiar de padre con trombosis. Acudió a Urgencias por febrícula, dolor y edema del miembro inferior izquierdo (MII) de tres días de evolución tras realizar ejercicio físico. No tos ni clínica respiratoria acompañante.

Se realizó análisis sanguíneo constatando lactato deshidrogenasa (LDH) 424 U/L, colesterol 247 mg/dL y un dímero-D 5790 kDa. Se llevó a cabo el eco-doppler de MII objetivándose trombosis venosa profunda con extensión a vena ilíaca externa izquierda. Se realizó angio-TAC abdominal envidenciándose compresión de la vena ilíaca izquierda contra la columna por la arteria ilíaca primitiva derecha (síndrome de May-Thurner), y extensión de la trombosis a vena cava inferior. Se amplió el estudio con angio-TAC torácica hallando tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral y dos focos de infartos pulmonares izquierdos.

Ante los hallazgos clínicos y radiológicos y el contexto epidemiológico (pandemia de COVID-19) se llevó a cabo el estudio de trombofilia y anticuerpos anti-COVID-19 con resultados de una doble heterocigosis para el gen de la protrombina y factor V Leiden y SARS-coronavirus-2 acIgM positivo e IgG equívoco.

Durante el ingreso se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), posteriormente con rivaroxaban 15 mg/12 horas una semana y finalmente 20 mg/24 horas. Durante el periodo de hospitalización la paciente presentó una evolución clínica favorable con normalización del dímero D y actualmente continua tratamiento anticoagulante con rivaroxaban pendiente de reevaluación clínica y radiológica de los eventos trombóticos.

Conclusiones:

1. Los pacientes con COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), en especial los que se encuentran hospitalizados. Existen una serie de recomendaciones indicadas por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia sobre dosis y uso de fármacos antitrombóticos.
2. Es importante el manejo multifactorial de factores que favorezcan un estado de hipercoagulabilidad. Así, en esta paciente que presentaba factores de riesgo genético de trombosis se añade el periodo de confinamiento, los ACO, hipercolesterolemia, la presencia de alteración anatómica y el COVID-19 sin inmunidad permanente.
3. Son necesarios la realización de estudios con un diseño adecuado para valorar la asociación entre la presencia de trombosis y la infección por COVID-19.

Conflicto de interés: No existen conflictos de interés para realizar esta comunicación.

PO-478 Trombopenia inducida por heparina en paciente afecto de COVID-19

Melero Valantín P; Fernández Mellid E; Abuín Blanco A; De Andrés y Jacob A; Bao Pérez L; Fontanes Trabazos E; Ferreiro Ferro R; Peleteiro Raindo A; Cid López A; Alonso Vence N; Bello López JL

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Introducción: Se presenta un caso de un varón de 68 años de edad con antecedentes personales de obesidad (peso 108 kg), exfumador, psoriasis en placas y carcinoma epidermoide cutáneo extirpado en mayo de 2017, cirugía de hidrocele.

Material y métodos: El día 12 de marzo acude a Urgencias de nuestro centro por fiebre y clínica respiratoria siendo diagnosticado de neumonía bilateral por COVID-19 con insuficiencia respiratoria, siendo el primer caso de nuestro centro.

Ingresó inicialmente en planta de hospitalización presentando linfopenia de 0,500 x 10^3/µL como único factor de riesgo mayor para enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19, se instaura profilaxis con enoxaparina 4000 UI subcutánea c/24 horas y se pauta tratamiento con lopinavir/ritonavir, ceftriaxona y azitromicina para la neumonía.

Resultados: Las 24 horas siguientes el paciente presenta mala evolución respiratoria transladándonse a Unidad de Críticos precisando intubación orotraqueal y aumentándose el tratamiento con Interferón c/ 48 horas y posteriormente hidroxicloroquina y tozilizumab.

Desde el octavo día en la Unidad de Críticos el paciente inicia cuadro analítico de colestasis hepática con aumento progresivo de enzimas hepáticas.

El 16.º día presenta distensión abdominal, con cifra de dímero D de 5895 ng/mL, realizándose TAC abdomino-pélvica objetivándose trombosis de la arteria hepática y ramas portales periféricas, con probable infarto hepático en segmento VIII, así como trombosis venosa al menos en venas ilíacas comunes, externa derecha y femoral.

Inicialmente se plantea la realización de fibrinolisis o trombectomía mecánica no siendo posible. El día 29 de marzo se inicia anticoagulación intravenosa con heparina sódica.

En controles seriados de hemograma durante los 4 días posteriores de anticoagulación se objetiva trombopenia progresiva con nadir de 17 000 plaquetas/µL. Tras descartar otras causas de trombopenia, se instaura la sospecha de trombopenia inducida por heparina (HIT), con un score de 5 puntos. Se solicitan anticuerpos anti-factor 4 plaquetar resultando positivos (16,76 U/mL). Se cambia anticoagulante iniciándose el día 1 de abril argatroban a dosis de 1 µg/kg/min.

Desde las 48 horas del cambio de anticoagulación presenta ascenso de cifras de plaquetas superando las 100 000 plaquetas / µL a los 10 días, sin requerimientos transfusionales. Finalmente el paciente fue *exitus* debido a *shock* séptico y fallo multiórganico.

Conclusiones: Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos especialmente aquellos ingresados en Unidades de Cuidados Críticos. Se han descrito factores asociados con mayor riesgo trombótico, recomendándose instaurar al menos profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular durante su ingreso, a pesar de la cual la trombosis un hallazgo habitual en pacientes críticos de COVID.

La aplicación de *score* HIT en este paciente orientó el diagnóstico etiológico de la trombopenia rápidamente progresiva y la actuación rápida sobre ella sin perjuicio del paciente a nivel trombótico ni hemorrágico.

PO-479 Adecuación y preparación de los laboratorios de citometría de flujo clínica durante la pandemia de COVID-19

Cordón Gallego L[1]; Colado Varela E[2]; Álvarez Flores B[3]; Caballero Velázquez T[4]; Lemes Castellano MA[5]; Vidriales Vicente MB[6]; Villamor Casas N[7]; Sempere Talens A[8]

[1]Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. [2]Complejo Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [3]Laboratorio Clínico Central de la Comunidad de Madrid. Madrid. [4]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [5]Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. [6]Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. [7]Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona. [8]Hospital Universitari i Politecnic La Fe. Valencia

Introducción: La aparición del SARS-CoV-2 ha supuesto una emergencia en los laboratorios clínicos provocando una situación sin precedentes, obligando a implementar medidas rápidas. El objetivo de este trabajo fue analizar las modificaciones relacionadas con la actividad y organización de los laboratorios de diagnóstico de citometría de flujo (CF).

Métodos: Se diseñó un cuestionario de Google Forms con variables cualitativas, difundido a través de la SEHH y la SIC. La información fue recogida entre abril-junio de 2020. El análisis de los resultados se realizó mediante Microsoft Excel y R (R Core Team 2020).

Resultados: Se recibieron 35 respuestas, todas de centros públicos españoles. La mediana de personal en el laboratorio de CF y áreas contiguas fue de 4 trabajadores (rango 2-50) con una experiencia de 11 años (rango 2-32). En 26 laboratorios (76 %) se trabaja en contigüidad con otras áreas diagnósticas, de las que el 77 % implementaron medidas contra COVID-19. El 94 % de los laboratorios trabajan exclusivamente en diagnóstico hematológico y un 6 % se dedican a inmunología y/o otras áreas, realizándose una mediana de 2000 estudios anuales (rango 150-15 000). El 94 % de los laboratorios consideran que deben revisarse sus medidas de bioseguridad y un 80 % las ha evaluado desde el inicio de la pandemia. Un 94 % de los laboratorios recibieron algún tipo de equipo de protección individual, pero solo el 50 % cumple criterios de nivel de bioseguridad BSL-2. El 88 % de los centros encuestados ha modificado en algún aspecto su forma habitual de trabajar: eliminación y restricción de pruebas (70 %), modificación del circuito de muestras (20 %) y cambios en el procesamiento (65 %). Respecto a las muestras de riesgo, 19 laboratorios continuaron procesando lavados broncoalveolares y 16 otros tejidos o líquidos biológicos. Las muestras de ensayos clínicos no fueron procesadas en 7 laboratorios, 9 las enviaron a centros de referencia y en 18 se procesaron localmente. El 94 % de los laboratorios identificaron correctamente las muestras sospechosas/positivas de COVID-19. El 27 % de los laboratorios refirieron problemas con el suministro de reactivos y el 75 % presentó cambios en su organización, incluyendo el teletrabajo que fue incorporado en un 50 % de los laboratorios clínicos.

Conclusión: La pandemia por SARS-CoV-2 ha condicionado importantes cambios en la actividad y organización de los laboratorios clínicos de citometría de flujo, poniendo de manifiesto las carencias en bioseguridad (BSL-2) de muchos centros españoles y la necesidad de implementar nuevas medidas que permitan desarrollar el trabajo asistencial de forma adecuada.

PO-480 Análisis del impacto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en los pacientes hematológicos. Experiencia de un centro

Torres Jiménez W; Velasco Cueto P; Busto Medina MJ; Alcocer González M; Cerveró C; Guerra JL

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Introducción: El manejo de los pacientes hematológicos en nuestro centro se ha basado en el protocolo desarrollado por

la SEHH para los pacientes oncohematológicos. En este estudio queremos analizar las características clínicas y analíticas, así como también la mortalidad registrada en nuestros pacientes con COVID-19, ya que se hace preciso determinar marcadores pronósticos que nos orienten sobre la gravedad y curso clínico que pueden tener los pacientes con esta enfermedad.

Material y métodos: Desde el 1 de marzo 2020 hasta la fecha recopilamos los datos analíticos y clínicos de los pacientes hematológicos con PCR o test rápido positivo para SARS-CoV-2, realizados en nuestro centro (urgencias y consulta). Obtuvimos un total de 8 pacientes.

Resultados: Los diagnósticos de los pacientes estudiados fueron: leucemia mieloide aguda (1), mieloma múltiple (3), linfoma folicular (1), LLC (1), inmunodeficiencia común variable (1), SMPC/MF (1). La mediana de edad de los pacientes fue de 71 años y el 75 % eran hombres (6/8). El motivo de estudio de la mayor parte de los pacientes (75 %) fue la fiebre (Tabla I).

Tabla I.

Total de pacientes	8
Mediana de edad	71 años (54-84)
Sexo	M 25 % (2/8), H 85 % (6/8)
Diagnóstico	LAM 1, MM 3, LF 1, LLC-B 1, MF 1, ICV 1
Factores de riesgo	62,5% (5/8)*
Tratamiento activo	75% (6/8)*
Motivo de estudio	Fiebre (más frecuente, 75 %: 6/8)
Prueba realizada	PCR 62,5 % (5/8), test rápido 37,5% (3/8)
Ingreso	75 % (6/8)
SDRA	75 % (6/8)
UCI	0 % (0/8)
Exitus	37,5 % (3/8)

LAM: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple. LLC: leucemia linfática crónica; LF: linfoma folicular; MF: mielofibrosis; ICV: inmunodeficiencia común variable.
*Al menos 1 factor de riesgo de acuerdo a los criterios de la OMS.
*Decitabina 1, R-CVP 1, Lenalidomina 3, Inmunoglobinaa 1.

Solo 6 de los 8 pacientes estudiados precisó de ingreso en planta, de los cuales el 80 % presentaba al menos alguna otra comorbilidad además de la patología hematológica (HTA, EPOC, Cardiopatía isquémica). En todos los pacientes se estableció SDRA. Ninguno de los pacientes fue ingresado en UCI.

De estos pacientes, el 75 % se encontraba en tratamiento activo para su patología hematológica, lo que supuso en dos casos la suspensión o retraso del tratamiento. El método diagnóstico utilizado en el 60 % de los casos fue la PCR para SARS-CoV-2-2019.

Con respecto a las alteraciones analíticas, fueron frecuentes la trombopenia y linfopenia (62,5 % y 75 % respectivamente), por el contrario no se objetivó alteraciones en la coagulación (Tabla II).

Tabla II. Alteraciones analíticas más frecuentes en los pacientes hematológicos con COVID-19

Linfopenia	75%: 6/8 (100-1300 10^3/µL)
Trombopenia	62,5%: 5/8 (10-141 x 10^3/µL)
Ferritina	37,5%: 3/8 (2537-31 404 µ/L)
PCR	87,5%: 7/8 (45,1-251,9 mg/dL)

Los dos pacientes que no precisaron ingreso, ambos se encontraban asintomáticos, se realizó la prueba porque estuvieron en contacto con pacientes diagnosticados de infección por COVID-19, se realizó seguimiento telefónico y evolucionaron favorablemente. Finalmente 3 de los 8 pacientes fallecieron (37,5 % del total), lo que equivale al 50 % de los pacientes que precisó de ingreso, a pesar de que el 100 % de ellos recibió tratamiento específico.

Conclusiones: De acuerdo con los datos obtenidos podemos observar un comportamiento heterogéneo de la infección por COVID-19 en los pacientes hematológicos. Como en otras publicaciones y como en la población general, son frecuentes las alteraciones en el hemograma (linfopenia, trombopenia), así como el aumento de la ferritina. Es importante señalar que aunque el curso en la mayoría de los pacientes fue favorable, no es desdeñable que el 50 % de los pacientes que precisó ingreso falleció, un porcentaje algo más alto que los reportados en pacientes con cáncer (40 %) y entre los pacientes en general hospitalizados por COVID-19 en España que alcanzó el 21,1 % (1 de cada 5 ingresados), de acuerdo con el estudio de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

PO-481 Citopenias en el contexto de infección por SARS-CoV-2

Ruiz Medina A; Aguado Bueno B; Iturrate Basarán I; López Pereira P; Mayor Bastida C; Alegre Amor A; Acedo Domínguez N
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 es una pandemia con amplio espectro clínico, desde pacientes asintomáticos hasta pacientes que precisan ingreso en UCI. Los síntomas más frecuentemente observados son fiebre, astenia, tos seca y disnea. Respecto a las alteraciones hematológicas las más frecuentes son la linfopenia y trombocitopenia; hasta ahora no se habían reportado casos de neutropenia. Los mecanismos por los cuales la infección por SARS-CoV-2 interfiere con el sistema hematopoyético son desconocidos. Presentamos dos casos: uno de trombocitopenia inmune y otro de neutropenia asociados a infección por SARS-CoV-2.

Caso clínico:

Caso 1. Varón de 76 años fumador activo, EPOC, nefroureterectomía en 2018 por carcinoma urotelial, artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato, portador de tubo protésico aórtico desde 2008 por aneurisma de aorta ascendente anticoagulado con

rivaroxaban. Ingreso previo por neumonía bilateral SARS-CoV-2, tratada con lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina y corticoides, anticoagulado con enoxaparina 80mg/día durante el ingreso y con rivaroxaban al alta. Acude a urgencias 15 días tras el alta por epistaxis y petequias en miembros inferiores, en analítica destaca trombopenia de 11 000/mm^3, sin otras citopenias. Exudado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. Frotis de sangre periférica compatible con trombocitopenia aislada sin otras alteraciones morfológicas. Aspirado de medula ósea sin alteraciones morfológicas. Test rápido de anticuerpos anti-PF4-heparina negativo. ANA negativo. Ante sospecha de trombopenia inmune se suspende rivaroxaban e iniciándose tratamiento con corticoides a 1 mg/kg/día e IGIV a 0,4 mg/kg/día durante 4 días. A las 24 horas presenta 30 000 plaquetas/mm^3 iniciándose enoxaparina 20 mg/día y a las 96 horas aumenta a 68 000/mm^3 aumentándose enoxaparina a dosis terapéuticas. Se repite exudado nasofaríngeo negativo para SARS-CoV-2. Al alta continua con pauta descendente de corticoides y recuperación progresiva de plaquetas, en última consulta en junio/2020 plaquetas de 187 000/mm^3.

Caso 2. Mujer de 33 años sin comorbilidades, acude a urgencias por tos, odinofagia, astenia, inflamación de encías, sudoración nocturna y pérdida de peso, a las 2 semanas de haberse diagnosticado de COVID-19 por cuadro de astenia y mialgias con PCR positiva para SARS-CoV-2. No recibió tratamiento antiviral. Al ingreso PCR en exudado nasofaríngeo positiva para SARS-CoV-2 y serologías también positivas (IgM e IgG). Sin evidencia de infiltrados pulmonares. En hemograma presentaba leucopenia de 3670/mm^3 con neutropenia de 330/mm^3, sin otras citopenias, frotis sin alteraciones morfológicas. Anticuerpos antineutrófilos negativos. TAC *body* sin adenopatías ni organomegalias. En aspirado de medula ósea, no hemopatía maligna ni por citología ni por inmunofenotipo ni signos de hemofagocitosis, interpretándose la neutropenia como reactiva, probablemente a infección viral por SARS-CoV-2. No precisó tratamiento antiviral, con buena evolución. Se administró dosis única de G-CSF, con buen rendimiento, con recuperación de la cifra de neutrófilos (17 000/mm^3). En analítica 20 días tras el alta presenta normalización de la cifra de neutrófilos, sin otras citopenias.

Discusión: La etiología de la trombopenia en pacientes con SARS-CoV-19 es multifactorial en relación con disminución de la producción de plaquetas por efecto directo del virus, por tormenta de citoquinas, aumento de destrucción de plaquetas por aumento de autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes o por aumento del consumo; sin embargo no hay demostración de dicha fisiopatología. Respecto a la neutropenia, no hay reportes publicados. Ante la pandemia actual se recomienda descartar infección por COVID-19 en todo paciente con citopenias de nueva aparición. Son necesarios estudios sobre la fisiopatología de la trombopenia y neutropenia para optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Publicación

Diátesis hemorrágica

PB-108 Hemofilia adquirida. Presentación de dos casos

Ruiz Medina A, Aguado Bueno B, Ortiz Martín J, Alegre Amor A, Acedo Domínguez N

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad autoinmune causada por la producción espontánea de autoanticuerpos contra el F.VIII. Es una enfermedad rara, con una incidencia 0,2 a 1,48 casos por millón de personas/año, con una mediana de edad entre 64-78 años. La mayoría de los casos son idiopáticos (51 %), pero puede asociarse a malignidad (18 %), enfermedades autoinmunes (17 %), infecciones, enfermedades dermatológicas y fármacos. En el 94,6 % de los casos se presenta como sangrado espontaneo, más frecuente el sangrado subcutáneo (80 %) seguido de la hemorragia digestiva (20 %), con menor frecuencia puede presentarse como hematoma intramuscular, sangrado genitourinario, retroperitoneal o hemorragia intracraneal.

Casos clínicos:

Caso 1. Varón de 81 años, HTA, DMID, obeso. Presentó dos episodios de hemorragia digestiva baja 8 meses previos relacionada con angiodisplasias, sin antecedentes familiares de diátesis hemorrágica. Ingresa por hematoma en MID desde hueco poplíteo caudalmente, con un tamaño de 17 × 8 × 5 cm. Al ingreso se detecta Tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa) de 46,5 sg (objetivado desde al menos 8 meses antes, no estudiado), test de mezcla 34,5 sg, FVIII 23 %, con resto de factores de la vía intrínseca y FvW normal. Ante la sospecha de HA se realiza estudio de inhibidor de Factor VIII, siendo difícil de detectar tras incubación 2 h a 37 °C. Con sospecha de inhibidor débil se inician corticoides a mg/kg. Sin hallazgos de causa subyacente de hemofilia adquirida. A las 24 h de ingreso, se detecta anemización, por lo que dado el titulo bajo de inhibidor y el alto riesgo trombótico se decide evitar rFVIIa y administrar dosis única de desmopresina 0,3 µg/kg, con aumento de FVIII hasta 90 % y mejoría progresiva del hematoma. Posteriormente descenso progresivo del FVIII hasta 50 % con aumento a partir del sexto día de ingreso en respuesta al tratamiento corticoideo.

Caso 2. Varón de 80 años con antecedente de HTA y hematuria con coágulos y hemorragia digestiva de origen incierto 1 mes previo al ingreso. Ingresa por hematoma en MID en vasto intermedio de cuádriceps y gastronemio medial con sangrado de pequeño vaso y hemartros de rodilla derecha. Presenta PTTa prolongado desde al menos 1 mes previo al ingreso. Al diagnóstico PPTa 54,8 sg, FVIII 4 % e inhibidor con título de 1.2UB. Ante la sospecha de HA, con datos de sangrado activo y anemización hasta Hb 7,7 g/dl, se inician corticoides a mg/kg y se administra dosis puntual de rFVIIa 6 mg. El paciente persiste con PTTa prolongado, por lo que tras 1 semana de tratamiento con corticoides se inicia rituximab 375 mg/m^3 semanal durante 4 semanas con progresiva normalización del PTTa (al alta 44,1 sg), FVIII del 6 %, sin nuevos episodios de sangrado y sin causa subyacente de hemofilia adquirida. El paciente fallece un mes después del alta por COVID-19.

Discusión: La HA tiene una mortalidad entre 8-22 %, el diagnóstico no es fácil, se debe sospechar ante la presencia de PTTa prolongado, actividad del F.VIII menor a 5 %, y detección de inhibidor. Sin embargo, no siempre es posible detectar la presencia de inhibidor, como en nuestro caso, la causa de esto es desconocida, pero ante la alta sospecha el paciente fue tratado como una HA. Una vez confirmado el diagnóstico se debe iniciar tratamiento inmunosupresor con corticoides (mg/kg/día). En uno de nuestros pacientes se tuvo que asociar rituximab ante la ausencia de respuesta a corticoides. En aquellos pacientes con sangrado activo se debe considerar tratamiento hemostático.

Métodos de diagnóstico y marcadores

PB-109 Evaluación de la sensibilidad de dos reactivos, uno de TP y otro de TTPa, frente al déficit individual de factores de coagulación

Muñoz Díaz R, Prado Martín MC, Montero Maestre E, Ruiz Serradilla I, Acemel Ballesteros D, Huete Matute L, Puig-Pey Comas I

Laboratori de Referència de Catalunya. Barcelona

Introducción: El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) son pruebas coagulativas que se emplean para la monitorización de ciertas terapias anticoagulantes y el *screening* de trastornos de la hemostasia como déficits congénitos o adquiridos (inhibidores) de factores de coagulación. Frente a una clínica de diátesis hemorrágica/trombosis, o un alargamiento incidental de alguna de estas pruebas de función general, se realizan estudios específicos para estos trastornos. La sensibilidad de TP y TTPa frente a déficits individuales de factores depende de la composición de los reactivos empleados.

Métodos: Se siguió la guía H47-A2 del CLSI [1] para el estudio de sensibilidades de dos reactivos. Para cada factor de la vía extrínseca (II, V, VII y X) y de la vía intrínseca (VIII, IX, XI, XII) se prepararon un total de 8 diluciones entre aproximadamente 100 % y 10 % de cada factor, diluyendo plasma estándar humano valorado (Standard Human Plasma –SHP- de Siemens) con plasma deficiente en cada factor. Se determinó el nivel de cada factor de la vía extrínseca y el TP con el reactivo Dade INNOVIN (Siemens), con tromboplastina humana recombinante. El resultado de TP es expresado en ratio (resultado en segundos dividido por el valor poblacional medio). Para la vía intrínseca, el TPPa fue realizado con Actin FSL (Siemens), que utiliza ácido elágico como activador. Todas las mediciones se realizaron en el equipo CS_5100 de Siemens.

En nuestro caso, definimos sensibilidad como el máximo nivel de factor que produce un resultado de TP superior a 1.2 expresado en ratio, o un TTPa superior al límite superior del intervalo de referencia poblacional expresado en segundos (22,7-29,5).

Resultados: En la tabla I puede observarse que la mayoría de los factores cumplen la recomendación de sensibilidad de la guía CLSI H47-2 para los reactivos ensayados, que se encuentra entre 30 % y 45 %. Tan solo el factor II y el factor XII tienen una sensibilidad ligeramente más baja. Por el contrario, el Factor VIII es ligeramente más sensible que lo recomendado. Las curvas de sensibilidad se muestran en las figuras 1 y 2.

Conclusiones: Los dos reactivos empleados mostraron una sensibilidad adecuada para realizar el *screening* de déficits congénitos o adquiridos de la coagulación, algunos de ellos rozando el límite recomendado. Es importante, sobre todo en el caso de hallazgos incidentales, considerar un límite adecuado de TP y TTPa que nos permita detectar déficits inesperados.

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores de este trabajo.

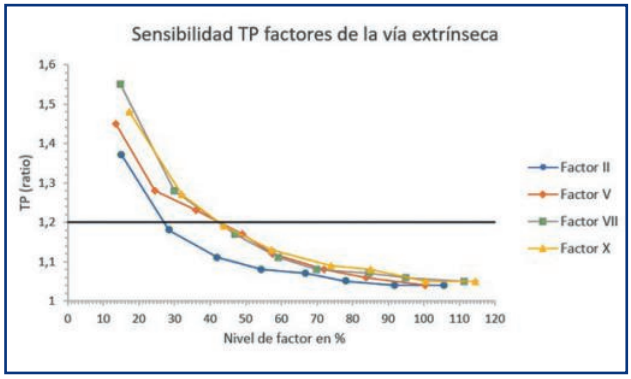


Figura 1.

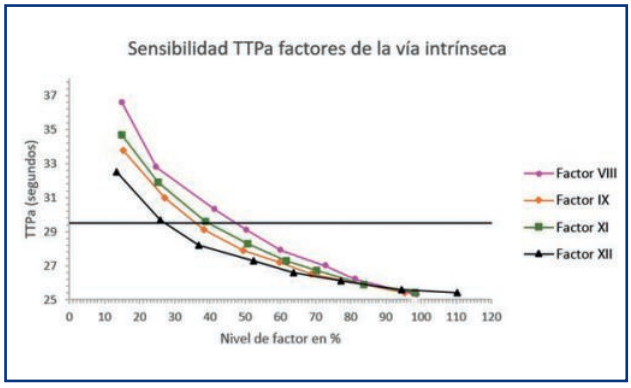


Figura 2.

Tratamientos antitrombóticos

PB-110 Estudio descriptivo de 180 pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa: seguimiento y complicaciones

Castilla García L, Gutiérrez Jomarrón I, Argüello Marina M, Flores Ballester E, López Rubio M, Aspa Cilleruelo JM, Sánchez Prieto I, Valenciano Martínez S, Martínez Vázquez C, Callejas Charavía M, Magro Mazo E, Villafuerte Gutiérrez P, Gil García JJ, Martín Guerrero Y, García Suárez J

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son al menos tan efectivos como los anti vitamina K (AVK), con menos complicaciones hemorrágicas. Su efecto terapéutico más predecible y las menores interacciones fármaco-dietéticas permiten su uso en dosis fijas. Presentan menos variaciones farmacocinéticas sin necesidad de controles de laboratorio. Todo esto ha llevado equívocamente a una disminución del seguimiento posterior de la anticoagulación.

Objetivos: Evaluar la prescripción, seguimiento y complicaciones de los ACOD en el Hospital Príncipe de Asturias.

Material y métodos: Estudio descriptivo, restrospectivo y unicéntrico de pacientes tratados con ACOD del año 2015 al 2020. Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, el servicio prescriptor del ACOD, la evolución de la función renal y los efectos secundarios atribuidos al tratamiento. No existen conflictos de intereses.

Resultados: Población de 180 pacientes con una mediana de 76 años (68-82). Los datos demográficos se muestran en la tabla I (página siguiente). Un 33 % presenta algún tipo de cardiopatía y un 11 % un cáncer asociado. El motivo de cambio del AVK al ACOD en el 15 % de los casos fue un ictus tromboembólico estando en rango terapéutico. El resto en su mayoría fue por un TRT < 65 %. La indicación de la anticoagulación, tipo de ACOD y servicio prescriptor se recogen en la tabla II (página siguiente). La principal indicación de anticoagulación es la fibrilación auricular (FA) (90 %) y en menor medida las trombosis no asociadas a anticuerpos antifosfolípidos. El principal servicio prescriptor fue Cardiología (60 %). El ACOD más prescrito de forma global fue apixabán 5 mg. En el 5 % de los pacientes fue necesario un ajuste

Tabla I. Sensibilidad de reactivos a déficit individual de factores

Vía coagulación	TP (Dade INNOVIN) – Vía extrínseca (Límite TP: Ratio > 1,2)				TTPa (Actin FSL) – Vía intrínseca (Límite TTPa: > 29,5 segundos)			
Factor	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X	Factor VIII	Factor IX	Factor XI	Factor XII
Nivel (%)	28	42	42	42	47	31	40	27

Tabla I. Datos demográficos

n = 180 (%)		
Sexo	Mujeres	47,2 %
	Hombres	52,7 %
Edad	30-60	18 (10 %)
	61-80	107 (59,4 %)
	> 80 años	55 (30,5 %)
Mediana de seguimiento	21,6 meses	Rango intercuartílico (p25-p75) 16,13- 27,56 meses
Cardiopatía	61 (33,8 %)	Reumática: 1 (1,6 %)
		Estenosis valvular: 15 (24,5 %)
		Hipertrófica: 6 (9,6 %)
		Dilatada: 3 (4,8 %)
		HTA: 18 (29 %)
		Isquémica: 17(27,4 %)
Cáncer	20 (11 %)	Útero: 2 (10 %)
		Próstata: 5 (25 %)
		Piel: 5 (25 %)
		Vejiga: 2 (10 %)
		Renal: 2 (10 %)
		Mama: 3 (15 %)
		Pulmón: 1 (5 %)
		Hepático: 1 (5 %)
		Tiroides: 2 (10 %)
Patología gástrica	39 (21,66 %)	Gastritis H. *pylori* 5 (12,8 %)
		Gastritis no filiada: 13 (33,3 %)
		Pólipos/divertículos: 4 (10,2 %)
		Angiodisplasia: 6 (15,4 %)
		Úlcera gástrica: 1 (2,5 %)

de dosis por un filtrado glomerular (FG) < 50 ml/min/m^2. En la tabla III se describen las 13 complicaciones registradas: 12 sangrados y 1 accidente isquémico. Los sangrados fueron en su mayoría leves de origen digestivo sin necesidad de hemoderivados. El 50 % de los sangrados tenían antecedente de enfermedad digestiva y sangraron a pesar de la toma de omeprazol. La única hemorragia grave fue un hematoma intraparenquimatoso en un paciente hipertenso, con FA anticoagulado a una dosis correcta con edoxabán, sin tratamiento concomitante relevante. En el momento de la prescripción del ACOD se realizó control de función renal (creatinina y FG) al 66 % de los pacientes; en el 18,8 % de las prescripciones

Tabla II. Prescripción de la anticoagulación

n = 180 (%)		
Patología	Fibrilación auricular	162 (90 %)
	TVP* unilateral proximal	2(1,11 %)
	TVP unilateral distal	3(1,66 %)
	TVP bilateral	1 (0,55 %)
	TVP recidivante	2(1,11 %)
	TVP distal postquirúrgica	1 (0,55 %)
	TEP segmentario	6 (3,33 %)
	TEP** bilateral	3(1,66 %)
ACOD[1] pautado	Apixabán	67 (37,2 %)
	Rivaroxabán	57 (31,66 %)
	Edoxabán	34 (18,88 %)
	Dabigatrán	22 (12,22 %)
Servicio que pauta el ACOD[1]	Cardiología	108 (60 %)
	Hematología	38 (21 %)
	Neurología	18 (10 %)
	Medicina Interna	7 (3,8 %)
	Atención Primaria	7 (3,8 %)
	Neumología	2 (1,11 %)
Tipo de ACOD[1] más pautado según servicio	Cardiología (n = 108)	Apixabán: 44 (40,7 %)
	Hematología (n = 38)	Edoxabán: 13 (34,2 %)
		Rivaroxabán: 13 (34,2 %)
	Neurología (n = 18)	Apixabán: 9 (50 %)

[1]ACOD: anticoagulante oral directo.

Tabla III. Complicaciones trombohemorrágicas

n = 180 (%)		
Sangrado con ACOD[1]	n = 12 (6,66 %)	Hemorragia digestiva alta (1,66 %)
		Hemorragia digestiva baja (2,22 %)
		Hemorragia intraparenquimatosa (0,55 %)
		Hematuria (n = 0,55 %)
		Sangrado posquirúrgico tras reintroducción del ACOD (1,66 %)
Evento isquémico	n = 1 (0,55 %)	Accidente cerebrovascular transitorio

[1]ACOD: anticoagulante oral directo.
*TVP: trombosis venosa profunda.
**TEP: tromboembolismo pulmonar.

del hematólogo, se había solicitado además de ello el aclaramiento de creatinina. En el 33 % de los casos se pautó un ACOD sin control analítico en los últimos 5 meses. Una vez pautado el ACOD no suele realizarse seguimiento de la función renal en el ámbito hospitalario. Solo en un caso se precisó ajuste posológico por disminución del FG detectado de forma casual. Tan solo 5 pacientes precisaron un cambio de ACOD: 4 intolerancias y un accidente isquémico. Se revisa la medicación concomitante no encontrando aumento de efectos adversos: antiagregación (13,8 %), amiodarona (10 %), atorvastatina (21,2 %), antirretroviral VIH (3,88 %) e inhibidores de la recaptación de serotonina (5 %). Fueron sometidos a cirugía 26 pacientes y en 19 de ellos se realizó el manejo periprocedimiento con heparina de bajo peso molecular sin que los pacientes cumplieran criterios para la administración de dicho fármaco.

Conclusiones: Los resultados del estudio confirman el alto perfil de seguridad de los ACOD con una baja incidencia de complicaciones. A pesar de ello es imprescindible un seguimiento periódico de la función renal y una reevaluación del tratamiento concomitante que pueda derivar en un reajuste posológico.

PB-111 Uso de warfarina frente a Sintrom® como anticoagulante en una unidad especializada

Zafra Torres D, Castro Quismondo N, Rodríguez Rodríguez M, Poza Santaella M, Íñiguez García R, Gil Alós D, Martínez López J
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han demostrado su eficacia para el tratamiento y prevención de complicaciones tromboembólicas. A pesar que progresivamente van siendo sustituidos por los anticoagulantes orales de acción directa, hay un porcentaje de pacientes, no desdeñable, en los que sólo los AVK tienen indicación de uso: prótesis valvulares mecánicas, síndrome antifosfolípido y pacientes con filtrado glomerular < 15 ml/min.

Hay pocos artículos en la literatura que comparen ambos fármacos AVK: acenocumarol (Sintrom®) frente a warfarina (Aldocumar®). Los publicados reportan que no detectan diferencias significativas ni en complicaciones trombóticas ni hemorrágicas, aunque el uso en nuestro país representa alrededor de un 5 % para la warfarina.

Se expone una revisión de los pacientes en tratamiento con warfarina en nuestro centro.

Métodos: Se realiza una descripción e impresión acerca del uso de warfarina en pacientes anticoagulados en nuestro centro. Contamos con un total de 29 pacientes que mantienen seguimiento activo en nuestra área sanitaria y al menos 2 meses de anticoagulación. El tiempo en rango terapéutico (TRT) se ha calculado por el método Rosendaal.

Resultados: Hay un total de 29 pacientes que reciben warfarina como fármaco anticoagulante. 4 de ellos recibieron warfarina de inicio, alcanzando un TRT > 65 % en todos con un tiempo de seguimiento de más de 6 meses.

Once pacientes recibían previamente acenocumarol y fueron cambiados a warfarina entre octubre de 2019 y mayo de 2020. De este grupo, 6 han alcanzado un TRT > 65 %. Los 4 restantes presentan TRT inferior: en 4 de ellos se consigue mejoría de las mediciones del INR respecto a Sintrom con un promedio del 27 %, en uno no se logra adecuado TRT debido a un mal cumplimiento, y en otro caso no se ha conseguido mejorar el TRT respecto al Sintrom por escaso tiempo aún de anticoagulación con warfarina.

Catorce pacientes recibían anticoagulación con warfarina desde hace más de 1 año, 4 de ellos con TRT > 65 %. Los 10 casos restantes son pacientes crónicos complejos, algunos con margen terapéutico estrecho, que presentan dificultad para el manejo.

La población total respecto a los pacientes seguidos con acenocumarol es del 13 %, superior si atendemos a la media de algunas series del país.

En cuanto a la presencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas no se ha detectado entre los pacientes revisados eventos adversos graves. 3 pacientes referían aparición de hematomas con mayor facilidad.

Conclusiones: Aunque se trata de un estudio con importantes limitaciones metodológicas, podemos resaltar que en los pacientes cuya única alternativa terapéutica son los AVK, seleccionando aquellos que no alcanzan un TRT óptimo con acenocumarol durante el primer mes de anticoagulación, el cambio precoz a warfarina puede conseguir una importante mejoría en el seguimiento de INR. Debido a la vida media más larga del warfarina se recomienda valorar cuidadosamente su uso en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Trombosis

PB-112 Estudio de trombofilia en pacientes con ictus criptogénico y foramen oval permeable. Serie de casos. Área de salud de Badajoz

Guillén Sarmiento CA, Alonso Escobar N, Anaya Aznar P, Cobos González E, Casado Calderón MS, Moreno Risco B, Crespo Núñez C, Hernández Sánchez E, López-Santamaría Cortés C, Rincón Ferrari MR, Cabanillas Núñez MY, Ramos Fernández de Soria R, Campano Val J, Groiss Buiza J, De la Maya Retamar MD, Vagace Valero JM
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

Introducción: Los potenciales resultados del estudio de trombofilia en pacientes con Ictus criptogénico (IC) y foramen oval permeable (FOP) pueden influir en la elección inicial del tipo de tratamiento (tto) antitrombótico, aunque no dispongamos de evidencia, se considere ó no a posteriori el cierre del FOP.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes (pac) con IC y FOP atendidos en la consulta de Hemostasia en nuestra área de salud desde 2008 a 2019. Se analizan edad, sexo, tto antitrombótico, antecedentes familiares (AF) de ETEV, cardiopatía isquémica (CI), factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y los resultados del estudio de trombofilia (T).

Resultados: Describimos 47 pac entre 21 y 71 años (a), media de 47 a; 24 mujeres y 23 hombres. 42 pac < 60 a, de ellos a 11 se realizó cierre del FOP, 5 pac > 60 a, de ellos a 2 se realizó

cierre del FOP; la media de tiempo de espera post diagnóstico fue de 13 meses.Antecedentes ETEV en 6 (12 %), A.F. de ETEV y cardiopatía isquémica en 10 (21 %). FRCV en 22 (46.8 %): HTA 27 %, tabaquismo 27 %, DM 9 %, DLP 19 %. Estudio de trombofilia (T): 2 A.L. positivo, 7 portadores heterocigotos mutación G20210A FII, 1 portador homocigoto mutación FVL, 1 portador heterocigoto mutación A384S AT Cambridge II, 5 portadores heterocigotos mutación C46T F XIIc, 1 homocisteína elevada. En 30 estudio de T sin alteración significativa. Dos pac tenían tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg previo al ictus y 1 estaba anticoagulado con acenocumarol. Posdiagnóstico, el tratamiento fue antiagregante en la mayoría: AAS 100 mg en 14 (30 %), AAS 300 mg en 13 (27 %), clopidogrel en 5 (10 %), AAS más clopidogrel en 3 (6 %) y anticoagulación oral en 10 (21 %) (Tablas I y II).

Tabla I. Estudio de trombofilia. Hallazgos

Tipo de trombofilia	N.º de pacientes	Porcentaje %
Mutación G20210A F II	7	15
Mutación C46T F XII	5	11
A L positivo	2	4
Mutación antitrombina CII	1	2
FV Leiden	1	2
Hiperhomocisteinemia	1	2
Normal	30	64

Tabla II. Variables

Edad	Años	
Media	47	
Mínima	21	
Máxima	74	
	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Sexo		
Mujeres	24	51
Hombres	23	49
FRCV	**22**	**46**
HTA	13	27
DL	9	19
DM	4	9
Fumador	13	27
ETEV	**6**	**12**
Trombofilia	**17**	**36**
Tratamiento		
Antiagregante	37	79
ACO	10	21

Conclusiones: De nuestra serie de pacientes con IC y FOP 89,3 % eran < 60 años, 46,8 % tenían FRCV, 36 % presentaron alteraciones en el estudio de T, de las cuales el 70 % fuero significativas, influyendo en la decisión del tto, se optó por anticoagulación en 20 % de los casos. Se ha observado en los últimos años un incremento en la solicitud del estudio de T, sin que conlleve más indicación global de tto anticoagulante pero sí podría ser beneficioso el considerar las alteraciones detectadas individualmente para optimizar el tratamiento, dados los hallazgos en nuestra serie.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PB-113 Utilidad de las técnicas globales de la coagulación para detectar el perfil trombogénico de pacientes con lupus eritematoso sistémico sin síndrome antifosfolipídico

Monzón Manzano E[1], Fernández Bello I[2], Justo Sanz R[2], Marhuenda A[3], Acuña Butta P[2], Cebanu T[2], García Barcenilla S[2], González Zorrilla E[2], García Arias-Salgado E[2], Álvarez Román MT[2], Jiménez Yuste V[2], Butta Coll N[2]

[1]Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [2]Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. [3]Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, caracterizado por un estado hipercoagulable. Esta enfermedad suele estar asociada a otra patología, el síndrome antifosfolípido (SAF). El SAF es considerado una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.

Objetivos: Determinar si existen diferencias en el daño endotelial y en la hemostasia entre los pacientes con LES y con LES+SAF y la utilidad de los test globales para detectar el perfil protrombótico de estos pacientes.

Metodología: Se reclutaron 72 pacientes y 90 controles sanos. 32 pacientes tenían LES, 29 LES y anticuerpos antifosfolípidos (LES+aFL) y 12 LES con síndrome antifosfolípido (LES + SAF).

La actividad procoagulante del plasma se determinó por trombinografía automática calibrada (CAT) activando con PPP-low-reagent (DiagnosticaStago, Spain) y el ROTEM® se activó con el reactivo naTEM. Los niveles plasmáticos de LDL-ox, E-selectina y PAI-1 se determinaron por ELISA.

Marcadores de la activación plaquetaria se analizaron por citometría de flujo usando los anticuerpos PAC1 y anti-P-selectina en plaquetas en condiciones basales y estimuladas con 100 µM TRAP y 10 µM ADP.

Los datos se analizaron con Graphpad Prism.

Resultados: No hubo diferencias en losniveles de LDL-ox y E-selectina entre los grupos, pero todos los pacientes con LES presentaron niveles altos de PAI-1 (Tabla I).

El ROTEM mostró un perfil procoagulante en pacientes con LES y LES + aFL pero no en el grupo de LES + SAF (Fig. 1).

Resultados similares se obsevaron con el CAT (Tabla I). Los niveles de PAI-1 se correlacionaron con varios parámetros ROTEM (Tabla I).

Los pacientes con LES y aquellos con LES + aFL mostraron mayor activación plaquetaria basal (Fig. 2).

Conclusiones:

1. ROTEM® y el test de generación de trombina detecta un estado hipercoagulable en LES y LES + aFL, pero no en LES + SAF.
2. El estado hipercoagulable estaría relacionado con el aumento de los niveles de PAI-1 y la activación basal plaquetaria en LES y LES + aFL. ROTEM® y CAT no son herramientas útiles para detectar un perfil de procoagulante en LES + SAF.

No existen conflictos de interés.

Tabla I.

A

PAI-1 (ng/ml)	LES	LES + aFL	LES + SAF
Control	p = 0,0016	p < 0,0001	p = 0,0083

B

	A5	A20	A25	A30	MCF
PAI-1	r = 0,36 p = 0,05	r = 0,352 p = 0,048	r = 0,411 p = 0,024	r = 0,344 p = 0,05	r = 0,418 p = 0,019

A. Todos los grupos de pacientes mostraron aumento de los niveles plasmáticos de PAI-1 respecto al grupo control. B. Correlación de los niveles de PAI-1 y los distintos parámetros del ROTEM®.

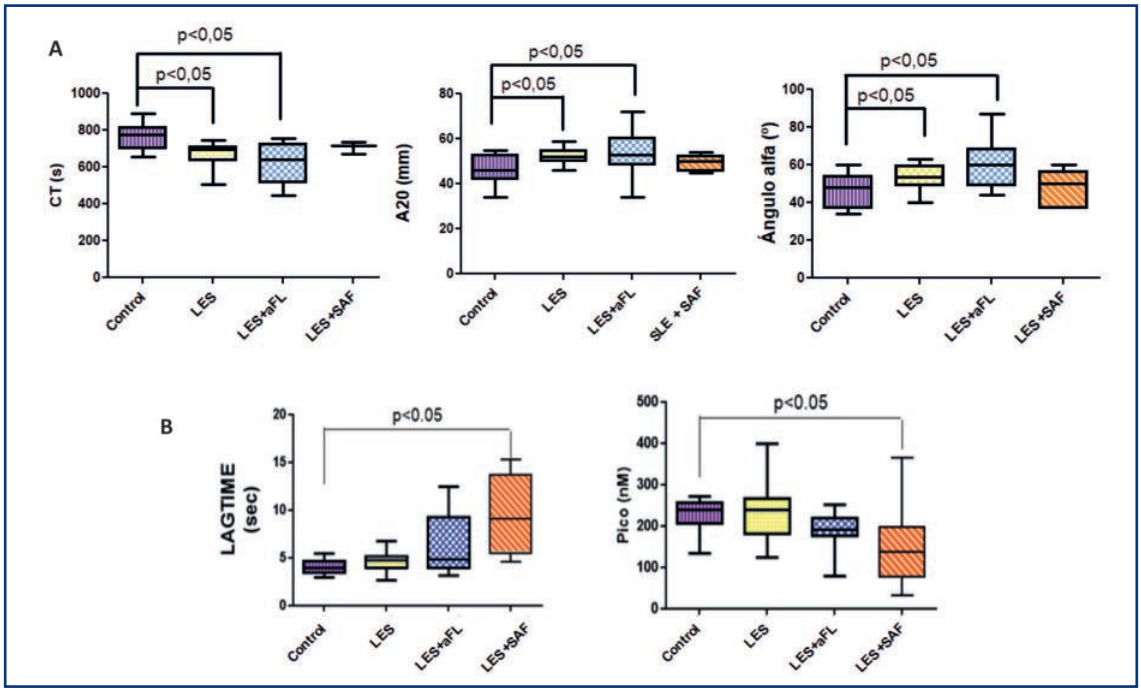


Figura 1. Perfil procoagulante de los pacientes determinado por ROTEM® (A) y CAT (B).

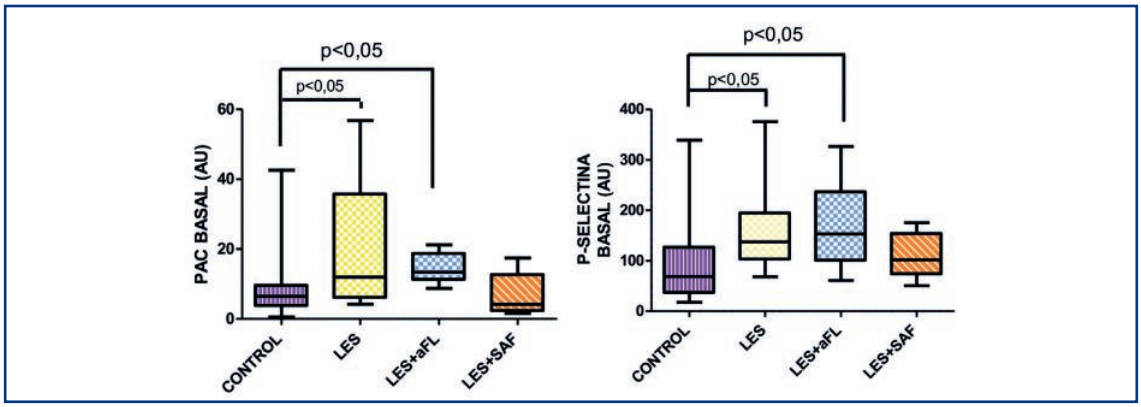


Figura 2. Activación del receptor de fibrinógeno y expresión de P-selectina en la superficie de plaquetas quiescentes.

PB-114 Implicación del factor VIII como factor de riesgo de trombosis

Acevedo García RM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Campos Morales E, Domínguez López M, Miñambres Prieto MJ, De La Fuente Graciani I, Pérez González S, Pérez Martínez C, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, Cuello García R, García de Coca A, Caballero Berrocal JC, Gómez García LM, García Bacelar A, Tamayo Velasco A, Peñarrubia Ponce MJ

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: El factor VIII (FVIII) es una sialoglicoproteína plasmática que se sintetiza en el endotelio vascular. El FVIII se libera de su proteína transportadora del plasma, el factor von Willebrand, y actúa como cofactor del Factor IX activado, que, en presencia de fosfolípidos y calcio, permite la activación del factor X.

La causa de la elevación de los niveles de FVIII se desconoce en la actualidad, pero hay datos que apuntan a que existe una predisposición genética. También existen una serie de factores adquiridos, como el incremento de la masa corporal, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia, el embarazo, la inflamación crónica, el cáncer y el daño renal o hepático.

Los niveles elevados de FVIII se han relacionado con la aparición de eventos tromboembólicos y con el aumento de la recurrencia de estos. En un estudio que fue publicado en el *British Journal os Haematology* en el año 2012, calcularon que por cada 10 UI/dl de incremento del FVIII en plasma, el riesgo de desarrollar un nuevo episodio de trombosis aumentaba en un 10 %. Por lo tanto, observaron que en aquellos pacientes que presentaban niveles entorno a 200 UI/dl, la recurrencia de trombosis aumentaba hasta en un 45 %.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el que analizamos los estudios de factores de riesgo de trombosis con los niveles de FVIII.

Este análisis ha sido llevado a cabo en nuestro centro en los meses de Octubre de 2019 a Junio de 2020, analizando las muestras de 119 pacientes.

Resultados: En nuestro estudio, la mediana de edad fue 46 años (17;75). El 61,4 % eran mujeres y el 38,6 % varones.

El 50,4 % (60 pacientes) del total presentaban unos niveles plasmáticos de FVIII superiores a 150 UI/dl, de los cuales el 45 % (27 pacientes) presentaban unos niveles de FVIII por encima de 200 UI/dl.

Aquellos pacientes que tenían unos niveles de FVIII por encima de 200 UI/dl, el 63 % (17 pacientes) habían presentado un evento tromboembólico y el 37 % (10 pacientes) habían tenido un ictus isquémico.

En el 25 % de los pacientes se realizó seguimiento del FVIII, en el 86,6 % los niveles del FVIII se mantuvieron elevados y en el 13,4 % las cifras de FVIII se habían normalizado.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, se observó que el 11,6 % (7 pacientes) estaban diagnosticados de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM), el 8,3 % (5 pacientes) tenían obesidad, el 21,6 % (13 pacientes) eran hipertensos y el 43,3 % (26 pacientes) no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular conocido.

Conclusiones: En nuestro estudio, de los pacientes con episodios trombóticos arteriales y/o venosos, el 50,4 % presentaban niveles de FVIII superiores a 150 UI/dl y el 22,7 % tenían unos niveles por encima de 200 UI/dl.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, tan solo el 11,6 % de los pacientes estaban diagnosticados de DM, por lo que se desconoce la causa de la elevación de los niveles de FVIII.

Dada la frecuencia de la elevación del FVIII en los pacientes con enfermedad tromboembólica, se puede considerar que los niveles de FVIII elevados actúan como un factor de riesgo de trombosis.

PB-115 Trombosis venosa profunda asociada a catéteres PICC en pacientes oncohematológicos. Resultados de una serie de casos

Aguilar Balta A[1], Vallansot R[2], Aguinaco Culebras R[2], Casanova Galán E[1], Cano Alburquerque P[1], Rovira Sole J[2], Martín Batista S[2], Talarn Forcadell C[2], Cervera M[2], Vicens A[2], Giménez T[2], Herrero A[1], Sarra J[2], Escoda Teigell L[2]

[1]Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. [2]Hosptial Universitari Joan XXII. ICO. Tarragona

Introducción: Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC) son ampliamente utilizados en pacientes oncohematológicos, ya que facilitan la administración de quimioterapia, la transfusión y toma de muestras, etc.

Una de las principales complicaciones de este tipo de dispositivos es la trombosis venosa profunda (TVP) asociada a catéter; factores como el diámetro, longitud y número de luces, se han relacionado con su aparición.

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia y factores de riesgo de TVP asociada a PICC en pacientes oncohematológicos.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva todos los catéteres PICC colocados a pacientes oncohematológicos en el Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona desde el 01/02/18 al 29/02/20. La colocación de todos los catéteres fue guiada por ecografía Doppler por personal de enfermería especializado. El diagnóstico de trombosis se estableció utilizado en todos los casos ecografía Doppler, la cual se solicitó a los pacientes con sospecha clínica según el equipo médico y de enfermería tratante.

Se analizaron las características clínicas del paciente: sexo, edad, diagnóstico, tratamiento y del catéter: localización, longitud, diámetro.

Resultados: Se colocaron un total de 231 catéteres a 172 pacientes. Respecto a la patología de base, la frecuencia fue la siguiente: 113 pacientes con LNH (49 %), 44 MM (19 %) en el contexto de trasplante autólogo, 39 LAM (17 %), 20 LH (9 %) y 17 con otras patologías (6 %).

Se observaron un total de 15 eventos trombóticos (TVP) en los 231 catéteres, que representan un 6,4 %.

Respecto a la incidencia de trombosis según la patología de base, se observaron 3/20 pacientes (15 %) en LH, 7/113 (6 %) en LNH, 3/39 (8 %) en LAM y 0/44 (0 %) en MM.

En cuanto al diámetro de los catéteres, se observaron 9/132 (7 %) en catéteres de 6 Fr (3 luces), 3/30 (5 %) en catéteres de 5 Fr (2 luces) y 3/39 en catéteres de 4 Fr (1 luz).

En cuanto a los pacientes con LH, que presentaron una mayor frecuencia de eventos trombóticos, de los 3 eventos observados, 2 correspondían a catéteres de 4 Fr (1 luz) y uno a catéter de 6 Fr (3 luces).

Conclusiones: En nuestra serie observamos una mayor incidencia de eventos trombóticos en pacientes con linfoma de Hodgkin (15 %) respecto al resto de enfermedades, si bien el total de pacientes analizados con esta patología fue relativamente bajo (20). Por otra parte, no pudimos correlacionar un mayor riesgo de trombosis con las características del catéter utilizado.

En todo caso, sería interesante proponer un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes para confirmar este aparente mayor riesgo trombótico asociado a catéter en pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PB-116 Papel del tratamiento inmunomodulador en el síndrome antifosfolipídico: a propósito de un caso

Alburquerque Prieto C[1], Coll Vallier J[1], Conty Cardona DA[2], Sánchez Iglesias JM[3], Bolaños Ceballos C[1], Múgica Muñagorri I[3], Galicia Flores T[1], Signes Fort B[3], Torres López A[3], Aznar Moreno MV[3], Paloma Mora MJ[1], Gómez Arteta E[1], Casamayor García A[3], Breeze R[3], Redondo Izal AM[3]

Servicios de [1]Hematología y Hemoterapia, [2]Cardiología y [3]Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción: El síndrome antifosfolipídico (SAF) debe sospecharse ante un paciente con trombosis sin factores de riesgo asociado, localizaciones atípicas o trombosis recurrente. Aúna a pacientes con clínica trombótica vascular arterial o venosa, y/o complicaciones obstétricas asociadas. Requiere confirmación analítica con detección de anticuerpos antifosfolípidos en 2 ocasiones separadas por 12 semanas.

Métodos: Descripción de un caso de SAF complejo. Revisión bibliográfica seriada desde 2010 hasta la fecha.

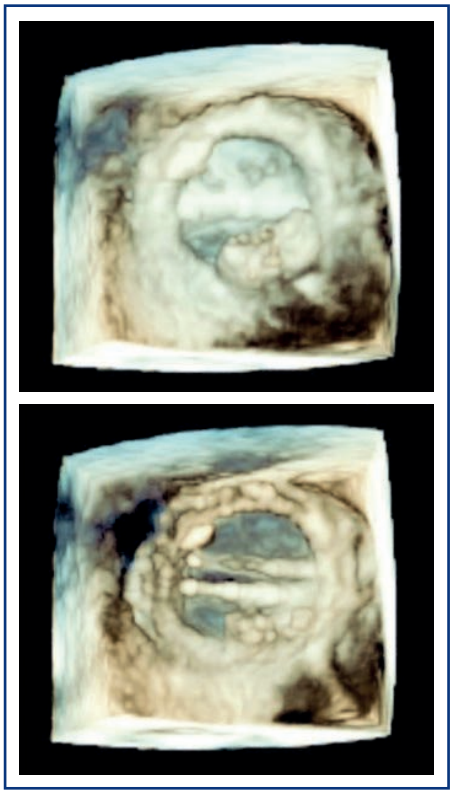
Resultados: Se presenta una mujer de 72 años con prótesis valvular mecánica aórtica y mitral intervenida en 2014; e ictus isquémicos de repetición de origen cardioembólico (2016, 2018, febrero y mayo de 2019); en tratamiento con acenocumarol y clopidogrel.

Acude a Urgencias con nuevo episodio de focalidad neurológica con tomografía computarizada (TAC) craneal que objetiva únicamente infarto de aspecto crónico en región occipital sin datos de isquemia aguda. Se desestima trombólisis intravenosa por INR mayor de 1,7 y tratamiento endovascular por ausencia de oclusión vascular proximal. Tres semanas después requiere de nuevo atención hospitalaria por recurrencia de episodio de focalidad neurológica, en este caso con TC craneal que muestra oclusión del segmento M1 proximal de la arteria cerebral media derecha, realizándose trombectomía primaria con resultado eficaz. A las 24 horas del cuadro se decide iniciar bomba de heparina sódica no fraccionada (HNF) debido al alto riesgo trombótico y hemorrágico de la paciente. Se inician controles de APTT para ajuste de la bomba de HNF, presentando de forma repetida aPTT alargados pese a disminución de la dosis por kilogramo/hora. En analítica sanguínea de ingreso ya se aprecia aPTT alargado. Se solicita estudio de trombofilia, presentando anticoagulante lúpico (AL) Rusell positivo, AL sílica positivo, anticuerpo anticardiolipina 55 GPL; y anti B2-glicoproteina IgG 118 EU/mL. Se decide aumentar la dosis por kg/hora de la HNF y realizar controles con niveles de anti-Xa, a la vez que se inicia warfarina (Figs. 1 y 2).

Se completa estudio etiológico con ecocardiograma transesofágico, objetivando múltiples masas sugestivas de trombosis en la prótesis mecánica mitral. Ante este dato, se suspende la warfarina y se aumenta la dosis por kilogramo/hora de la HNF.

Siete días después del inicio de la HNF se objetiva trombopenia de 75.000 mm^3 (inicial 174.000 mm^3). Se solicitan anticuerpos antiplaquetarios que son positivos, confirmándose la trombopenia inducida por heparina (TIH) según los criterios clínicos e inmunológicos. Se suspende la HNF y se cambia a fondaparinux 7,5 mg c/24 horas subcutánea.

Se plantea la retirada de la prótesis mecánica, pero dado el riesgo quirúrgico al no poder anticoagular con HNF, se decide actitud conservadora manteniendo fondaparinux a dosis tera-



Figuras 1 y 2. Ecocardiograma transesofágico: múltiples masas sugestivas de tro,bos en el cuadrante anterolateral de la prótesis dependientes del anillo protésico y de uno de los discos con inmovilidad del mismo (disco más próximo a la aorta, anterior).

péuticas. Ante la refractariedad del SAF, se decide añadir ácido acetilsalicílico, vitamina D e hidroxicloroquina como agentes inmunomoduladores.

Dos meses después acude a consulta sin haber presentado nuevos episodios trombóticos y con un ecocardiograma que objetiva prótesis mecánica mitral normofuncionante sin imagen sugestiva de trombo.

Conclusiones: El SAF presenta una alta tasa de recurrencia a pesar una óptima anticoagulación. Este caso refleja la importancia de un estrecho seguimiento y la individualización de cada paciente; con la adición de fármacos inmunomoduladores que regulan el estado trombótico e inflamatorio de los pacientes con SAF. La adición de hidroxicloroquina como prevención secundaria en pacientes con SAF aún no está clara; sin embargo, se presenta como una buena opción individualizando en cada paciente dada la baja toxicidad y los potenciales beneficios.

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

PB-117 Filtros de vena cava inferior a propósito de su revisión y estado actual

Pérez Martínez C, Acevedo García RM, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, De La Fuente Graciani I, Caballero Berrocal JC, Pérez González S, Gómez García LM, Cuello García R, García de Coca A, Bourgeois García M, Golvano Guerrero EM, García Bacelar A, Tamayo Velasco A, Brizuela Sanz JA, Peñarrubia Ponce MJ

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: La finalidad de los filtros de vena cava inferior (FVCI) es impedir la llegada a la circulación pulmonar de trombos formados en la circulación venosa profunda de las extremidades inferiores, minimizando el riesgo de embolia pulmonar (TEP). No obstante, se asocian a complicaciones y secuelas tardías, como episodios recurrentes de trombosis venosa profunda (TVP) y el desarrollo de síndrome postrombótico.

Objetivos: Los objetivos de nuestro estudio fueron: a) evaluar las indicaciones de colocación de FVCI; b) determinar el éxito técnico de implantación y las complicaciones posteriores a su colocación; y c) establecer la eficacia clínica en la prevención de TEP recurrentes al agregar un FVCI.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo que incluye todos los FVCI colocados desde **enero hasta diciembre de 2018** en nuestro centro.

Los FVCI fueron colocados por cirugía vascular y radiología intervencionista, mediante escopia y con abordaje percutáneo mediante punción venosa con técnica de Seldinger por vía femoral hasta su implantación en vena cava inferior por debajo de las venas renales. El material del que están constituidos los FVCI es nitinol, siendo todos ellos autoexpandibles y de carácter permanente.

Resultados: Se analizaron datos de un total de 30 pacientes siendo 14 (46,7 %) varones y 16 (53,3 %) mujeres. La media de edad de los pacientes a estudio es de 66 años.

Los resultados obtenidos se dividieron en 3 bloques según la indicación de colocación de los FVCI (Figs. 1 y 2):

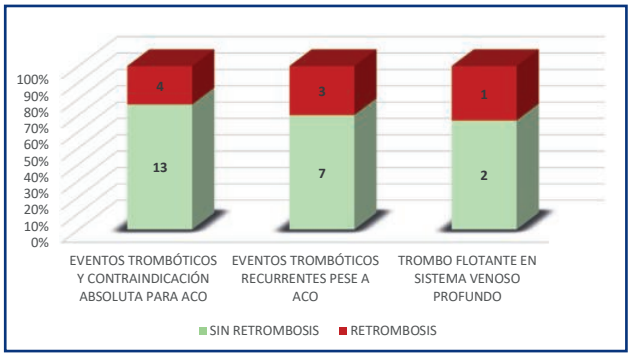


Figura 1. Eficacia clínica en la prevención de eventos trombóticos al agregar un filtro de vena cava inferior en función de cada uno de los subgrupos definidos según las indicaciones para colocación de los FVCI (17 pacientes con eventos trombóticos y contraindicación absoluta para ACO, 10 pacientes con eventos trombóticos recurrentes pese a ACO y 3 pacientes con trombo flotante en sistema venoso profundo).

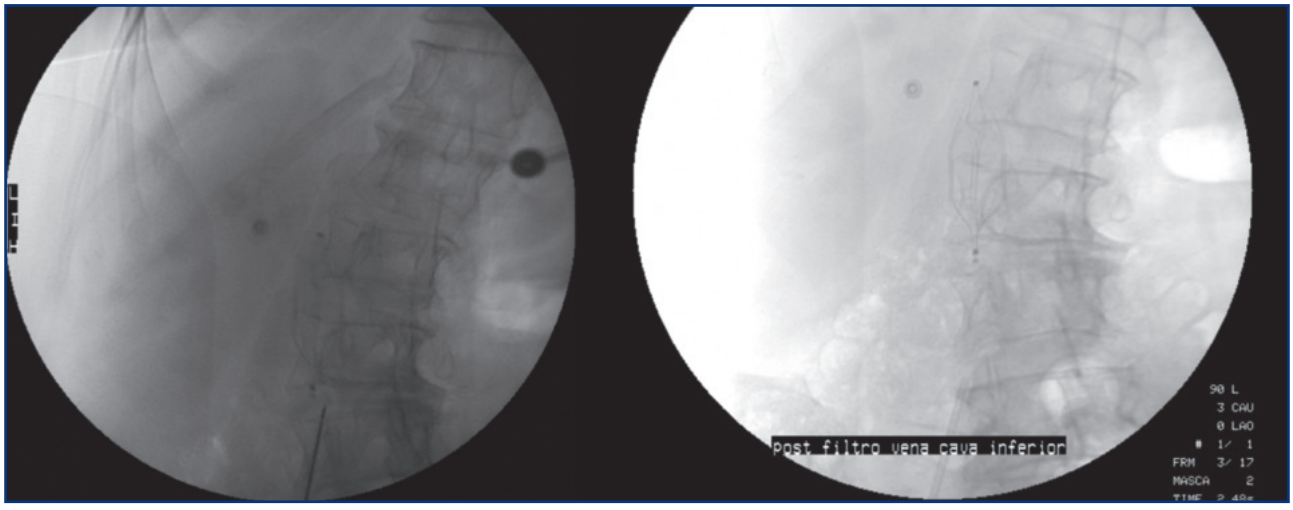


Figura 2. Colocación de filtro de vena cava inferior por vía de acceso femoral.

1. Pacientes que presentan eventos trombóticos (TVP 35,3 % y TVP + TEP 64,7 %) y contraindicación para la anticoagulación (56.7 %).
   - Recurrencia de TVP en 4 pacientes (23,5 %):
     - Un paciente que presenta 2 episodios de TVP en el contexto de neoplasia gástrica y tratamiento anticoagulante con HBPM que se suspende con motivo de hemorragia digestiva alta, decidiéndose colocación de FVCI y con complicación posterior de TVP y resultando en *exitus*.
     - Un paciente que presenta TVP + TEP iniciándose anticoagulación con acenocumarol y que presenta hematoma retroperitoneal gigante en el que se decide suspender tratamiento anticoagulante y colocar FVCI, sin instaurarse terapia anticoagulante posterior por sangrado activo y que presenta TVP posteriormente.
     - Dos pacientes con hematoma subdural que durante el periodo de inmovilización al ingreso presentan TVP + TEP, decidiéndose la colocación de FVCI y posteriormente terapia anticoagulante con HBPM, pese a lo cual presentan TVP recurrente.
   - Los pacientes restantes que no presentaron eventos trombóticos (76,5 %) tras la colocación de FVCI iniciaron terapia anticoagulante con acenocumarol en un 84,6 % y anticoagulantes de acción directa en un 15,4 %.

2. Pacientes que presentaron eventos trombóticos recurrentes (TVP o TVP + TEP) a pesar del tratamiento anticoagulante decidiéndose colocación de FVCI (33,3 %).
   - Recurrencia de eventos trombóticos (TVP, TEP, trombosis vena cava superior) en 3 pacientes (30 %):
     - Un paciente que presentó TVP+TEP en el contexto de neoplasia de ovario en tratamiento quimioterápico y con anticoagulación con HBPM. Se decide colocación de FVCI continuándose con HBPM, pese a lo cual presenta recurrencia de TVP hasta en 2 ocasiones y trombosis parcial de FVCI, finalizando en *exitus*.
     - Un paciente que presenta TVP+TEP en el contexto de neoplasia de pulmón iniciándose tratamiento anticoagulante con acenocumarol y que presenta nuevo episodio de TEP encontrándose en ese momento en rango terapéutico, por lo que se decide colocación de FVCI y continuar con acenocumarol pero presenta tercer episodio de TVP y finaliza en *exitus*.
     - Un paciente que presentó 2 episodios de TVP+TEP pese a tratamiento anticoagulante con acenocumarol en rango terapéutico decidiéndose colocación de FVCI y continuar con acenocumarol, tras lo cual presenta trombosis de vena cava superior que evoluciona favorablemente manteniendo tratamiento anticoagulante con acenocumarol y modificando el rango de INR a 2.5-3.5.

3. Pacientes con eventos trombóticos en los que se observa un trombo flotante en el sistema venoso profundo (10 %).
   - En los 3 casos se trató de pacientes jóvenes que presentaban tromboembolismo bilateral masivo objetivándose en ileocavografía un trombo flotante de alto riesgo embolígeno a nivel de vena iliaca común, motivo por el cual se decide colocación de FVCI.
   - Recurrencia de eventos trombóticos en 1 paciente (33,3 %) en el contexto de neoplasia renal avanzada que presenta un primer evento trombótico (TEP) visualizándose un trombo flotante en vena iliaca común y que tras colocación de FVCI pese a anticoagulación con HBPM presenta trombosis a nivel de venas suprahepáticas y vena renal izquierda y que concluye en exitus.
   - Los pacientes que no presentaron trombosis tras colocación de FVCI (66,7 %) iniciaron tratamiento anticoagulante con acenocumarol manteniéndose hasta la actualidad.

No se han documentado casos de muerte relacionada con el procedimiento de colocación de los filtros de vena cava inferior, problemas de inserción, mal funcionamiento, perforación, migración o pérdida de integridad.

Conclusiones:

1. En vista a los resultados del presente estudio podemos concluir una incidencia no desdeñable de nuevos eventos trombóticos (26,7 %) tras colocación del filtro de vena cava inferior.
2. En un 3,3 % de los pacientes se observa recurrencia de TEP, en un 16,7 % TVP y en un 6,7 % trombosis a otros niveles (vena cava superior, venas suprahepáticas y vena renal izquierda).
3. En cuanto a las complicaciones precoces tras la inserción de un FVCI como la trombosis en el lugar de la inserción, ocurren en un 3,3 % de los casos de nuestro estudio siendo mayor en la literatura (10 %).
4. Cabe destacar que los pacientes de nuestro estudio que presentan una neoplasia maligna activa presentan un mayor porcentaje de eventos trombóticos, debiendo prestar especial atención a estos pacientes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía recomendada

1. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 1998;338:409-15.
2. Higgins JPT, Green S (eds.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011 [Accessed March 1, 2017]. Available at: www.handbook.cochrane.org
3. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation 2005;112:416-22.
4. Removing Retrievable Inferior Vena Cava Filters: Initial Communications [Accessed May 22, 2016]. Available at: https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm396377.htm

PB-118 Trombosis de seno venoso cerebral no pediátrica. Revisión retrospectiva de casos en un hospital de tercer nivel

Domínguez García JJ, Pérez Montes R, González-Mesones Galán B, Méndez Navarro G, Fernández-Luis S, Ocio San Miguel E
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La trombosis de seno venoso cerebral (TSV), constituye una entidad rara de ictus (0,5 % del total), infradiagnosticada, y de elevada morbimortalidad. Con una variable presentación clínica, para su diagnóstico se requiere un elevado índice de sospecha, con el fin de instaurar un tratamiento precoz y con un enfoque multidisciplinar. De todo ello dependerán las secuelas neurológicas de los pacientes afectos.

Material y métodos: Estudio descriptivo de 37 pacientes diagnosticados de TSV en nuestro centro, desde julio de 2008 a enero de 2020.

Resultados: El diagnóstico de TSV se realizó principalmente en mujeres (73,0 %, ratio mujer/varón 2,7:1) con edad inferior a 50 años (70,3 %). Todos ellos debutaron con cefalea, y un 48,6 % con focalidad neurológica, en forma de crisis convulsivas (27,0 %), afasia (16,2 %) o hemiparesia (29,7 %). Solo tres asociaron diplopía (8,1 %) y otros tres, letargia. Diez pacientes requirieron estancia en UCI (27,0 %), presentando desenlace fatal uno de ellos y secuelas neurológicas irreversibles otros dos. En seis de los diagnosticados (16,2 %), la TSV formaba parte de ETEV recurrente.

En cuanto a los factores etiopatogénicos, se objetivó trombofilia biológica en diez pacientes (27,0 %), siendo la mutación heterocigota del FII G20210A la más frecuente (40 %). Seis (16,2 %) tenían diagnóstico de un proceso oncohematológico concurrente y dos (5,4 %), infección de área ORL. En siete de ellos (18,9 %), no pudo hallarse un claro factor precipitante: dos tenían una edad superior a 80 años y cuatro presentaban un evento previo de ETEV personal o familiar de primer grado. Según el sexo, todos los varones tenían un IMC inferior a 30 kg/m^2, mientras que más de un cuarto de las mujeres afectas eran obesas (29,6 %). Más de la mitad de las mujeres (51,9 %) tenían un factor estrogénico como principal precipitante: anticonceptivos hormonales (78,6 %) y puerperio.

El seno longitudinal superior fue la localización más frecuente (54,1 %), seguida del transverso (51,4 %) y del sigmoide (32,4 %). Casi una cuarta parte (24,3 %) presentó trombosis de los tres senos simultáneamente. Se realizó trombectomía mecánica en tres casos, con buenos resultados. El 37,8 % desarrolló hemorragia secundaria, recibiendo una primera anticoagulación con heparina sódica. El resto se anticoaguló con HBPM, y posterior paso a acenocumarol oral una mediana de 6 meses (RIC 3-10), aunque casi la mitad de los pacientes (48,6 %) se mantienen anticoagulados de forma indefinida debido a trombofilia detectada (38,9 %), trombosis venosa recurrente (33,3 %) o persistencia del contexto protrombótico (27,8 %) (Tablas I-III).

Conclusiones: La TSV afecta de forma predominante a mujeres jóvenes obesas, siendo la influencia estrogénica, el factor protrombótico implicado con mayor frecuencia seguido de la trombofilia biológica. Son cuadros de gran variabilidad clínica y generalmente graves por lo que un elevado índice de sospecha

Tabla I

	n = 76
Demografía y antecedentes personales	
Edad, Mn (RIC)	63,6 (51,1-73,7)
Sexo varón (%)	56 (73,7 %)
Hipertensión (%)	34 (44,7 %)
Dislipemia (%)	34 (44,7 %)
Diabetes mellitus	18 (23,7 %)
Cardiopatía (%)	7 (9,2 %)
Enfermedades autoinmunes (%)	6 (7,9 %)
Inmunosupresión (%)	4 (5,2)
Enfermedad renal (%)	8 (10,5 %)
Evolución	
Días de ingreso, Mn (RIC)	26 (17-34)
Estancia en UCI (%)	37 (48,7 %)
Días de UCI, Mn (RIC)	16 (10-27)
Mortalidad (%)	11 (14,5 %)
PaO2 / FiO2, Mn (RIC)	182 (127-267)
IL-6, Mn (RIC)	125 (59-169)
Hb pre-TCZ, Mn (RIC)	13,0 (12-14,3)
PMN pre-TCZ, Mn (RIC)	5250 (3800-7100)
Plaq pre-TCZ, Mn (RIC)	238 (171-305)

Mn: mediana; RIC: rango intercuartílico; Hb: hemoglobina; PMN: netrófilos; Plaq: plaquetas.

Tabla II.

	n = 76
HCQ (%)	75 (98,7 %)
Días HCQ, Mn (RIC)	7 (5-10)
L/R (%)	74 (97,4 %)
Días L/R, Mn (RIC)	12 (7-14)
B-IFN (%)	20 (26,3 %)
Días B-IFN, Mn (RIC)	4 (2-6)
GLC (%)	30 (39,5 %)
Días GLC, Mn (RIC)	7 (3-11)
Anakinra (%)	11 (14,5 %)
Dosis de tocilizumab: 1 dosis → 52 (68,4 %) 2 dosis → 10 (13,2 %) 3 dosis → 10 (13,2 %) 4 dosis → 4 (5,3 %)	

Mn: mediana; HCQ: hidroxicloroquina; L/R: lopinavir/ritonavir; B-IFN: beta interferón; GLC: glucocorticoides.

Tabla III.

	n = 29
Bacteriemias (%)	14 (48,3 %)
Staphyloccoccus coagulasa negativos	8 (51,1 %)
Enterococcus spp.	6 (42,9 %)
Infecciones del tracto respiratorio (%)	11 (37,9 %)
S. aureus	4 (36,4 %)
Enterococcus spp.	3 (27,4 %)
Candida spp.	2 (18,2 %)
Pseudomonas spp.	1 (9,1 %)
VHS-1	1 (9,1 %)
Infecciones del tracto urinario (%)	3 (10,3 %)
E. faecium	2 (66,7 %)
C. albicans	1 (33,3 %)
Colitis por *C. difficile* (%)	1 (1,3 %)

es fundamental. Aunque la mortalidad y el porcentaje de secuelas irreversibles de esta serie son bajas, la mayor parte permanecerán anticoagulados de forma indefinida, ya sea por enfermedad trombótica recurrente o hallazgo de trombofilia de riesgo.

Coagulopatías congénitas

PB-119 Hemofilia C y diagnóstico de laboratorio: un relato de caso

Machado I, Gonçalves DC, Ramalho M, Teixeira S, Neves C, Monteiro C, Gonçalves L, Carvalho M, Koch C

Serviço de Imunohemoterapia. Centro Hospitalar e Universitário de São João. Oporto, Portugal

Introducción: La hemofilia C, o síndrome de Rosenthal, trastorno raro de la coagulación con una prevalencia de 1 por millón, es causado por la deficiencia del factor (F) XI. El FXI desempeña un papel importante en la generación adicional de trombina y en la reducción de la fibrinólisis. A pesar de no existir una clara correlación entre los niveles de factor XI y la clínica hemorrágica, se puede sospechar de esta condición clínica teniendo en cuenta antecedentes familiares positivos y sangrado excesivo, más frecuente durante una cirugía o un traumatismo, además de un tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT). Las decisiones terapéuticas deben ser siempre individualizadas de acuerdo con el fenotipo de sangrado del paciente. Cuando es necesario, se utilizan fármacos antifibrinolíticos o terapia sustitutiva con plasma fresco congelado o concentrado FXI purificado.

Caso clínico: Una mujer de 82 años de edad, medicada con apixaban 5 mg bid por una fibrilación auricular, fue admitida al Servicio de Urgencias con una fractura pertrocantérea de fémur izquierdo. Debido a la reciente ingesta de apixaban (< 8 h), pruebas de coagulación anormales (aPTT 73,4s (N: 24,2-36,4s), tiempo de protrombina (PT) 14,7s (N: 9,6-13,6s)) y disfunción renal (aclaramiento de creatinina 33 ml/min), la cirugía se retrasó 48 horas. Sin embargo, debido a los valores terapéuticos sostenidos del apixaban (130 ng/mL), se administraron 25 UI/kg de concentrado de complejo protrombínico justo antes de la cirugía. Durante la inducción anestésica, a la inserción de los catéteres arteriales y venosos, se desarrolló una hemorragia aguda, asociada a hipotensión y anemia aguda, con necesidad de transfusión de dos concentrados de glóbulos rojos. En este contexto, tuvo un síndrome coronario agudo tipo 2 y por esta razón se pospuso la cirugía. En los días siguientes, las pruebas de coagulación mostraron un prolongamiento persistente del aPTT de 61,7s y un PT normal. Además, la prueba de mezcla mostró un índice de Rosner bajo (< 12 %), niveles normales de FVIII, FvW y FIX y un nivel de FXI del 5 %, compatible con un diagnóstico de deficiencia de FXI. La cirugía fue realizada 5 días después sin hemorragia excesiva, con necesidad de transfusión de apenas un concentrado de glóbulos rojos.

Discusión: Señalamos la relevancia de un enfoque exhaustivo de un aPTT prolongado que, en este caso, no fue explicado por el tratamiento anticoagulante. Para llegar al diagnóstico de la deficiencia de FXI, se necesita un abordaje adecuado de la presentación clínica y un algoritmo de investigación de laboratorio. Su manejo se basa en estos datos para que se pueda elegir medidas apropiadas para prevenir hemorragias graves, sobre todo en caso de cirugía mayor o traumatismos.

PB-120 Sangrado articular anormal y déficit de factor XIII

Orbe Jaramillo IA, Benítez Bremer MA

Hospital Campo Arañuelo. Navalmoral de la Mata, Cáceres

Introducción: La deficiencia de factor XIII es muy infrecuente, se transmite de forma autosómica recesiva y tiene una prevalencia estimada de 1: 2.000.000 de habitantes. La mayoría se deben a mutaciones de tipo missense en el gen de la subunidad A localizado en el cromosoma.

El dato más característico de esta deficiencia es que el estudio basal de coagulación incluyendo TTPa, TP, TT, cuantificación de fibrinógeno; es rigurosamente normal ya que la formación inicial de fibrina no está afectada; de igual forma, las pruebas de funcionalismo plaquetario son normales.

Métodos: *Caso clínico.* Niña de 9 años sin patologías de importancia, derivada de Traumatología para estudio por diátesis hemorrágica. Destaca en su historial médico; múltiples visitas al servicio de urgencias por equimosis en extremidades y abdomen; se desestimó la posibilidad de maltrato infantil.

Se realizó estudio de despistaje de Enfermedad de Von Willebrand y dosificación de factor VIII y IX con resultados normales.

La paciente presentó importante hematoma en rodilla derecha secundario a traumatismo que precisó evacuación por miniartrotomía; al presentar mala evolución clínica reingresa para drenaje quirúrgico del hematoma. Es revalorada en la consulta externa de Hematología; al tener realizado el estudio de enfermedad de Von Willebrand y dosificación de factores VIII, IX; se solicita dosificación de factor XIII con resultado de 6 U/dL, confirmándolo en una segunda determinación.

La paciente presentó una evolución lenta pero favorable del hematoma y actualmente no presenta secuelas; no se pautó tratamiento hemostático por que el diagnóstico del déficit leve del factor XIII fue posterior.

Resultados: Los pacientes con factor XIII menor de 1 U/dL tienen alto riesgo de sangrado espontáneo, de inicio precoz, de forma que la hemorragia del cordón umbilical se produce hasta en el 80 % de los casos, siendo muy sugestivo de esta deficiencia. Son frecuentes las equimosis y los hematomas de partes blandas y musculares, hemartrosis, abortos de repetición, menorragias, sangrados posparto y hemorragias después de cirugía o traumatismos.

Los episodios de hemorragia intracerebral se producen hasta en el 30 % de los casos, cuya alta tasa de mortalidad justifica el tratamiento profiláctico.

Los pacientes con niveles entre 1-4 U/dL suelen tener un fenotipo hemorrágico moderado o incluso grave, mientras que por encima de 5 U/dL la clínica hemorrágica es ocasional.

El tratamiento de elección es el concentrado específico de FXIII, se recomiendan dosis de 10-20 U/kg administradas cada 4-6 semanas, ajustados según niveles plasmáticos y respuesta clínica. Como alternativa al concentrado de factor XIII se puede administrar plasma fresco congelado (Figs. 1-3).

Conclusiones:

1. El déficit de factor XIII es una entidad poco frecuente y su diagnóstico es complicado porque las pruebas de coagulación sanguíneas regulares no detectan la deficiencia.
2. Los síntomas frecuentes del déficit de factor XIII incluyen hemorragias de los tejidos blandos, hemorragia intracraneal, menorragia y hemorragia articular.
3. Existen diferentes opciones de tratamiento que incluyen el concentrado de factor XIII, crioprecipitado y plasma fresco congelado.

Figura 1. Hematoma en rodilla derecha.

Figura 2. Hematoma en rodilla derecha.

Figura 3. Recuperación total del hematoma

Miscelánea

PB-121 Prevalencia de los distintos AAF e influencia de factores de riesgo cardiovascular en eventos trombóticos. Casuística en un hospital de tercer nivel

Fábregas Ruano MT, Pérez Guerrero P, Pérez Linaza A, Soler Gómez A, Corrales Cuevas M

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por el desarrollo de trombosis venosa o arterial y/o morbilidad durante el embarazo, asociadas a la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES).

Objetivo: Estudiar en una cohorte de pacientes atendidos en una Consulta Monográfica de Enfermedades Autoinmunes la prevalencia de asociación a LES y, dentro de este subgrupo, la prevalencia de los distintos AAF y su asociación a trombosis.

Método: Se revisó la historia clínica de todos los pacientes atendidos en esta consulta desde el 15 de diciembre de 2012 hasta el 1 de julio de 2020 que cumplieran los criterios de Sídney para el diagnóstico de SAF. Se analizó si cumplían criterios de SAF primario o SAF secundario a otras enfermedades autoinmunes, factores de riesgo cardiovascular y eventos trombóticos padecidos.

Resultados: Se recogió un total de 36 pacientes con SAF, de los cuales 12 cumplían criterios de LES, uno de síndrome de taquicardia ortostática postural paroxística (POTS), una de síndrome de Sjögren y otra de artritis reumatoide. La mediana de edad era de 40 años y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular era baja: 22,2 % de pacientes con HTA, 19,4 % de pacientes con DLP, 11,1 % de pacientes con DM y obesidad (IMC > 30) en un 22,2 %.

Tal como se puede ver en la tabla I, tanto en pacientes con LES como en los que no tenían, el AAF más prevalente fue el anticoagulante lúpico, lo que contrasta con otras series en las que tiene mayor prevalencia el anti-ß2GP.

Tabla I.

	LES	NO LES
ACA	4	10
AL	11	17
Anti-ß2GP	3	9

Respecto a los eventos trombóticos, estos se dieron en un 24,7 % de los pacientes con SAF secundario frente a los que sufrían SAF primario. Dentro del grupo de pacientes con eventos trombóticos, la prevalencia fue mayor en los pacientes con anticoagulante lúpico.

Conclusiones: El anticoagulante lúpico es, en nuestra serie, el AAF más prevalente y con mayor asociación a eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos.

Los factores de riesgo cardiovascular, si bien juegan un papel importante en el desarrollo de eventos trombóticos por la afectación endotelial asociada, no son muy prevalentes en nuestra serie.

PB-122 Colitis ulcerosa. Posoperatorio de panproctocolectomía. Déficit adquirido de FXIII. A propósito de un caso

Anaya Aznar MP, Alonso Escobar N, Guillén Sarmiento CA, Cobos González E, Moreno Risco B, Crespo Núñez C, Hernández Sánchez E, Casado Calderón MS, Restrepo Correa JC, Valle Rodas ME, Pérez I, López-Santamaría Castro C, Cabanillas Núñez Y, Ramos Fernández de Soria R, De la Maya Retamar MD, Campano Val FJ, Groiss Buiza J, Vagace Valero JM

Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

Introducción: El factor XIII (FXIII) de la coagulación, transglutaminasa que hace la malla de fibrina estable e interactúa con proteínas adhesivas importantes en cicatrización, podría tener un papel importante en la enfermedad inflamatoria intestinal (E.I.I, disminuye en casos con mayor actividad. Existiendo mayor tendencia al sangrado y requerimiento transfusional en cirugía si FXIII < 60 %).

Caso clínico: Varón, 25 años, procedente de otra área, colitis ulcerosa desde los 17 años, curso crónico continuo, corticodependiente y corticorrefractario, requiriendo pauta cambiante de biológicos por falta de respuesta sostenida, siendo Tofacitinib la última opción. Sometido a panproctocolectomía con reservorio ileal en J e ileostomía lateral, Analítica preoperatoria: Hb 14 g/dl, leucos 9400/mm^3 (N 5400/mm^3, L 2700/mm^3), plaquetas 329,000/mm^3. Coagulación: INR 1,04, TTPA 32 seg, Fib derivado 553 mg/dl. Parámetros de función hepato-renal normales. El día 2 posoperatorio (P.O), hematuria franca, sangrado por drenaje intraabdominal y por ileostomía. Hb 8,6 g/dl. Estudio de coagulación (E.C), específico: valores normales ó elevados factores de la coagulación ambas vías (ACL TOP 700, reactivos Werfen®: *FII 79,2 %, FV119 %, FVII 465,4 %, FX 50 %, FIX: 165,8 %, FVIII 250 %, FXI 70,8 %, FIB Clauss 539 mg/dl). FvWAg 262,1 %, VWCoR 238,6 %,* P.F.A *(C.Epi: 82seg, C.ADP:76 seg)*. Dímero D: 2006 ng/ml. FXIIIAg 3. %. Se detecta déficit de Factor XIII, Se administra concentrado de FXIII (CFXIII) (Cluvot®), 1000 UI y se continúa con dosis diarias o cada 2-3 días, de 1000 UI o 500 UI según niveles, para FXIII > 60 % hasta el día 8 P.O. El día 5 P.O en TAC urgente por pico febril e íleo paralítico, hematoma pélvico, no signos de sangrado activo o infección, dehiscencia de anastomosis ileoanal, Desde el día 3 P.O. tras desaparición de hematuria se añade ácido tranexámico, i.v.10 mg/kg/ 8 h + enoxaparina 20 mg / 24 h. Día +8 Enoxaparina 40 mg s / 24 h. El paciente presenta buena evolución siendo alta, con Amchafibrin oral + HBPM, tolerando dieta oral y con estoma funcionante, el día +25 P.O. Se ha continuado seguimiento de FXIII en consultas, con normalización de los niveles desde dos meses P.O (Fig. 1,

Discusión: La deficiencia adquirida de FXIII por déficit de síntesis o aumento de consumo, suele ser moderada, con FXIII 30-50 %. El FXIII podría tener un papel importante en la E.I.I, particularmente en casos refractarios como el descrito en los que es posible su descenso. No se puede descartar influencia de los ttos previos recibidos. Sería importante control pre y post de nivel FXIII en cirugía en E.I.I., dado el beneficio demostrado en este caso. Son necesarios estudios prospectivos para confirmarlo.

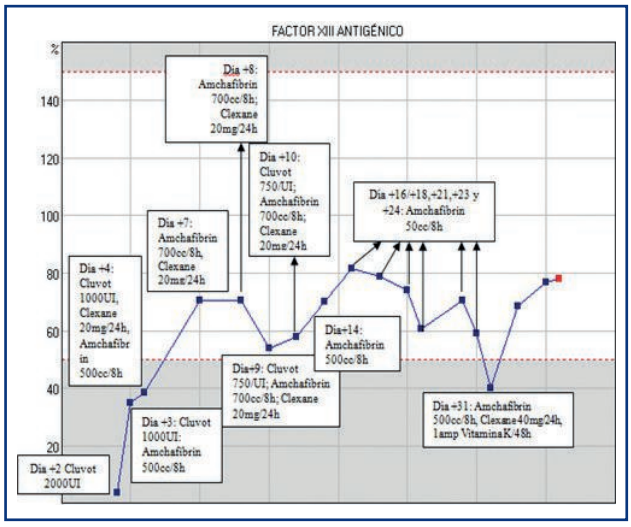


Figura 1.

PB-123 Descenso del fibrinógeno asociado a cannabis

Herrero Martín S[1], Merchán Muñoz B[1], Carvalho Monteiro G[2], Hernández J[2]

Departamentos de [1]Hematología y [2]Neurología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: En España se atienden más de 5000 urgencias/año relacionadas con consumo de drogas ilegales. El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) es la vasoconstricción y dilatación arterial multifocal transitoria que puede presentarse tras sobredosis de cannabis. El descenso de fibrinógeno en este cuadro está poco documentado en la literatura.

Métodos: Paciente de 19 años acude por vómitos y ataque tónico-clónico generalizado seguido de cefalea holocraneal intensa sin otra focalidad neurológica, salvo tensión arterial elevada. Se realizaron pruebas de imagen con tomografía computarizada (TC), resonancia magnética craneal (RMC) y Doppler transcraneal. Análisis de sangre y LCR, estudio de coagulación. En un segundo interrogatorio la paciente confesó consumo elevado de cannabis en los últimos días (10 cigarros/día).

Resultados: El análisis de sangre y LCR descartó etiología infecciosa, causa autoinmune, porfirias y vasculitis. TC y RMC revelaron lesiones subcorticales frontoparietales bilaterales isquémicas agudas con edema vasogénico y depósitos hemorrágicos crónicos. En el Doppler transcraneal: datos compatibles con estenosis segmentaria en arterias cerebrales medias (ACM). Ante sospecha de SVCR, se realizó arteriografía intracraneal revelando vasoespamos en territorio distal segmentario de ACA y ACP izquierda con menor afectación de ACM. El análisis de tóxicos en orina positivo para cannabis. El estudio de coagulación objetivó TTPa y AP normales, con niveles bajos de fibrinógeno Clauss < 1,5 g/L. Tras tres semanas de tratamiento con metilprednisolona y levetiracetam fue dada de alta, asintomática y normalizándose los niveles de fibrinógeno.

Conclusión: Se han descrito accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos, hemorragias subaracnoideas aneurismáticas y SRVC tras consumir altas dosis de cannabis. El cannabis puede aumentar las propiedades trombolíticas de rtPA y se ha descrito una asociación inversa entre consumo de cannabis y niveles de fibrinógeno. Es vital obtener niveles óptimos de fibrinógeno real, no derivado, en estos pacientes, especialmente si van a recibir terapia fibrinolítica. El estudio de coagulación básico de urgencias en más del 60 % de los centros hospitalarios de nuestra comunidad sólo incluye fibrinógeno derivado. No hemos encontrado más casos de SRVC con disminución de fibrinógeno. Destacamos la presentación clínica inusual inicial con vómitos y convulsiones, así como la disminución de niveles de fibrinógeno tras abuso de cannabis, una de las drogas ilegales más consumidas por nuestros adolescentes. Debemos esforzarnos en que coexista en laboratorios de urgencias métodos más adecuados para medir fibrinógeno.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PB-124 Disfibrinogenemia adquirida en paciente anticoagulada

Valle Herrero S[1], Pérez Sánchez M[1], Martín Sánchez J[1], Manjón Sánchez R[1], Montes Fernández C[1], Hernández Martín R[1], Villaescusa de la Rosa T[1], García Martín L[1], Moret Peiró A[2]

[1]Hospital Virgen de la Concha. Zamora. [2]Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El fibrinógeno juega un papel esencial en la coagulación y sus alteraciones, aunque muy infrecuentes, pueden cursar de forma asintomática o estar asociadas a manifestaciones trombóticas o hemorrágicas. Puede tratarse de un trastorno congénito o adquirido por lo que un estudio previo normal no descarta su existencia.

Caso clínico: Mujer de 58 años con antecedentes de fibrilación auricular, artritis reumatoide agresiva y valvuloplastia mitral anticoagulada con anti vitamina K (AVK) desde 2001. Remitida desde Anestesiología en marzo de 2019 por alteración del estudio de coagulación en preoperatorio de prótesis de cadera presentado una actividad de protrombina (AP) incoagulable y un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) levemente alargado. La paciente no refiere antecedentes personales ni familiares de diátesis hemorrágica ni trombosis. Se revisa el historial analítico de la paciente detectándose numerosas determinaciones en las que la AP es informada como incoagulable, motivo por el que ocasionalmente se le ha llegado a administrar vitamina K al justificarlo como una sobredosificación de AVK. Existen estudios de coagulación con muestra venosa anteriores al año 2000 sin alteraciones. Su evolutivo de INR mediante punción capilar no presenta oscilaciones importantes por lo que se realiza determinación de INR capilar y venoso en paralelo objetivándose INR en rango mediante punción capilar y AP no coagulable en muestra venosa. Se amplía el estudio determinándose el tiempo de trombina, test de mezclas y fibrinógeno Clauss (Tabla I).

Ante la sospecha de una alteración cualitativa del fibrinógeno se envía una muestra a un laboratorio especializado.

Tabla I.

Fecha	AP (%)	INR capilar	TTPA (seg)	TT (seg)	Fibr der (mg/dl)	FibC (mg/dl)	FII (%)	FV (%)	FVII (%)	FIX (%)
11/03/19	NC	2.4	40	24.2	NC	141				
Mezcla	64			15.6	225					
01/04/19	66		30			132				
04/04/19	NC		NC							
08/04/19	NC		29		NC					
10/04/19	57		31		194		47	66	58	57

NC: no coagula.

Discusión: Se observa la presencia de una concentración proteica de fibrinógeno normal pero una función muy disminuida. La cinética de formación de fibrina con trombina en ausencia de calcio está disminuida, pero se corrige significativamente al añadir este. La fibrinólisis es normal ya que el ratio entre la cinética de formación y de degradación del fibrina con trombina muestra un cociente normal. En el estudio de generación endógena de trombina el tiempo hasta el inicio de la formación de trombina está alargado, la generación máxima de trombina es normal pero la generación total de trombina está disminuida; todo ello puede indicar un estado de hipocoagulabilidad (Tabla II).

El hecho de que la alteración se hay producido en los últimos años y la normalidad del estudio de coagulación en sus familiares nos indica que se trata de una disfibrinogenemia adquirida. El antecedente de artritis reumatoide y la ausencia de otra patología o medicación relacionada con disfibrinogenemia adquirida hace pensar que es la presencia de autoanticuerpos anti antifibrinógeno citrulinado, frecuentes en la esta patología autoinmune, la causante de esta alteración.

Tabla II.

	Paciente	Control
Fg proteico (mg/dl)	378	251 ± 51
Fg funcional (mg/dl)	38	249 ± 42
Indice Fg Fun/Fg Pro	0,10	0,99
Indice de la influencia del calcio en la formación de fibrina (Vmax formación +Ca/Vmax formación -Ca)	4,67	1,8 ± 0,42
Indice de formación y degradación de fibrina (Vmax formación/Vmax degradación)	1,58	1,8 ± 0,42
Generación endógena de trombina (CAT)		
Tiempo de latencia (minutos)	6,75	5,12 ± 0,24
Trombina (nM) Altura de la curva	72	90,3 ± 23,1
ETP (nM x min) Área bajo la curva	531,5	1258 ± 227

Conclusiones: Las alteraciones en la coagulación en paciente en tratamiento anticoagulantes no deben ser siempre justificadas por este hecho y debe realizarse la búsqueda de otras patologías que pueden quedar enmascaradas cuando las alteraciones o la clínica lo sugiera.

PB-125 Síndrome de Paget-Schröetter en mujer joven deportista

Fábregas Ruano MT, Collado Pérez MC, Collazo Yáñez D, Caamaño Selma O

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: El síndrome de Paget-Schröetter o síndrome del desfiladero torácico se suele dar en jóvenes por ejercicio físico vigoroso de miembros superiores. Este ejercicio repetido causa compresión, microtraumas, inflamación y trombosis de la vena subclavia en su paso entre la primera costilla y la clavícula. Su diagnóstico requiere una cuidadosa anamnesis y descarte de otras causas.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 38 años que acude a consulta por cuadro de 5-7 días de evolución de aumento de volumen del miembro superior izquierdo (MSI). No tiene dolor, aumento de temperatura o rubor. Comenta que hace ejercicio físico habitual con pesas, sin haber sufrido dolor ni traumatismos. No presenta cuadro constitucional ni nódulos en mamas, no toma anovulatorios, niega la posibilidad de embarazo y no hay antecedentes personales ni familiares de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

Es fumadora de 5-6 cigarrillos al día desde hace al menos 20 años. Ejercicio físico frecuente en gimnasio.

La exploración física es normal. En la analítica, D-dímero 0,680 ng/ml, fibrinógeno normal, resto sin alteraciones. Radiografía de tórax normal.

Discusión: Tras la anamnesis y exploración, nos planteamos como diagnóstico diferencial que la paciente pudiera tener una linfangitis del MSI secundaria a compresión, una trombosis del MSI secundaria a trombofilia congénita o adquirida o un síndrome de Paget-Schröetter o del desfiladero torácico.

Se realizó eco Doppler en MSI, en el que se observaron trombosis de vena subclavia, axilar, humeral, cefálica, basílica y radial del MSI.

Se hizo despistaje de causas secundarias y estudio de trombofilia tras pasar el evento agudo, siendo negativos.

En ecografía mamaria se observó un nódulo de dudosa naturaleza, que fue biopsiado, con el resultado de fibroadenoma. No se hallaron adenopatías.

Estudio de autoinmunidad sin hallazgos patológicos.

Las trombosis de MMSS son más infrecuentes que las de miembros inferiores (MMII) y se suele relacionar sobre todo con colocación de vías o catéteres, que no era el caso de esta paciente. Ante la alta sospecha de síndrome del desfiladero torácico o síndrome de Paget-Schröetter, solicitamos una resonancia magnética (RM) del MSI, que confirmó el diagnóstico (Figs. 1 y 2).

Tras consultar el caso con Cirugía Vascular, se decidió que le aportaba más beneficio anticoagularle con anticoagulantes de acción directa (ACOD) que la intervención quirúrgica. La paciente tuvo una buena evolución clínica, con recanalización completa y sin síndrome postrombótico asociado.

Declaramos la total ausencia de conflictos de interés.

Figura 1.

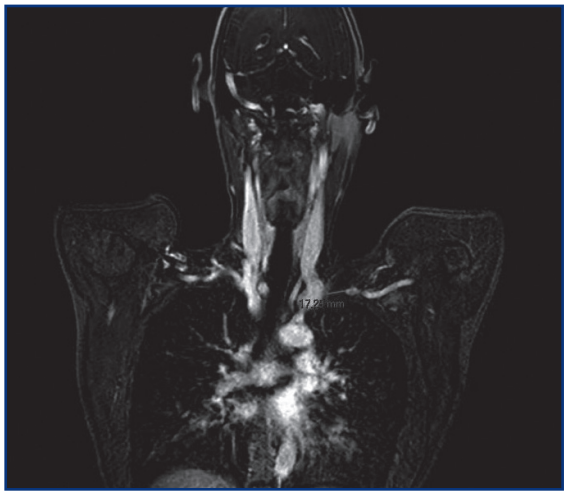


Figura 2.

Bibliografía recomendada

1. Menon D, Onida S, Davies AH. Overview of venous pathology related to repetitive vascular trauma in athletes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7(5):756-62. DOI: 10.1016/j.jvsv
2. Ohman JW, Thompson RW. Thoracic Outlet Syndrome in the Overhead Athlete: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2020;10.1007/s12178-020-09643-x. DOI: 10.1007/s12178-020-09643-x
3. Umana E, Elsherif M, Binchy J. A Case of Paget-Schroetter Syndrome in a Young Male After Lifting Weights. *Ir Med J* 2019;112(2):873.

PB-126 Alteración en la coagulación asociada a linfoma no Hodgkin

Valle Herrero S, Pérez Sánchez M, Martín Sánchez J, Manjón Sánchez R, Montes Fernández C, Hernández Martín R, Villaescusa de la Rosa T, García Martín L

Hospital Virgen de la Concha. Zamora

Introducción: En el contexto de enfermedades linfoproliferativas se ha descrito la existencia de alteraciones de la coagulación asociadas a diferentes mecanismos etiopatogénicos como pueden ser alteraciones autoinmunes que dan lugar a la presencia de inhibidores o de anticoagulante lúpico, y también por fenómenos de adsorción de factores por las células tumorales como se observa en el síndrome Von Willebrand. Presentamos un caso de coagulopatía asociado a linfoma no Hodgkin.

Caso clínico: Varón de 40 años, sin antecedentes médicos de interés y sin tratamiento habitual que acude al servicio de Urgencias por debilidad extrema y síndrome constitucional. Se detecta anemia severa (Hb 4 g/dl) y grandes conglomerados adenopáticos. En el estudio de coagulación previo a la biopsia ganglionar se detecta actividad de protrombina disminuida que no se corrige a pesar de administración con vitamina K. El paciente niega antecedentes de diátesis hemorrágica y carece de estudios de coagulación previos al ingreso. Se amplía estudio.

Resultados: Inicialmente se realiza un estudio de mezcla para la AP, en el que se observa corrección de los tiempos, y dosificación de factores de la vía extrínseca observándose un descenso de los factores II, V y VII y normalidad del factor X. El paciente no presenta clínica hemorrágica. Ante la escasa claridad de los resultados se repite el estudio 4 días después determinando los factores de vía extrínseca e intrínseca en el paciente y en mezcla inmediata y tras 2 horas de incubación. Se observan niveles bajos de factores II, V, VII, XI y XII, sin corrección en la mezcla inmediata y corrección parcial tras el incubado por lo que se concluye la existencia de inhibidor inespecífico. Tras exéresis de adenopatía es diagnosticado de Linfoma no Hodgkin-B folicular sin complicaciones hemorrágicas por lo que inicia tratamiento quimioterápico el 14 de febrero. En los días posteriores al tratamiento se observa aumento progresivo de la actividad de protrombina habiéndose normalizado un mes después (Tabla I).

Conclusiones: La existencia de una coagulopatía no aclarada en el contexto de una enfermedad hematológica debe hacernos pensar en un mecanismo etiopatogénico relacionado con esta.

Tabla I.

	AP (%)	TTPA (seg)	Fib d (mg/dl)	FII (%)	FV (%)	FVII (%)	FX (%)	FVIII (%)	FIX (%)	FXI (%)	FXII (%)
03/02/20	52	34									
07/02/20	54 17,2"	37	601	60,6	49,3	35,1	109,3				
Mezcla	80 13,1"										
Controles	11,2"										
11/02/20	46	35	541	51,8	46,3	34,1	82,7	118,9	84,2	30	45,7
Mezcla	57 16,6"			58,2	31,6	45	71,8	61,9	63,9	37,3	56
Mezcla incub 2 h	74 13,9"			Error	Error	60,4	85,6	102,8	88,6	54,2	97,5
Controles	11,6"			101,5	100,7	75,9	95,2	75	92,1	71,4	187,1
14/02/20	49										
18/02/20	59			48,1	44,4	46	71,8				
24/02/20	77			67,2	85,5	87,3	78,3				
12/03/20	94	32	326								

En el caso presentado el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa sirve para normalizar las alteraciones previas y que parecían relacionadas con la presencia de un inhibidor asociado.

PB-127 Cuando el laboratorio clínico orienta un diagnóstico no sospechado. A propósito de un caso

Cuadrado Orden I[1], Escobar Ramón MJ[1], Esteve Alcalde P[1], Dubert Pérez M[2], Rebollar González S[1], Pérez Lasala B[1], Latorre Garcés V[1], García Sardina R[1]

[1]Hospital Ernest Lluch. Calatayud, Zaragoza. [2]Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Introducción: El laboratorio de Hematología tiene un papel fundamental en un entorno asistencial hospitalario y en muchos casos proporciona la alarma para iniciar un proceso diagnóstico. Presentamos un caso propio en el que el laboratorio de Hematología y Análisis Clínicos dieron la clave del diagnóstico de una patología aguda potencialmente mortal no sospechada inicialmente.

Métodos: Mujer de 39 años con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 1 con retinopatía y microalbuminuria, HTA, dislipemia, asma bronquial, hipotiroidismo, oclusión incompleta de arterial femoral superficial revascularizada con angioplastia y posterior tratamiento con AAS y clopidogrel sin criterios analíticos SAF y extabaquismo, que acude a urgencias por dolor agudo en epigastrio con vómitos e intolerancia alimentaria. En las pruebas complementarias únicamente se detecta neutrofilia moderada, hiperglucemia y AST elevada (143 U/L), pero dada la intolerancia alimentaria se decide hospitalización.

Resultados: En el hemograma de rutina solicitado en la planta de hospitalización aparece anemia microcítica moderada con persistencia de neutrofilia y aparición de monocitosis leve (1800/mcL) por lo que se realiza frotis de sangre periférica por orden de Hematología. En él se observan granulocitos segmentados maduros, monocitos con ligeras alteraciones morfológicas (núcleo bastante regular sin nucleolo visible y citoplasma con basofilia aumentada sin vacuolas) y presencia de hematíes microcíticos. Ante la morfología monocítica, de probable origen secundario, y la elevación de la PCR en el estudio bioquímico se decide por parte de Hematología comentar el caso con el servicio de Análisis Clínicos y ampliar su estudio con procalcitonina que resulta normal. En el resto del estudio se observa hiperglucemia moderada, elevación estable de AST, ferropenia (ferritina 13 µg/L) y LDH elevada (661 U/L), por lo que desde ese servicio y ante la elevación de marcadores musculares y de daño celular se decide realizar el estudio de creatina quinasa y troponina T cuyo resultado aparece marcadamente elevado, 817 U/L y 1224 ng/L respectivamente, sugiriendo afectación miocárdica severa. Se informa de los hallazgos analíticos encontrados al facultativo responsable, quien indica realización de ECG, no realizado hasta entonces, en el que se observa elevación del segmento ST en las derivaciones V3 a V5 y se diagnostica de SCACEST. Se traslada al hospital de referencia donde se realiza coronariografía urgente en la que se observan dos lesiones oclusivas en la arteria descendente anterior que precisan de la colocación de *stents* a ambos niveles e inicio de tratamiento con AAS y ticagrelor.

Durante la evolución posterior se objetivó trombosis subaguda de los *stents* que requirió trombectomía, angioplastia e inicio de tratamiento anticoagulante, a pesar de lo que la paciente presentó ACV isquémico agudo asociado a trombosis intracardíaca apical. Se realizó estudio completo de trombofilia y anticuerpos antifosfolípidos ampliados descartándose hipercoagulabilidad y considerándose el diagnóstico de SAF seronegativo en una paciente con arteriopatía generalizada y añadiéndose corticoterapia. La evolución posterior fue positiva y la paciente fue dada de alta.

Conclusiones: El laboratorio clínico hospitalario es capaz en numerosas ocasiones de orientar e incluso prácticamente alcanzar por sí mismo el diagnóstico definitivo, para ello es esencial la comunicación entre sus diferentes secciones.

PB-128 Dolor abdominal de difícil diagnóstico en varón joven. Trombosis vasculares en territorios inusuales

Fábregas Ruano MT, Collado Pérez MC, Caamaño Selma O, Trillo Marín A, Tinoco Racero I
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: Presentamos el caso de una trombosis vascular en territorio inusual con una clínica inespecífica que obligó a realizar un amplio diagnóstico diferencial en Urgencias para poder dar con la etiología.

Caso clínico: Se trata de un varón de 42 años, fumador de 2 cajetillas de tabaco a diario, intervenido de hernia inguinal bilateral dos años antes, reflujo gastroesofágico que trata con omeprazol y cinitaprida.

Presenta un cuadro de dolor súbito en zona periumbilical y en FID, irradiado a espalda. Niega aparición de fiebre, síntomas digestivos o urinarios. Refiere cierta mejoría con AINES.

A la exploración, SpO2 98 %, FC 70, TA 121/70, afebril. No presenta bocio ni adenopatías palpables. No se auscultan soplos carotídeos ni abdominales. Máculas hiperpigmentadas en brazo derecho, sin lesiones a otro nivel. Auscultación: corazón rítmico con dudoso soplo aórtico, murmullo vesicular conservado. Abdomen blando, doloroso a la presión en FID, sin peritonismo, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades sin edemas ni signos de TVP. Pulsos conservados.

Hemograma y bioquímica, incluido perfil hepático y reactantes de fase aguda, con valores dentro de la normalidad. Sedimento de orina sin alteraciones. ECG: ritmo sinusal, normal. Rx de tórax y abdomen sin hallazgos. Ecografía abdominal sin datos patológicos. A pesar de la analgesia instaurada, el paciente continuaba con un dolor muy intenso, sudoroso y postrado.

Por todo lo anterior, nos planteamos como posibles causas:

- Bridas quirúrgicas tras intervención de hernia inguinal bilateral.
- Cólico nefrítico, por su localización, aunque no se observen litiasis renales ni microhematuria.
- Diverticulitis aguda perforada, por el intenso dolor y su localización (dolor reflejo).
- Trombosis en territorios inusuales. La ecografía tiene escasa sensibilidad.

Se realizó una TAC abdominal, detectándose defectos de replección de aspecto cuneiforme en riñón derecho, compatibles con infartos renales. Ampliamos estudio para realizar diagnóstico etiológico de dicha patología mediante angiografía renal, estudio de trombofilia, JAK2, HPN, autoinmunidad, ecocardiografía transtorácica y TAC de extensión para descartar neoplasias, hallándose una displasia fibromuscular a nivel renal (Fig. 1).

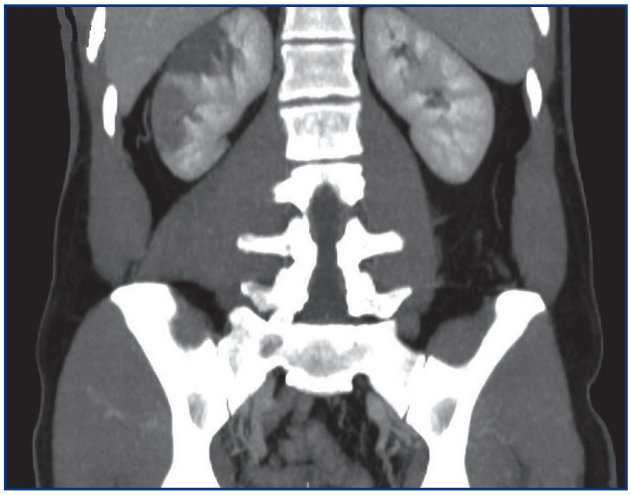


Figura 1.

Discusión: El infarto renal es una entidad infradiagnosticada por su clínica inespecífica. Su prevalencia es de 5,7 millón/año, con una mortalidad del 5-13 %.

Es importante el despistaje de causas primarias y secundarias (Tabla I), tanto para el manejo (antiagregación, anticoagulación, dilatación con colocación de *stent* como ocurrió en nuestro caso, fibrinólisis…) y prevención precoz de sus principales complicaciones, la insuficiencia renal y la HTA refractaria.

Declaramos la total ausencia de conflictos de interés.

Tabla I.

Causas primarias	Causas secundarias
Ateroesclerosis Displasia fibromuscular Disección de arteria renal	Embolismo renal de origen cardíaco Hipercoagulabilidad congénita o adquirida Tumor renal Trombosis durante la realización de procedimiento invasivo renal

Bibliografía

1. Caravaca-Fontán F, Pampa Saico S, Elías Triviño S, et al. Acute renal infarction: Clinical characteristics and prognostic factors. Nefrol 2016;36(2):141-8.

Hematología/COVID-19

PB-129 Pandemia COVID-19 y control del tratamiento anticoagulante

Franco García ME[1], López López MC[2], López-Coronado Pérez JL[3], Pérez Layo A[4], Malo Yagüe M[4], Orduna Arnal T[4], Moneva Jordán JJ[4], Carrasco Baraja V[4], López Gómez LA[4]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. [2]Hospital Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. [3]Centro de Salud Univérsitas. Zaragoza. [4]Servicio de Hematología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Introducción: La adherencia al tratamiento en los pacientes anticoagulados, al igual que en el resto de los pacientes crónicos, es fundamental para el buen curso del mismo. Los pacientes con tratamiento anticoagulante oral (TAO) precisan de un control sanitario del mismo, que varía en función del modelo del TAO y del anticoagulante utilizado.

Consideramos que la pandemia ha impactado en nuestra vida de forma inesperada, pudiendo afectar al correcto seguimiento del régimen terapéutico.

Objetivo: Valorar si la pandemia por SARS-CoV-2 tiene repercusión en el control y en las incidencias clínicas en el paciente.

Método: Estudio descriptivo en una muestra de 140 pacientes con anticoagulación oral de larga duración (= 6 meses), divididos en 4 grupos (35 control venoso del INR, 35 control capilar del INR, 35 autocontroles y 35 anticoagulantes directos "ACOD").

Los pacientes otorgaron consentimiento específico para este estudio. Se realizó una encuesta telefónica utilizando un cuestionario ad hoc para obtener información sobre aspectos relacionados con su TAO durante la pandemia.

Resultados: El 54,3 % era = 74 años, edad media 76 años (rango 18-85). El 40 % de los pacientes no precisó acudir ninguna vez al centro sanitario (autocontroles y ACOD) durante el estado de alarma y el 34,2 % (48/140) lo hizo en 3-4 ocasiones. El 69,3 % no estuvo totalmente recluido en su domicilio. En ningún caso fueron descritas complicaciones de carácter trombótico o hemorrágico derivados del confinamiento.

Como incidencias clínicas destacadas fueron: ansiedad, alteraciones digestivas y taquicardia, con igual distribución en todos los grupos. La causa más frecuente de anticoagulación oral fue la FA, 53,6 %. El 99,3 % conocía las medidas de prevención recomendadas para no contagiarse y las identificó correctamente.

Conclusiones: Los pacientes con AVK han precisado acudir a centros sanitarios un mayor número de veces que los pacientes con ACOD o autocontrol, ya que no siempre ha sido posible posponer los controles de INR hasta 8 semanas como era la recomendación de la SEHH.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en este documento.

PB-130 Impacto de la pandemia por COVID-19 en la actividad asistencial del banco de sangre

Gemperle Ortiz N, Angós Vázquez S, Pimentel Feliciano A, Amarilla Lanzas I, Ortiz López A, Rivas Esteban I, Martínez Lázaro B, Palomera Bernal L, Moreno Chulilla JA

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 ha supuesto un gran impacto socioeconómico y sanitario a nivel mundial. A pesar de las innumerables publicaciones escritas a día de hoy, queda mucho camino por recorrer hasta llegar a conocerlo en profundidad.

Objetivo: Nuestro objetivo es conocer el efecto de la COVID-19 en la actividad asistencial del Servicio de Transfusión de nuestro Hospital, analizar qué servicios médicos fueron los que más transfusiones indicaron y observar si existe mayor susceptibilidad para contraer la infección por SARS-CoV-2 en función del grupo ABO.

Material y métodos*:* Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. En primer lugar, recogimos los datos registrados entre marzo y mayo de 2019 y 2020 relacionados con los tratamientos administrados en el Servicio de Transfusión del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Se incluyeron: administración de hierro intravenoso, sangrías terapéuticas y transfusión de hemoderivados. En segundo lugar, utilizamos la plataforma e-Delphyn® para recoger el número de transfusiones solicitadas por cada Servicio médico y el número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos en función del grupo ABO.

Resultados*:* Entre marzo y mayo de 2019 se realizaron un total de 485 sangrías terapéuticas, mientras que, en el mismo periodo de 2020, dicha cifra disminuyó a 296 (38,97 % menos). El número de administraciones de hierro intravenoso disminuyó también de 178 en 2019 a 88 en 2020 (50,57 % menos). Sin embargo, los CH y *pooles* de plaquetas transfundidos en 2019 fueron, respectivamente, 2054 y 255 que, comparándolas con las transfundidas en 2020, 1812 y 222, observamos que no hay grandes diferencias (porcentualmente es tan solo un 11,79 % menos de transfusiones de CH y un 12,95 % menos de transfusiones de plaquetas) (Tabla I).

Respecto a los servicios médicos que más concentrados de hematíes solicitaron en 2019 son: hematología (28 % del total), urgencias (24 %), digestivo (14 %), medicina interna (12 %) y UCI (11 %). Durante la pandemia, dichos porcentajes se mantuvieron similares, destacando únicamente un ligero aumento en las solicitudes desde el Servicio de Infecciosos, que pasó de un 0 % a un 2 % (Fig. 1).

Por último, apreciamos que durante el año 2019 un 39 % de los CH transfundidos fueron 0+ y un 30 % A+, mientras que, en 2020, dichos porcentajes se invirtieron a favor de unidades A+ (Fig. 2).

Conclusiones*:* Los tratamientos administrados en el Servicio de Transfusión a pacientes ambulatorios disminuyeron como consecuencia de la pandemia.

En las plantas de hospitalización no hubo grandes diferencias en relación a los requerimientos transfusionales, en contra de lo

Tabla I. Actividad del Servicio de Transfusión

	2019				2020			
	Marzo	Abril	Mayo	Total	Marzo	Abril	Mayo	Total
Fe IV	66	56	56	178	28	27	33	88
Sangrías terapéuticas	144	163	178	485	90	68	138	296
Transfusión CH	745	635	674	2054	581	630	601	1812
Transfusión pooles de PLQ	82	95	78	255	80	67	75	222

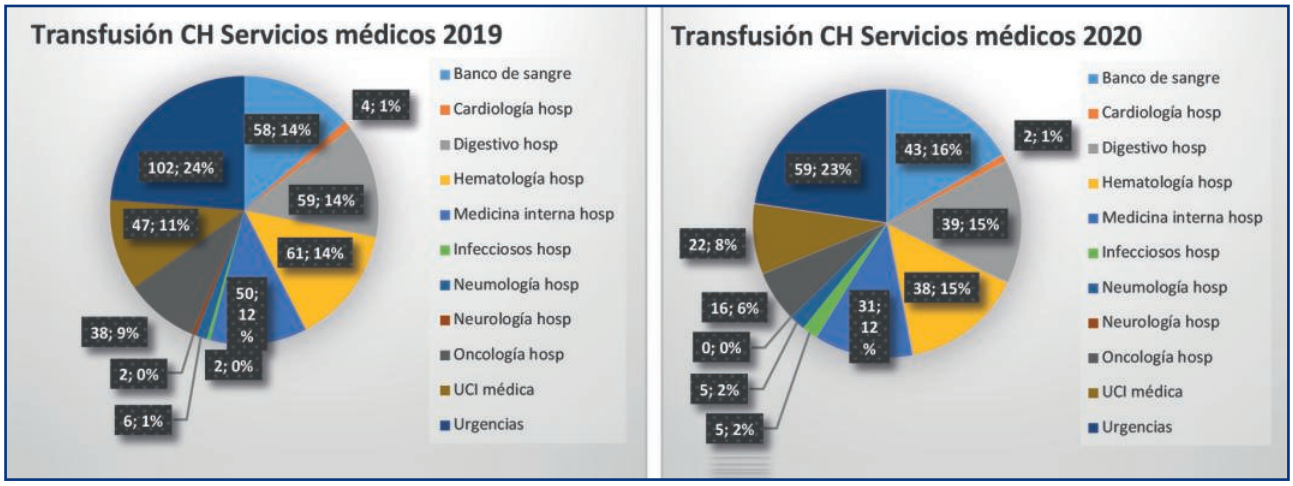


Figura 1. CH transfundidos en servicios médicos.

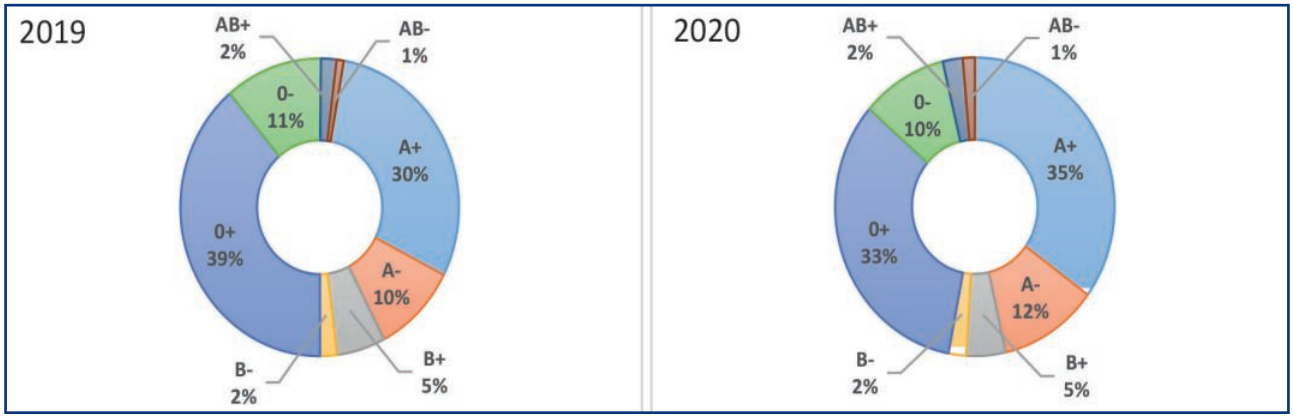


Figura 2. Distribución de CH transfundidos según grupo ABO.

esperable, dada la alta mortalidad de esta enfermedad. Además, los pacientes ingresados en nuestro centro con COVID-19 no presentaron grandes necesidades transfusionales puesto que en el Servicio de Infecciosos únicamente se transfundieron un 2 % del total de CH y el porcentaje de transfusiones en UCI no se modificó con respecto al mismo periodo del año anterior.

Se intuye una posible relación entre pacientes de grupo A+ y mayor susceptibilidad a padecer infección por el SARS-CoV-2, aunque se requieren de más estudios y mayor tamaño muestral para confirmarlo.

Declaramos que no tenemos conflicto de intereses.

PB-131 Embolismos paradójicos en mujer joven con infección por SARS-CoV-2

Fábregas Ruano MT, Corrales Cuevas M, Collado Pérez MC, Caamaño Selma O, Soler Gómez A
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: Presentamos un caso clínico en el que destacamos el estado de hipercoagulabilidad que se está describiendo en la infección por SARS-CoV-2 al igual que la peculiaridad de los embolismos paradójicos a través del FOP.

Caso clínico: Mujer de 54 años, exfumadora e hipertensa, que acude a Urgencias por dolor en miembro inferior izquierdo de 48 horas de evolución junto con aumento del perímetro de la extremidad. En las últimas horas asocia dolor en fosa renal derecha y sensación disneica brusca. En las 2 semanas previas, clínica de febrícula, tos con escasa expectoración y malestar general. En contacto con familiar con COVID-19 y con menor movilidad debido al confinamiento. A su llegada con buen estado general, hemodinámicamente y respiratoriamente estable, auscultación con crepitantes bilaterales, puño percusión renal derecha positiva y datos de trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo.

Se realizó analítica urgente con hemograma normal, elevación de dímero-D (132291 ng/mL, normal < 500 ng/ml), deterioro de función renal (creatinina 1,5 mg/dl), aumento de LDH (1034 U/L), PCR (226 mg/L), resto incluyendo troponinas, proBNP y sistemático de orina sin alteraciones. En RX de tórax se evidenció tenue infiltrado bilateral de predominio derecho (Fig. 1) Se realizaron dos determinaciones de PCR de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo que resultaron negativas, si bien se detectaron anticuerpos totales anti SARS-CoV-2 mediante inmunocromatografía. Con la sospecha de enfermedad tromboembólica se realizó angio-TAC de tórax que se amplió hasta abdomen y miembros inferiores evidenciándose tromboembolismo pulmonar (Fig. 2) con infiltrados pulmonares bilaterales de probable naturaleza infecciosa, TVP femoropoplítea izquierda e infartos renales derechos (Fig. 3). Con todo ello se diagnosticó de TVP-TEP e infartos renales en el contexto de infección por SARS-CoV-2.Valorando la posibilidad de embolismos paradójicos se realizó ETT con presencia de foramen oval permeable (FOP).

Discusión: Se trata de un caso interesante en el que se ponen de manifiesto la relación entre hipercoagulabilidad y COVID-19, así como la presencia de embolismos paradójicos. La evolución fue excelente recibiendo la paciente tratamiento según protocolo de nuestro centro para COVID-19 con heparina de bajo peso molecular e hidroxicloroquina, azitromicina y 3 bolos de dexametasona 20 mg. Igualmente se procedió al cierre del FOP sin incidencias.

Declaramos no tener conflicto de interés.

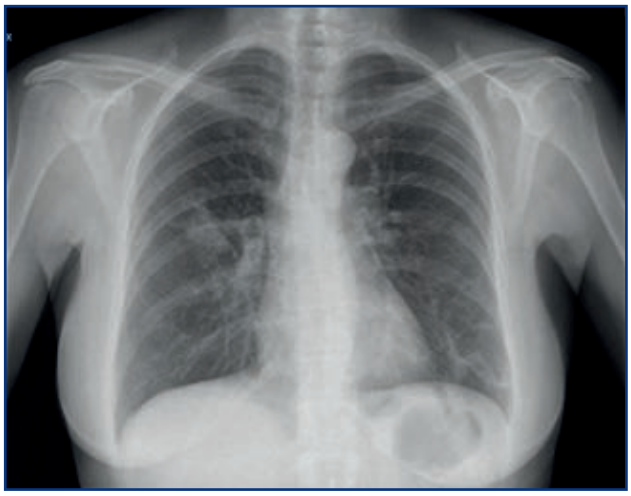


Figura 1.

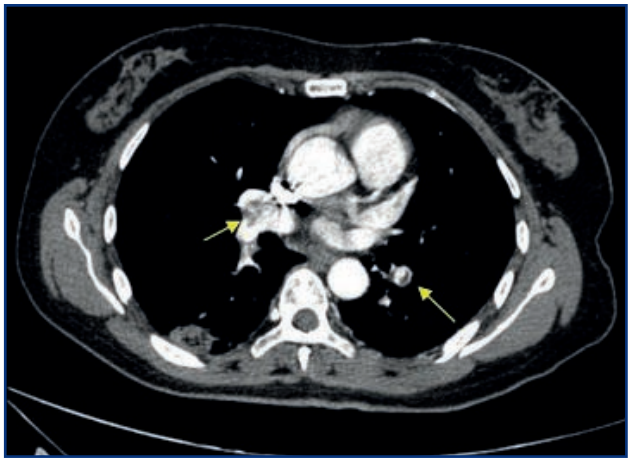


Figura 2.

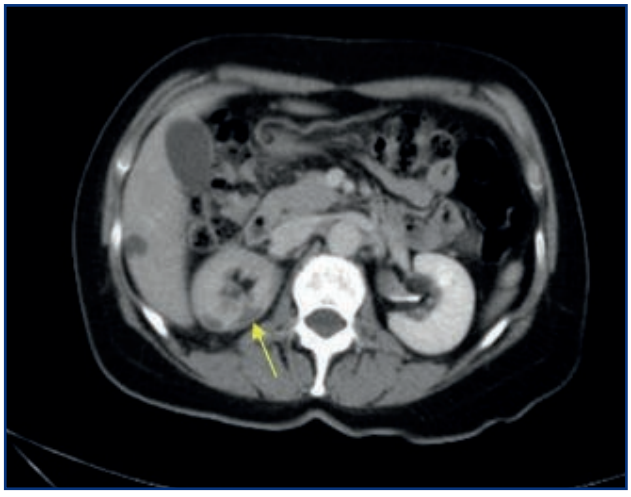


Figura 3.

Bibliografía recomendada

1. Connors J, Levy J. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of Thrombosisand Haemostasis. 2020.2. Myers P, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending Paradoxical Embolism. Chest.2010;137(1):164-170.

PB-132 e-Thrombosis en época COVID-19. Efectos colaterales del confinamiento

Franch Llasat D, Roche Campo F, Mayor Vázquez EA, Del Corral Rodríguez E, Casacuberta Barbera N, Concha Martínez P, Domingo Marco J, Pedregosa Díaz J, Herrero Redondo M, Masdeu Eixarch G, Vázquez Casas JR, Martínez Moreno I, Franch Llasat R, Escurriola Ayora N, Rodríguez Luaces M, Sans Mateu T, Font Ferre L, Ortin Font X

Hospital Verge de la Cinta. Tortosa, Tarragona

Introducción: La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 ha provocado una pandemia de enormes repercusiones sanitarias. El estado de alarma decretado por el gobierno español incluyó el confinamiento de sus ciudadanos durante 60 días. En este tiempo, muchos ciudadanos disminuyeron la actividad física y aumentaron las horas de inmovilidad.

Casos clínicos: Describimos los casos de 4 pacientes jóvenes que ingresaron en UCI con tromboembolismo pulmonar (TEP) grave en un periodo de 10 días (del 22 al 30 de abril) después de un mes de confinamiento (iniciado el 15 de marzo y prolongado hasta el 11 de mayo). Ninguno presentó la COVID-19 (descartado por PCR y serologías) y presentaban pocos de los factores de riesgo habituales. Los pacientes fueron tratados con heparina de bajo molecular y la evolución fue satisfactoria. Rápidamente nos llamó la atención el elevado número de casos en tan poco espacio de tiempo. En los últimos tres años, en nuestra UCI hemos ingresado una media de 7 TEP al año sin una especial mayor incidencia durante el mes de abril.

En los últimos años, está tomando relevancia el impacto de la inmovilidad en relación con el uso de los ordenadores y la incidencia de TEP (e-Thrombosis). La inmovilidad se ha definido de manera arbitraria como estar sentado al menos 8 horas al día, de las cuales, al menos 3 h seguidas sin levantarse de la silla en las últimas 4 semanas. La inmovilidad prolongada favorece la estasis venosa en las venas de las extremidades inferiores al disminuir el efecto compresor de la contracción muscular sobre las venas. También hay datos que sugieren un aumento de la hipercoagulabilidad y de disfunción endotelial.

En las encuestas que realizamos a posteriori, 3 de los 4 pacientes referían haber estado sentados más de 8 horas al día de media en las últimas semanas. Estos tres pacientes presentaban al menos sobrepeso y uno de ellos tenía antecedente de trombosis venosa profunda y una cirugía menor reciente. El otro paciente refería haber estado unas 6 horas de media sentado al día y fue el único de los 4 que presentó un estudio de coagulación anómalo que se tradujo en un anticuerpo lúpico positivo. Para terminar el estudio, realizamos el estudio de factores genéticos a pesar de que su relevancia clínica no está clara. Ninguno de los pacientes presentó alguna de las alteraciones más frecuentes.

Discusión: Estos datos sugieren que la inmovilidad prolongada en casa junto a otros factores de riesgo (en nuestro caso, sobrepeso, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa y trombofilia), puede asociarse a mayor incidencia de TEP. En caso de nuevo rebrote de la pandemia, los clínicos deberán estar atentos a esta posibilidad y los Servicios de Salud Pública deberán plantearse recomendar el ejercicio en casa. En un futuro y si el teletrabajo se asienta como opción laboral, deberemos tener presente esta enfermedad y su prevención.

PB-133 Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos

Civeira Marín M, Rodríguez Sanz J, Viñuales Aranda MD, Cazorla Poderoso L, Merchante Andreu M, Fernández Mosteirín N, Hernández Mata CF, Martín-Consuegra Ramos S, Gómez Martínez A, González Gómez E, Moreno Carbonell M, Rodríguez Lefler C, López Peña A, Calvo Villas JM

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) predispone a padecer eventos trombóticos arteriales y venosos. El componente inflamatorio, la inmovilización o la hipoxia son factores que pueden explicarlo. Pese al aumento en los últimos meses de publicaciones al respecto, siguen siendo necesarios estudios que muestren la incidencia en la práctica clínica habitual.

Objetivo: Nuestro objetivo principal es describir las complicaciones trombóticas venosas y arteriales, así como hemorrágicas, en pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de nuestro hospital.

Como objetivos secundarios analizar los factores de riesgo tromboembólico y el impacto de estos eventos en la mortalidad.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital universitario de tercer nivel. Se incluyeron pacientes ingresados en UCI de febrero a junio de 2020, mayores de edad, con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante técnica microbiológica de RT-PCR o bien por cuadro clínico y radiológico compatible. Se registraron las trombosis arteriales y venosas, así como eventos hemorrágicos en el periodo referido.

Los datos sociodemográficos, analíticos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica.

Resultados: De los 72 pacientes incluidos, la edad media fue de 66,39 años; siendo 48 de ellos varones (66,7 %). Otras características basales de la muestra quedan reflejadas en la tabla I.

Presentaron complicaciones trombohemorrágicas 14 pacientes (19,4 %), siendo la incidencia acumulada de trombosis de 8,3 % (6 eventos) frente a 11,1 % (8 eventos) de hemorragias.

La trombosis venosa profunda fue el evento trombótico más frecuente (3 eventos), seguido del tromboembolismo pulmonar (2 eventos) y accidente cerebrovascular (1 evento). Todos los diagnósticos fueron confirmados mediante pruebas de imagen.

Dentro de las hemorragias, cuatro fueron digestivas, dos epistaxis, una pulmonar y una relacionada con la colocación de catéter venoso central.

Fallecieron 25 pacientes (34,7 %), de los cuales 5 sufrieron complicaciones trombohemorrágicas, siendo mayor la mortalidad en los sujetos que padecieron episodios hemorrágicos (50 %) que en los trombóticos (16,7 %).

Tabla I.

Características basales de la muestra (n = 72)	
Edad media (años)	66,39
Varones (%)	48 (66,7 %)
Índice de masa corporal > 30 (%)	19 (26,4 %)
Antecedente de enfermedad cardiovascular (%)	41 (56,9 %)
Antecedente de enfermedad pulmonar (%)	13 (18,1 %)
Dislipemia (%)	43 (59,7 %)
Cumplen criterios MEDENOX (%)	45 (62,5 %)
Padua Score de alto riesgo (%)	18 (25 %)
Puntuación criterios PRETEMED > 6 (%)	66 (91,7 %)

Conclusiones: En nuestra experiencia clínica las complicaciones trombohemorrágicas son muy frecuentes (19,4 %) en pacientes con infección por COVID-19.

La mortalidad asociada a una complicación hemorrágica fue mayor que la asociada a una trombótica.

No existe conflicto de intereses. Este proyecto no ha recibido ayudas ni financiación económica. Ninguno de los autores está vinculado a la industria farmacéutica.

PB-134 El delicado equilibrio hemostásico: inmunotrombosis y COVID-19

García Bacelar A, Bombin Canal C, De La Fuente Graciani I, Cebeira Moro MJ, Bourgeois García M, Martínez Pérez C, García de Coca A, Cuello García R, Golvano Guerrero EM, Caballero Berrocal JC, Pérez González S, Gómez García LM, Acevedo García R, Tamayo Velasco A, Peñarrubia Ponce MJ

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: La afectación por COVID-19 es sistémica, con un impacto significativo a nivel hemostático que parece asociar un estado de hipercoagulabilidad adquirido, representando un buen ejemplo de respuesta inflamatoria sistémica e inmunotrombosis.

Los primeros casos en China orientaron a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID), lo que se relaciona con empeoramiento del pronóstico.

Pretendemos demostrar la unión entre la severidad de la coagulopatía, el proceso inflamatorio y la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Objetivo: Comprender la relación de inmunotrombosis asociada 200 pacientes ingresados por COVID-19 entre marzo y abril de 2020.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Resultados: En nuestro estudio la mediana de edad fue de 67 años, siendo el 74 % hombres. En el 90 % el motivo de ingreso fue por neumonía bilateral, en el 7 % ictus isquémico y un 3 % debutaron como infarto agudo de miocardio.

Un total de 55 (27,5 %) pacientes precisaron cuidados intensivos, siendo la causa principal del ingreso el SDRA. El 23 % de ellos presentaban valores de IL-6 > 50 pg/mL y valores de fibrinógeno aumentados (875 mg/dl).

Al ingreso, el 87 % presentó elevación de dímero D (> 7500 ng/ml), ferritina (> 450 ng/mL) e IL-6 (> 30 pg/ml). Se observaron valores medios de 97.000/mm^3 plaquetas, alargamiento del tiempo de protrombina (TP) > 3 s y acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 23 s en el 38 %.

Se aplicó el SCORE de la ISTH para el diagnóstico de CID (cifra de plaquetas, fibrinógeno, TP y dímero D), cumpliendo criterios el 0,5 %.

Se objetivó alargamiento del TTPa en 47 pacientes, presentando el 60 % anticoagulante lúpico positivo y todos ellos presentaron eventos isquémicos de pequeño vaso.

La elevación de factor VIII (conocida por su relación con la enfermedad tromboembólica), se encontró aumentada en los pacientes que desarrollaron ETEV (FcVIII 675 %).

En el 5 % de pacientes ingresados en UCI, se objetivó trombocitopenia inducida por heparina (TIH *score* > 4), realizándose ROTEM en este subgrupo.

La mortalidad fue del 32,5 % en los primeros 10 días desde el ingreso. El valor medio de dímero D fue de 10.550 ng/mL al momento del fallecimiento. La IL-6 (150 pg/mL) y ferritina (3520 ng/mL) estaban elevadas de forma significativa respecto a pacientes ingresados en hospitalización convencional (IL-6 35 pg/mL y ferritina 835 ng/mL).

Conclusión: A pesar de las limitaciones del estudio, el hallazgo principal parece mostrar la relación entre el perfil procoagulante de los marcadores de inflamación con la evolución fatal de la enfermedad. De esta forma se podría establecer la relación entre inflamación e hipercoagulabilidad en el seno de la inmunotrombosis.

Los resultados analizados son similares a la bibliografía revisada, mostrando una importante mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 (32,5 %)

Podemos concluir, que las alteraciones de la coagulación en nuestros pacientes, no están relacionadas con el desarrollo de CID, salvo en un único paciente (0.5 %). Así mismo, el acortamiento del TTPa puede estar en relación con estado inflamatorio generalizado, siendo importante la realización de más estudios para poder corroborar nuestros hallazgos.

PB-135 Eventos tromboembólicos venosos durante el periodo de confinamiento por COVID-19 en el área IV del servicio murciano de salud

Martínez Millán DC, Sánchez Serrano I

Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz, Murcia

Introducción: El periodo de confinamiento por COVID-19 ha supuesto una etapa de disminución de la actividad física para la mayoría de la población, siendo éste un factor de riesgo de even-

tos tromboembólicos venosos (ETEV). Así mismo, es conocido que ha habido un descenso de las consultas médicas por otros motivos distintos a procesos infecciosos.

Se han revisado los nuevos pacientes anticoagulados en nuestra área de salud durante los primeros 2,5 meses del confinamiento, y durante el mismo periodo del año anterior, registrándose el motivo de indicación de anticoagulación y datos demográficos. En estos datos se objetiva una disminución del 30,4 % en el número de nuevos pacientes anticoagulados por cualquier motivo con respecto al 2019, a pesar de un aumento del 62,5 % de nuevos pacientes anticoagulados por ETEV.

Objetivo: Estudio descriptivo de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) durante los primeros 2,5 meses del confinamiento por COVID-19 en nuestra área de salud, y el mismo periodo del año previo.

Material y método: Se han revisado los pacientes nuevos remitidos para inicio de anticoagulación a consulta de Hematología en el área IV del Servicio Murciano de Salud (SMS) desde el 16/03/20 al 03/06/20, y en el mismo periodo del año anterior. Se han recogido datos demográficos (edad y sexo), motivo de indicación de anticoagulación, y en caso de ETEV, si se ha considerado relacionada con infección por COVID-19. Para la revisión se han extraído los datos del programa GOTA de control de anticoagulación, y del programa Selene de gestión hospitalaria.

Resultados: En el periodo referido del año 2019, hubo 46 nuevos pacientes anticoagulados, siendo 8 por ETEV (17,4 %). En el mismo periodo de 2020, ha habido un total de 32 nuevos pacientes anticoagulados (descenso del 30,4 % con respecto al 2019), siendo 13 casos (40,6 %) por ETEV, lo que supone un aumento del 62,5 % con respecto al 2019 (Fig. 1).

En el año 2019 la edad media de los pacientes con ETEV fue de 61,6 años, con un predominio de varones (62,5 %), siendo en el año 2020 la edad media de 67,5 años, con un predominio de mujeres (61,5 %) (Tabla I). En ninguno de los casos de ETEV del 2020 se atribuyó el evento a infección por COVID-19.

Conclusión: Durante el periodo de confinamiento referido ha habido en el área IV del SMS un aumento de casos de ETEV, mayoritariamente en mujeres, no relacionados con infección por COVID-19, y un descenso del inicio de anticoagulación por otros motivos.

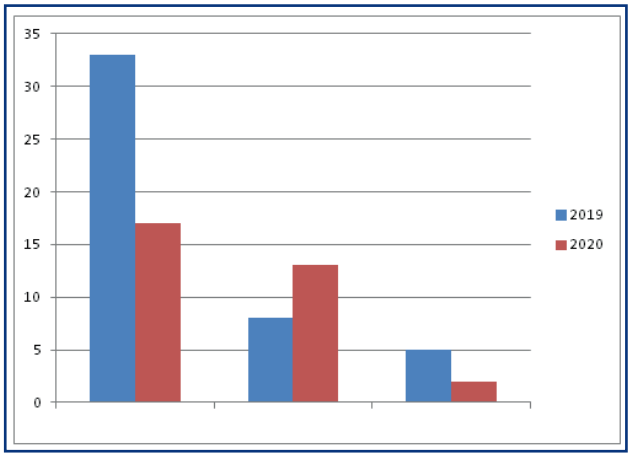


Figura 1. Número total de nuevos pacientes anticoagulados por año y diagnóstico. FA: fibrilación auricular. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes con ETEV

	Edad media (rango)	Sexo varón/total (%)
2019	61,6 (36-87)	5/8 (62,5 %)
2020	67,5 (40-86)	5/13 (38,5 %)