

Thrombosis and Haemostasis

International Journal for Vascular Biology and Medicine

*XXXVII Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Trombosis
y Hemostasia*

*Ponencias
y Comunicaciones*

*Sociedad Española
de Trombosis
y Hemostasia*

*Pamplona,
14-16 de octubre de 2021*

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

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

La Revista de Ponencias y Comunicaciones del XXXVII 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.

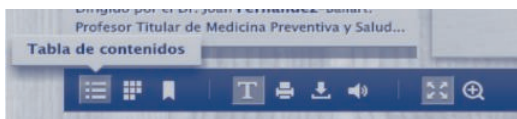


Buscador

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

Aquí encontraremos el sumario. Podemos acceder directamente a las comunicaciones, ponencias o pósters.



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.

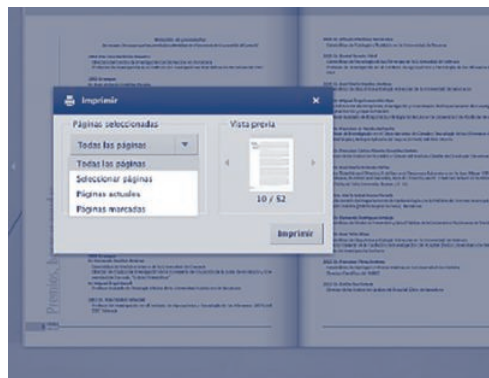


Impresión

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 señalar 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

Tel.: 91 782 00 35 - Fax: 91 561 57 87

e-mail: edita@grupoaran.com - <http://www.grupoaran.com>

Imprint

© 2021. 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
Ramón Lecumberri Villamediana

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
Carlos Grande García
Andrea Manubens Guarch
María Marcos Jubilar
M.^a Carmen Mateos Rodríguez
Josune Orbe Lopategui
Bruno Paiva
M.^a José Paloma Mora
Carlos Panizo Santos
José Antonio Páramo Fernández
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

Francesc Bosch Albareda

Comité

Pau Abrisqueta Costa
M.^a José Calasanz Abinzano
Adolfo de la Fuente Burguera
María Díez Campelo
Jordi Esteve Reyner
(coordinador del programa educacional)
M.^a Dolores Fernández Herrera
Francisca Ferrer Marín
José Valentín García Gutiérrez
Víctor Jiménez Yuste
M.^a Teresa Molero Labarta
Marta Morado Arias
Enrique M. Ocio San Miguel
José Luis Piñana Sánchez
David Valcárcel Ferreiras
Izaskun Zeberio Exetxipi

Comité Científico de la SETH

Presidente

Víctor Jiménez Yuste

Comité

M.^a Teresa Álvarez Román
José María Bastida Bermejo
Ramón Lecumberri Villamediana
M.^a Luisa Lozano Almela
José Mateo Arranz
José Antonio Páramo Fernández
(coordinador del programa educacional)

Índice SETH

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

PONENCIAS.....	1
• Ventajas y desventajas de elegir un concentrado de FVIII (SHL frente a EHL).....	3
• Perfil del paciente candidato a tratamientos no sustitutivos.....	11
• La profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes oncohematológicos. La gran olvidada	21
• Inmunotrombosis: formas clínicas y futuras dianas terapéuticas	24
• Tratamiento antitrombótico como prevención de las complicaciones no trombóticas relacionadas con la gestación. Evidencias e incertidumbres	27
• Impacto en hematología	34
• Impacto de los agonistas del receptor de la trombopoyetina más allá de la megacariopoyesis: efectos sobre el sistema hemostático y cambios inmunes.....	43
• Micro-RNA en tromboembolismo venoso, ¿herramientas predictivas de riesgo y más?	51
• Cribado de cáncer oculto en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, ¿a quién y cómo?	54
• Desvelando la base genética de las coagulopatías congénitas. La NGS como llave maestra.....	61
• Búsqueda de marcadores tromboinflamatorios: una nueva cruzada para una vieja batalla.....	65
SESIÓN PLENARIA	71
COMUNICACIONES ORALES	81
• COVID-19	83
• Plaquetas / biología vascular.....	93
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	101
• Coagulopatías congénitas	110
• Conceptos básicos en hemostasia	119
• Trombosis.....	123
• Tratamientos antitrombóticos	127
PÓSTERES.....	137
• Conceptos básicos en hemostasia	139
• Diátesis hemorrágica.....	140
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	160
• Plaquetas / biología vascular.....	162

- Tratamientos antitrombóticos 167
- Trombosis 185
- Coagulopatías congénitas 210
- Miscelánea 218
- COVID-19 225

PUBLICACIÓN 251

- Diátesis hemorrágica 253
- Métodos de diagnóstico y marcadores..... 258
- Plaquetas / biología vascular 259
- Tratamientos antitrombóticos 260
- Trombosis 265
- Coagulopatías congénitas 272
- COVID-19 273

Ponencias

Consideraciones para la elección del tratamiento óptimo para cada paciente con hemofilia

COORDINADORES: Dra. M.^a Teresa Álvarez Román. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid
Dr. Víctor Jiménez Yuste. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

Ventajas y desventajas de elegir un concentrado de FVIII (SHL frente a EHL)

Rubén Berrueco Moreno
Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años, la elección del producto a utilizar para el tratamiento profiláctico o a demanda del paciente con hemofilia se limitaba a seleccionar entre productos plasmáticos o recombinantes, todos ellos de vida media estándar (SHL). La aparición de los productos de vida media extendida (EHL), de nuevos factores SHL con un menor riesgo inmunógeno y, por supuesto, de tratamientos no sustitutivos, han transformado por completo el arsenal terapéutico.

El objetivo principal de esta revisión es valorar las ventajas y las desventajas de seleccionar un producto de SHL frente a uno EHL en el contexto actual y dependiendo de las características de cada paciente; en particular, diferenciando entre pacientes no tratados previamente (PUP, por sus siglas en inglés) o pacientes previamente tratados (PTP).

PRODUCTOS DE VIDA MEDIA ESTÁNDAR Y EXTENDIDA. PRINCIPALES DIFERENCIAS

Productos de vida media estándar

Estos productos, utilizados desde los años setenta, pueden ser plasmáticos o recombinantes. La eficacia del FVIII/FIX plasmático (pFVIII/pFIX) y recombinante (rFVIII/rFIX) es equivalente. Sin embargo, la preocupación por la contaminación de agentes infecciosos (a pesar de que los productos plasmáticos se someten, como mínimo, a dos métodos de inactivación viral complementarios) ha llevado a que algunos grupos recomienden la utilización de productos recombinantes en pacientes con hemofilia como primera opción, en especial en PUP (1), aunque las últimas guías de la World Federation Hemophilia (WFH) no establecen este tipo de preferencia (2).

De hecho, a lo largo de los últimos años, el uso de productos de origen plasmático en hemofilia A ha aumentado desde la publicación de los datos del estudio SIPPET, en los que el pFVIII demostró ser menos inmunogénico que el rFVIII (3); hallazgos que, por otra parte, no han podido reproducirse en la serie de pacientes del grupo PedNet, y que se comentarán más adelante en esta revisión (4).

Los concentrados de origen recombinante se producen en células animales en las que se ha introducido el gen deficitario. Si en el proceso de fabricación utilizan albúmina, se denominan de segunda generación y de tercera si no contienen ninguna proteína animal o humana. No obstante, al tratarse de líneas celulares no humanas, se ha estipulado que se producen cambios postranscripcionales diferentes al humano que pueden afectar al potencial inmunógeno o a la unión con el factor Von Willebrand (FvW) (5). A este respecto, en el caso del FVIII se han desarrollado nuevos factores producidos en cultivos celulares de origen humano que presentan cambios postranscripcionales similares al humano; uno de ellos, SHL (6). Además de este, también se han desarrollado otros tres que presentan algún cambio en la estructura proteica o en el proceso de manufacturación con el objetivo de disminuir el potencial inmunógeno o de mejorar su efectividad (aunque sin la intención de prolongar la vida media).

En el caso de la hemofilia B, también se disponen de nuevos productos recombinantes, pero que no representan una novedad terapéutica con respecto al producto convencional. Las [tablas I y II](#) resumen las características de los principales productos de vida media estándar plasmáticos y recombinantes para hemofilia A y B.

Productos de vida media extendida

El objetivo de los productos EHL es disminuir y espaciar las infusiones de factor al conseguir que la presencia del factor en plasma sea mayor. Se considera que un factor es EHL cuando:

1. Se ha diseñado con el objetivo de prolongar la vida media.
2. Tiene una ratio de vida media igual o superior a 1,4 al compararlo con un SHL.
3. Demuestra no ser bioequivalente a un producto SHL basándose en criterios de bioequivalencia (por ejemplo, un área bajo la curva de un 125 % por encima del cut-off establecido por la FDA/EMA) (7).

A día de hoy, las estrategias para conseguirlo consisten en evitar la degradación del fármaco mediante la unión del factor a grandes moléculas que los aíslan y protegen (polietilenglicol o albúmina) o en evitar la proteólisis (unión a la fracción Fc de las

Tabla I. Factores VIII y IX de origen plasmático disponibles y sus principales características			
Nombre	Contenido/inhibidores	Inactivación viral	Características del producto
Factor VIII			
Beriate P®	Factor VIII	Pasteurización	Indicación aprobada: hemofilia A Plasmático. Inactivación viral, no se añade albúmina
Fahndi®	Proteínas, factor VIII y factor vW	S/D + tratamiento con calor	Indicación aprobada: hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand. Estudio SIPPET: menor riesgo inhibitor en PUP (26,8 % frente a 44,5 % con rFVIII de segunda y de tercera generación) (3). Concentrado de alta pureza. Estabilización con albúmina
Octanate®	Factor VIII	S/D + tratamiento con calor	Indicación aprobada: hemofilia A Concentrado de alta pureza
Haemate p®	Factor VIII y factor vW	Pasteurización	Indicación aprobada: hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand Estabilización con albúmina
Wilate®	Factor VIII y factor vW	S/D + tratamiento con calor Humedad residual controlada	Indicación aprobada: hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand Estabilización con sacarosa y glicina
Factor IX			
FIX Grifols®	Factor IX, proteínas	S/D, nanofiltración	Indicación aprobada: hemofilia B
Octanine®	Factor IX	Tiocianato de sodio y ultrafiltración	Indicación aprobada: hemofilia B
Inmunine®	Factor IX	Polisorbato y calor	Indicación aprobada: hemofilia B
Betafact®	Factor IX	Polisorbato y nanofiltración	Indicación aprobada: hemofilia B
<p>vW: Von Willebrand; S/D: solvente/detergente. Información extraída de la Guía terapéutica de la hemofilia, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del año 2012. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf</p>			

Tabla II. Factores VIII y IX de vida media estándar (SHL) de origen recombinante disponibles y sus principales características		
Nombre comercial FVIII y compañía	Principio activo y línea celular	Características del producto
Advate® Takeda	Octocog alfa CHO	rFVIII de molécula completa (tercera generación). Además de cinco estudios pivotaes, tiene información a largo plazo en un estudio observacional en adultos y niños. En profilaxis: ABR mediana 1,6-2,2. 42 % pacientes con cero sangrados. Estudio en 55 PUP: 29,1 % de inhibidores (12,7 % de alto título)
Refacto® Pfizer	Moroctocog alfa CHO	rFVIII humano modificado con eliminación de la mayor parte del dominio B. Fabricación sin proteína exógena (tercera generación). Estudio en PUP: 31,7 % inhibidores; 12,9 % de alto título (comparable a estudios previos)
Kovaltry® Bayer	Octocog alfa BHK	rFVIII completo (misma secuencia que Kogenate, rFVIII de segunda generación), pero añade mayor grado de glicanos muy ramificados y de glicanos sializados, que permiten mejorar las características de PK (no considerado EHL). Los estudios han demostrado un buen perfil de seguridad y eficacia. ABR mediana < 2 en PTP (adultos y niños). Estudio en PUP (datos definitivos no publicados)
Iblias® CSL Bering	Octocog alfa BHK	rFVIII completo. Similar a Kovaltry®
NovoEight® Novo Nordisk	Turoctocog alfa CHO	rFVIII BDD. Modificaciones postraslacionales similares a las de un individuo sano. Los estudios pivotaes han demostrado su eficacia en profilaxis, tratamiento de sangrados y cirugías. No hay datos publicados en PUP (estudio en marcha)

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Factores VIII y IX de vida media estándar (SHL) de origen recombinante disponibles y sus principales características

Nombre comercial FVIII y compañía	Principio activo y línea celular	Características del producto
Nuwiq® Octapharma	Simoctocog alfa HEK	rFVIII BDD (tercera generación). Estudio en PUP: riesgo inhibitor: 20,8 % (alto título: 12,8 %). Profilaxis: ABR media 1,2 (DE 3,9); ABR espontáneos media: 0,94 (3,76) con pauta individualizada por PK
Afstyla® CSL Bering	Lonoctocog alfa CHO	rFVIII BDD de cadena simple. Vida media prolongada, pero no cumple los criterios para ser considerado un EHL. Profilaxis: ABR en PTP > 12 años: 1,1; < 12 años: 3,69. No hay información publicada en PUP (estudio en marcha)
Nombre comercial FIX	Principio activo	Características del producto
Benefix® Pfizer	Nonacog alfa CHO	Vida media: 23,7 horas. En profilaxis: ABR mediana: 2,0 en PTP (rango 0,0-13,8)
Rixubis® Takeda	Nonacog gamma CHO	Vida media: 26 horas. En profilaxis: mediana ABR 2 en PTP; > 50 % pacientes sin sangrados

BHK: *baby hamster kidney cells*; CHO: *Chinese hamster ovary cells*; HEK: *human embryonary kidney cells*; PK: farmacocinética; ABR: tasa anual de sangrado; DE: desviación estándar; BDD: dominio B truncado; PTP: paciente previamente tratado; PUP: paciente previamente no tratado.
 Datos extraídos de Schiavoni, *et al.* (10) y Fassel, *et al.* (11).

inmunoglobulinas). De esta manera se consigue aumentar la vida media hasta 5-6 veces en el caso del FIX y 1,4-1,7 en el del FVIII (7-11). La consecuencia directa de una mayor vida media es que los pacientes requieren menos infusiones para alcanzar un nivel valle similar. Esto, no obstante, tiene alguna excepción, como individuos con hemofilia A y un fenotipo hemorrágico grave o pacientes con un nivel de actividad física muy intenso. En ellos puede optarse por no espaciar administraciones y, de esta manera, aumentar el nivel valle (8). En los niños, por otra parte, no solo ha de tenerse en cuenta su nivel de actividad física, sino que la vida media de estos productos acostumbra a ser menor (10,11). En el caso del FIX, la ganancia neta de vida media es tan relevante que, en esta ocasión, sí permite extender de forma muy significativa las administraciones de factor y conseguir pautas de administración semanal o quincenal en casos seleccionados (10).

Aunque los estudios clínicos han demostrado que las modificaciones realizadas en estos productos no comprometen su inmunogenicidad o su eficacia, se ha planteado que su utilización a largo plazo podría tener efectos secundarios todavía no conocidos derivados del acúmulo de las moléculas utilizadas para prolongar su vida media, especialmente en el caso del polietilenglicol (8). La WFH, por su parte, no recomienda el uso de un producto sobre otro al establecer que no hay evidencia de que exista ningún problema de seguridad para el paciente en este momento (2). La [tabla III](#) resume las características de los principales productos EHL para hemofilia A y B.

Diferencias entre productos de vida media estándar y extendida

Aparte de lo ya comentado en los dos puntos anteriores, la [tabla IV](#) resume las principales diferencias entre SHL y EHL. Se ha incluido, por su interés y por ser objeto de debate en la discusión más adelante, el único fármaco no sustitutivo autorizado y comercializado en nuestro país para pacientes con hemofilia A: emicizumab.

USO DE SHL Y EHL EN HEMOFILIA A

Para algunos autores, la experiencia acumulada a lo largo de los últimos treinta años les lleva a afirmar que los productos SHL continúan siendo el tratamiento profiláctico de primera línea en pacientes con hemofilia A (8). Sin embargo, mantener niveles altos de factor no es fácil con los SHL y ya está bien demostrado que niveles valle de 1-3 %, considerados el benchmarking para asegurar la protección frente al sangrado, no son suficientes en todos los pacientes, ya que en estudios a largo plazo se ha visto que el daño articular no se evita por completo (solo se retrasa su aparición en el tiempo) (12). Como ya se ha comentado, los EHL pueden permitir la disminución del número de infusiones semanales o ayudar a aumentar los niveles valle con el objetivo de optimizar la profilaxis. En cualquier caso, y especialmente en aquellos pacientes que realicen la transición de un producto SHL a EHL, se recomienda realizar un estudio farmacocinético con el objetivo de individualizar el régimen terapéutico (debido a la existencia de diferencias farmacocinéticas inter- e intraindividuales) (2).

Los problemas a los que nos enfrentamos son diferentes en cada paciente. Por poner un ejemplo, en un PUP con una mutación nula, es probable que nos preocupe más el riesgo de aparición de inhibidor que la vida media del producto. En cambio, en un momento posterior, puede que le demos más importancia al número de infusiones necesarias para mantener un determinado nivel valle y favorecer la adherencia.

Pacientes no tratados previamente

A la hora de seleccionar un producto para iniciar el tratamiento en un PUP ha de tenerse en cuenta, en primer lugar, la situación clínica. Por ejemplo, en el hipotético caso de que el paciente presente un sangrado grave en el momento del diagnóstico (una situación relativamente frecuente), debe iniciarse un tratamiento

Tabla III. Factores VIII y IX de vida media extendida (EHL) disponibles y sus principales características			
Nombre comercial FVIII	Principio activo y línea celular	Vida media	Características del producto
Adynovi® Takeda	Octocog alfa pegol CHO	1,4-1,5 veces SHL	rFVIII completo, pegilado 20 kDa. En profilaxis: mediana ABR 1,9 (0,0-5,8). Mediana ABR articular: 0 (0,0-2,0) Mediana ABR espontánea 0 (0,0-2,2). En niños ABR 2. No autorizado en < 12 años por la EMA
Jivi® Bayer	Damoctocog alfa pegol CHO	1,6 veces SHL	rFVIII-BDD unido a PEG 60 kDa (2 ramas de 30 kDa cada una). En profilaxis: mediana ABR 1,6 (0,3-4,6) en PTP durante estudio de extensión. En ABR articular fue de 0,9 (0-3,3). En niños, mediana ABR 2,4-2,9. No autorizado en < 12 años por la EMA. Se disponen de datos de un estudio de extensión en pacientes pediátricos
Esperoct® Novo Nordisk	Turoctocog alfa pegol CHO	1,6 veces SHL	rFVIII truncado, glicopegilado con PEG 40 kDa. En profilaxis: mediana ABR 1,33 (0,0-4,6) en PTP. Mediana ABR espontánea 0,0 (0,0-1,82). Mediana ABR articular: 0,85 (0,0-2,84). Mediana ABR en niños: 1,95. No autorizado en < 12 años por la EMA. Ensayo en marcha en PUP
Elocta® Sobi	Efralococog HEK	1,5 veces SHL	rFVIII BDD, fusión con Fc. profilaxis en PTP: mediana ABR < 1 y tasa de sangrados espontáneos 0. En niños mediana ABR: 1,96. Estudio en PUP: incidencia inhibidores: 31,1 % (alto título: 15,6 %), pero no hay datos en vida real
Nombre comercial IX	Principio activo y línea celular	Compañía	Características del producto
Idelvion® CSL Behring	Albutreponacog alfa CHO	5,8 veces SHL	rFIX, fusión con albúmina. En profilaxis: mediana ABR global 2,0 (0,0-4,5); pautas de tratamiento cada 7, 10 o 14 días. Sin información de PUP
Alprolix® Sobi	Eftrenonacog alfa HEK	3 veces SHL	rFIX, fusión con Fc. En profilaxis: mediana ABR global 2,0 (0,0-3,1); en < 6 años, 1,1 (0,0-2,9); en niños de 6-11 años, 2,1 (0,0-4,2). Pautas de 7, y 10 días en adultos; 7 días en < 12 años. Estudio en PUP: 3 % de inhibidor
Refixia® Novo Nordisk	Nonacog beta pegol CHO	5 veces SHL	rFIX, pegilado. En profilaxis: mediana ABR global, 1,44 (0,92-2,26); mediana ABR espontánea, 0,41 (0,16-1,04). Ensayo en PUP en marcha

BHK: *baby hamster kidney cells*; CHO: *Chinese hamster ovary cells*; HEK: *human embryonary kidney cells*; ABR: tasa anual de sangrados; BDD: dominio B truncado; PTP: paciente previamente tratado; PUP: paciente previamente no tratado.
 Datos extraídos de Schiavoni, *et al.* (10), Morfini M, *et al.* (9), Mancuso, *et al.* (12) y Fassel, *et al.* (11).

Tabla IV. Características de los factores de vida media estándar, extendida y tratamientos no sustitutivos			
	Vida media estándar (SHL)	Vida media extendida (EHL)	Tratamientos no sustitutivos (emicizumab)
Vía administración	EV	EV	SC
Vida media	12-14 horas (menor en paciente pediátrico)	- rFVIII EHL: 1,4-1,6 veces mayor que SHL - rFIX EHL: 5 veces mayor que SHL (menor en el paciente pediátrico)	Similar en todas las edades
Origen	Plasmático o recombinante	Recombinante	Recombinante
Administración	- FVIII 3-4 veces/semana - FIX 2-3 veces/semana	- FVIII 2 veces/semana, y en casos seleccionados, cada 5 o 7 días. Excepciones: pacientes pediátricos (vida media menor) o pacientes con fenotipo hemorrágico grave o actividad física intensa - FIX 1 vez/semana, cada 2 semanas o cada 21 días	Semanal, cada 2 semanas, mensual

Continúa en la página siguiente

Tabla IV (Cont.). Características de los factores de vida media estándar, extendida y tratamientos no sustitutivos			
	Vida media estándar (SHL)	Vida media extendida (EHL)	Tratamientos no sustitutivos (emicizumab)
Momento administración	Preferiblemente, primera hora mañana	No es tan necesario administrarlo a primera hora de la mañana en casos seleccionados	Indistinto
Riesgo de inhibidor en PUP	Hemofilia A - Riesgo menor en pFVIII (según estudio SIPPET, no en otros estudios) y en rFVIII de línea celular humana. - Registro PedNet (vida real) no encuentra diferencias entre productos (poca información de nuevos SHL) Hemofilia B - Pocos datos, riesgo entre 5-9 %	Hemofilia A - Todavía no disponemos de gran cantidad de datos de pacientes en vida real: poca evidencia - En ensayo clínico, solo datos de rFVIII-Fc Hemofilia B - En ensayo clínico, solo datos de rFIX-Fc (incluyó pocos pacientes). De entrada, similar a SHL	- Estudio en marcha en PUP - Dudas sobre la necesidad de tolerización precoz con FVIII
Pros	- Mucha experiencia - Reemplazo de la molécula deficitaria - Buen perfil de seguridad - Efectivos en profilaxis, tratamiento de sangrados y cirugía - Modelos bayesianos de PK disponibles	- Mejor perfil de PK, mayor protección frente a sangrados. Modelos bayesianos de PK disponibles - Reemplazo de la molécula deficitaria - Buen perfil de seguridad - Efectivos en profilaxis, tratamiento de sangrados y cirugía - Menos sangrados subclínicos, menos dolor - Permite más actividad física y mejora la QoL - Menor número de infusiones	- Fácil administración - No implica necesidad de CVC en niños de corta edad - Menos tedioso para el paciente - Probable mayor adherencia - Mayor protección frente al sangrado - Niveles constantes en plasma - Baja tasa de desarrollo de anticuerpos neutralizantes - Efectivo en pacientes con y sin inhibidor
Contras	- Carga de tratamiento - En niños de muy corta edad, en muchas ocasiones implica la necesidad de CVC - Mayor volumen a administrar (solo en caso de productos plasmáticos) - Difícil mantener factor > 1 % - Riesgo de desarrollo de inhibidor - Coste	- Carga de tratamiento (algo menor que SHL) - Vida media menor en paciente pediátrico - En niños de muy corta edad también puede implicar la necesidad de CVC - Los EHL FIX permiten mantener FIX > 40 % una parte sustancial de tiempo. - Riesgo de desarrollo de inhibidor (de entrada, similar a SHL, pero se necesitan más datos) - Monitorización no estandarizada en todos los casos - Coste (mayor que SHL) - Pegilados no autorizados en < 12 años*	- Mucha menor experiencia (sobre todo en < 2 años) - No hay datos de salud articular a largo plazo - No útil en cirugías y hemorragias graves - Poca experiencia: no hay consenso claro del tratamiento de hemorragias leves/graves; cirugía menor/mayor - Difícil monitorización - Coste - Acceso limitado - Solo útil en hemofilia A - Se desconoce si aumentará riesgo inhibidor

CVC: catéter venoso central; EV: endovenosa; QoL: calidad de vida; $t_{1/2}$: semivida plasmática; SC: subcutánea. *Si están autorizados en Estados Unidos y hay información de ensayos clínicos en estas edades en estudios de extensión.

con infusiones de FVIII hasta que este se solucione. La selección del producto a utilizar (pFVIII, rFVIII SHL o EHL) dependerá de su disponibilidad y de la experiencia de cada centro. Hay que tener en cuenta que nuestra mayor preocupación en este contexto será la aparición de un inhibidor frente al FVIII, dada su relación con la administración de tratamiento intensivo en un momento precoz (13).

Fuera de esa situación, en un paciente asintomático o paucisintomático en el que queramos iniciar el tratamiento profiláctico (sin entrar en la discusión de cuál es el mejor momento para hacerlo), los objetivos principales son:

1. Proteger al paciente de posibles sangrados traumáticos o espontáneos (especialmente la hemorragia cerebral en niños de corta edad).

2. Asegurar una correcta adherencia al tratamiento, que implica que se dispone de un plan para la administración endovenosa del FVIII por vía periférica o central y un programa de capacitación para los cuidadores.
3. Evitar, en la medida de lo posible, la aparición de un inhibidor frente al FVIII.

Con respecto al primer punto, los productos disponibles en el mercado (tablas I-III) han demostrado tener beneficios cuando se administran de manera regular (régimen profiláctico frente a demanda): disminuyen los sangrados intercurrentes (articulares y en otras localizaciones, como el sistema nervioso central), mejoran la percepción de la calidad de vida (14) y previenen el daño articular a largo plazo en pacientes con hemofilia grave, especialmente cuando el tratamiento se inicia en una edad muy temprana (15). No obstante, a la hora de seleccionar un producto, ha de puntualizarse que no todos los FVIII (especialmente los de más reciente aparición) han finalizado sus estudios en PUP y que, a día de hoy, los EHL pegilados no están autorizados para su uso en menores de 12 años.

En referencia a la adecuada adherencia al tratamiento, la administración de un FVIII endovenoso 2-3 veces por semana en niños de corta edad es siempre un reto, especialmente en el caso de los pFVIII, ya que el volumen a administrar es mayor. La decisión de utilizar catéteres venosos centrales (CVC) para asegurarlo depende de la política y de la experiencia de cada centro y de los recursos disponibles. Por otra parte, se ha postulado que el uso de EHL podría disminuir el número de infusiones, pero su vida media en niños de corta edad no es mucho mayor que la de SHL (8), por lo que, en mi opinión, esta no es una ventaja relevante en este punto. Por otra parte, algunos de los SHL de más reciente aparición parecen presentar una vida media más prolongada, especialmente el rFVIII de cadena única (aunque su estudio en PUP está todavía en marcha).

El riesgo de inhibidor en relación con el producto administrado a un PUP es, posiblemente, el punto más controvertido. Como ya se ha comentado previamente, existen múltiples estudios prospectivos y retrospectivos al respecto, pero, dado que la Agencia Europea del Medicamento concluyó que no hay un nivel de evidencia que permita recomendar el uso de productos plasmáticos frente a recombinantes para disminuir este riesgo, las recomendaciones finales de la WFH indican que la elección del producto debe involucrar a la familia (2). De hecho, y haciendo de nuevo mención al estudio SIPPET, aunque este demostró que el uso de pFVIII en PUP disminuye el riesgo de inhibidor (3), esta comparación se realizó únicamente con rFVIII SHL de segunda y de tercera generación (alguno de los cuales ya no se utilizan en la actualidad), no con los nuevos productos SHL ni EHL. Además, un subestudio posterior puso de manifiesto que el beneficio del pFVIII únicamente era significativo en aquellos pacientes con mutaciones de bajo riesgo de inhibidor (16). Por otra parte, los rFVIII producidos en células de origen humano (HEK) parecen tener un perfil inmunógeno menor (8,9), pero hacen falta más datos en vida real para confirmar los resultados de los estudios clínicos. En definitiva, y a pesar de disponer de los resultados de múltiples ensayos realizados en series más o menos cortas de PUP (10,11), el grado de evidencia actual no es suficiente para poder establecer una recomendación específica sobre un tipo de producto en concreto (2).

En este momento, además, es imposible no incluir al emicizumab en esta discusión, ya que este fármaco se ha postulado como tratamiento profiláctico inicial en niños de muy corta edad (incluso menores de 1 año, rango de edad para el que todavía no se disponen de datos de ensayos clínicos) (17). Sin entrar en esta discusión, sí que es importante tener en cuenta que, independientemente de que se decida iniciar el tratamiento con un fármaco no sustitutivo, sabemos que el paciente recibirá FVIII en algún momento: en el contexto de una hemorragia intercurrente, una cirugía o porque decidamos poner en contacto al paciente con FVIII para descartar que este desarrolla un inhibidor. Por lo tanto, es importante discutir este punto con la familia y tener un plan establecido sobre qué producto vamos a utilizar (Fig. 1).

Respondiendo a la pregunta que atañe a esta revisión, el FVIII SHL todavía tiene un papel en este contexto (PUP de corta edad) si la principal preocupación del equipo tratante y de la familia es la aparición de un inhibidor frente al FVIII. Disponemos de productos que parecen tener un potencial inmunógeno: el pFVIII en pacientes con mutaciones de bajo riesgo (si somos estrictos con los resultados de los datos del subestudio del SIPPET) (16) y los rFVIII producidos en línea celular humana. Un dato a tener en cuenta, además, es la cantidad de volumen a administrar (mayor en el pFVIII), hecho que puede dificultar su administración.

Si la preocupación de la familia está dirigida a la duración del fármaco en plasma, puede plantearse el uso de un EHL. El único disponible para esta edad en nuestro país es el rFVIII-Fc, también producido en línea celular humana y para el que también disponemos de resultados de su estudio en PUP, pero pocos datos en vida real. Por otra parte, también es importante recordar que la vida media de alguno de los SHL de reciente aparición es significativamente más larga en algunos pacientes (aunque no son considerados EHL al no cumplir los criterios establecidos para ello) (7).

Pacientes previamente tratados

Siguiendo una reciente publicación del grupo PedNet, debemos considerar que los PTP son aquellos pacientes que han recibido más de 75 días de exposición al FVIII, momento en el que el riesgo de aparición de inhibidor es mínimo (18). Llegados a este punto del tratamiento, y dando por hecho que previamente no se ha diagnosticado un inhibidor, la elección entre un producto SHL o EHL dependerá de qué tipo de FVIII esté recibiendo hasta ese momento y de la situación clínica (fenotipo hemorrágico, estado articular, etc.), de las necesidades del paciente (actividad física, carga del tratamiento, adherencia, etc.) y de las diferentes opciones terapéuticas.

Así, en un paciente que tenga una buena adherencia al tratamiento, que no tenga problemas hemorrágicos, cuyo estado articular sea correcto y que se sienta cómodo con el tipo de factor que está recibiendo, es probable que lo más adecuado sea continuar con el mismo tratamiento y no realizar ningún cambio (17). Para el resto de situaciones, y tras discutir con el paciente o sus cuidadores otros posibles tratamientos, puede plantearse la intensificación del tratamiento actual o un cambio a otro producto (hay que recordar que los productos pegilados sí están autorizados en mayores de 12 años).

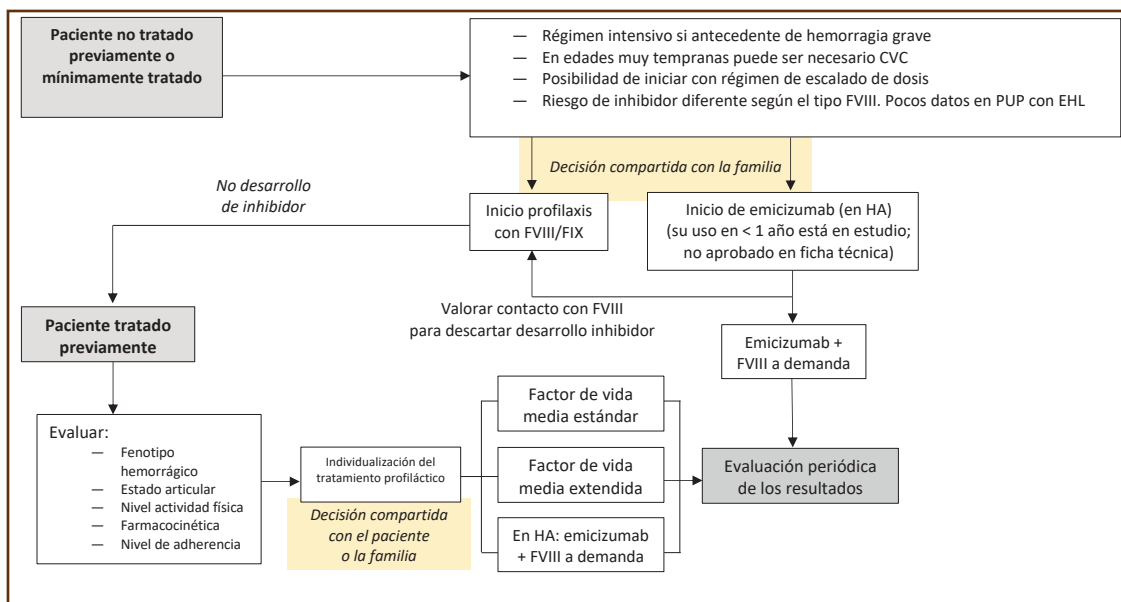


Figura 1. Esquema de tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A y B. HA: hemofilia A; CVC: catéter venoso central.

En cualquier caso, como se ha comentado previamente, un cambio de tratamiento ha de acompañarse siempre de un estudio farmacocinético para poder individualizar el plan terapéutico: espaciar administraciones para permitir un menor número de infusiones o aumentar los niveles valle a un mínimo de 3-5 % en aquellos pacientes con daño articular o con un nivel de actividad física elevado (8). En mi opinión, hemos de favorecer, en la medida de lo posible, que los pacientes mantengan niveles valle lo más altos posible, especialmente en la infancia o, poniendo otro ejemplo, favorecer la adherencia del paciente adolescente con regímenes que permitan menos infusiones y favorezcan la autoinfusión del tratamiento. Por supuesto, este tipo de decisiones no deben ser cerradas, ya que la situación clínica y las necesidades de los pacientes cambian con la edad, por lo que se recomienda que este punto se revise periódicamente (Fig. 1). Además, también han de contemplarse las novedades terapéuticas que llegarán a la práctica clínica en los próximos años: productos de vida media muy extendida para hemofilia A y, por supuesto, la posibilidad de la terapia génica.

USO DE SHL Y EHL EN HEMOFILIA B

Pacientes no tratados previamente

Siguiendo el mismo planteamiento que en los pacientes con hemofilia A, la selección del producto SHL o EHL se basará en su eficacia, en el régimen de administración y en el riesgo de inhibidor. Los estudios disponibles han demostrado que todos los productos disponibles son eficaces como tratamiento profiláctico (Tablas I-III), aunque no todos tienen datos en PUP y los productos pegilados no están autorizados en nuestro país para este rango de edad. No obstante, el régimen de administración semanal en el paciente pediátrico inclina claramente la balanza hacia el uso de EHL en este grupo de edad frente a los SHL.

En lo que respecta al riesgo de aparición de inhibidor, históricamente se ha descrito que este era de 1-5 % en PUP con hemofilia B. Una publicación reciente del grupo PedNet ha descrito, sin embargo, que la incidencia acumulada de inhibidor es del 8 % entre las 41-60 días de exposición y del 9 % entre los 61 y 75 días de exposición en una serie de 168 pacientes. El riesgo se relacionó con mutaciones sin sentido y grandes deleciones, pero no hay información sobre el riesgo relacionado con el tipo de factor administrado (19). Por otra parte, el único producto EHL que dispone de datos en este grupo de pacientes (rFIX-Fc) ha descrito una incidencia de inhibidor del 3 %, pero la cohorte de pacientes es pequeña y solo 15 pacientes alcanzaron los 75 días de exposición (20).

Pacientes previamente tratados

Todos los rFIX SHL y EHL han demostrado un correcto perfil de seguridad y de eficacia en los ensayos pivotaes que han llevado a su autorización (Tablas I-III). La recomendación en este caso es similar a la de la hemofilia A, aunque el régimen terapéutico de los EHL (cada 7, 10 o incluso 14 días) es, de entrada, tan beneficioso para los pacientes que, al igual que en los PUP, aumenta las posibilidades de que el paciente se decante por esta opción terapéutica.

Como ya se ha comentado, la WFH no apoya el uso de uno sobre otro, por lo que la selección del producto debe realizarse basándonos en otros criterios (2). Recientemente se ha sugerido que, a pesar de alcanzar niveles valle superiores al 10 %, sí podrían existir diferencias en la presencia del rFIX en el compartimento extravascular que explicarían la aparición de los sangrados espontáneos o tras mínimos traumatismos descritos en una cohorte retrospectiva de 90 pacientes con hemofilia B grave tratados con alguno de estos productos (21).

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO. SELECCIÓN DEL PRODUCTO

El tratamiento profiláctico está indicado en todo paciente con hemofilia A o B que presente un fenotipo hemorrágico grave (sin tener en cuenta el nivel basal de factor), pero este debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente (2). Sin embargo, en cuanto a la selección del producto a utilizar (tanto sustitutivo SHL, EHL o no sustitutivo), ha de tenerse en cuenta que (8):

- Ningún régimen profiláctico ha conseguido el objetivo deseado de cero sangrados.
- Los tratamientos no sustitutivos (aunque no sean el objeto de esta discusión) no eliminan el riesgo de inhibidor y, de hecho, no sabemos si a largo plazo pueden aumentarlo.
- A pesar de un tratamiento profiláctico correcto pueden aparecer microhemorragias sin evidencia clínica de sangrado que afecten a la salud articular a medio y largo plazo.
- a individualización del tratamiento afecta desde la selección del producto al régimen concreto de administración para cada paciente.

Además, la selección del producto también depende de su perfil de seguridad, pureza, inactivación viral, eficacia y coste (aunque este último puede ser objeto de debate). Desde mi punto de vista, hay que tener en cuenta otros aspectos, como la existencia de información disponible con respecto a la inmunogenicidad de cada producto (a ser posible, derivada de registros en vida real que incluyan, como mínimo, 75 días de exposición), el antecedente de una hemorragia grave que precise de tratamiento profiláctico de alta intensidad o la dificultad para obtener accesos venosos y la carga de tratamiento que conllevan regímenes muy intensivos (y que puede mejorar con el uso de fármacos de vida media extendida).

En conclusión, dado que cada producto (SHL, EHL, terapia no sustitutiva) tiene unas características concretas, es importante conocer las necesidades de cada paciente e individualizar la elección del tratamiento mediante un proceso de decisiones compartidas con el paciente, o con sus cuidadores en el caso de la edad pediátrica. Por supuesto, la evaluación periódica de los resultados es obligatoria. La figura 1 resume una propuesta de manejo del paciente hemofílico (extraída del capítulo “Profilaxis en el paciente con hemofilia” de las últimas guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia, pendientes de publicación).

BIBLIOGRAFÍA

1. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14(4):671-84.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;(May). DOI: 10.1111/hae.14046
3. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *J Thromb Haemost* 2018;16(1):39-43.
4. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368(3):231-9.
5. Leyte A, van Schijndel HB, Niehrs C, Huttner WB, Verbeet MP, Mertens K, et al. Sulfation of Tyr1680 of human blood coagulation factor VIII is essential for the interaction of factor VIII with von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1991;266(2):740-6.
6. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res* 2012 Nov;130(5):808-17.
7. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018;24(3):348-58.
8. Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. *Expert Rev Hematol* 2020;13(7):731-43. DOI: 10.1080/17474086.2020.1775576
9. Morfini M, Marchesini E. The availability of new drugs for hemophilia treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(7):721-38. DOI: 10.1080/17512433.2020.1776109
10. Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, et al. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. *Front Med* 2019;6:261.
11. Fassel H, McGuinn C. Haemophilia: factoring in new therapies. *Br J Haematol* 2021.
12. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet* 2021;397(10274):630-40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32722-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32722-7)
13. Jonker CJ, Oude Rengerink K, Hoes AW, Mol PGM, van den Berg HM. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia: A comparison of included patients and outcomes between a clinical study and a registry-based study. *Haemophilia* 2020;26(5):809-16.
14. Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F, Núñez R, Trask P, Chebon S, et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors-A non-interventional study. *Haemophilia* 2021. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14270>
15. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015;125(13):2038-44.
16. Rosendaal FR, Palla R, Garagiola I, Mannucci PM, Peyvandi F. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis. *Blood* 2017;130(15):1757-9.
17. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost* 2021;19(7):1629-37.
18. Van Den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2019;134(3):317-20.
19. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: A PedNet study. *Haematologica* 2021;106(1):123-9.
20. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, Rauch A, Recht M, Ragni M, et al. Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv* 2021;5(13):2732-9.
21. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RFJ. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. England* 2020;(26):e128-9.

Perfil del paciente candidato a tratamientos no sustitutivos

Bonanad Boix S.

Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción

Características clínicas más relevantes de la hemofilia

La hemofilia A y la hemofilia B son enfermedades hemorrágicas de base genética bien conocida debidas a anomalías en los genes *F8* o *F9*, presentes en el cromosoma X, y transmitidas de forma recesiva. La carencia parcial o total del factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) está determinada por el tipo de anomalía genética. Así, grandes deleciones, inversiones intrónicas o mutaciones *non-sense* conducen a formas graves, mientras que las formas no graves suelen estar vinculadas a mutaciones puntuales. La prevalencia, fuertemente influenciada en los tiempos más recientes por la práctica del asesoramiento prenatal, es baja, y sigue considerándose como referencia una incidencia de casos en hemofilia A de 1 entre 5000 varones nacidos, y en la hemofilia B, de 1 entre 30000.

Tradicionalmente, se consideran formas graves las que presentan menos de un 1 % de valor residual de FVIII o FIX (< 1 UI/dL), y se asocian a clínica hemorrágica más grave. La característica clínica fundamental de las hemofilias es el sangrado, principalmente articular y característicamente en tobillos, rodillas y codos. Aunque las hemorragias pueden aparecer en cualquier localización o topografía, el aparato musculoesquelético es el sistema más comúnmente afectado. La aparición de sangrados puede ser espontánea o secundaria a traumatismos, y es más frecuente en las formas graves, que, por tanto, son subsidiarias de tratamiento profiláctico preventivo para evitar tanto la aparición de sangrados como su principal complicación a largo plazo, que es una forma de artropatía degenerativa altamente invalidante, similar en muchos aspectos a la artropatía de la artritis reumatoide y que se conoce como *artropatía hemofílica* (1,2).

Generalidades del tratamiento de la hemofilia

Las hemorragias en la hemofilia se tratan con concentrados del factor de coagulación carente (FVIII o FIX), y esta terapia de reemplazo se emplea desde hace más de cincuenta años tras el descubrimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la disponibilidad, primero, de productos hemoderivados y, posteriormente, de productos de síntesis recombinante. El estándar de tratamiento actual es la infusión profiláctica de FVIII o FIX, que ha demostrado la capacidad de prevenir con alta eficacia la aparición de sangrados y de interrumpir la historia natural de la enfermedad y el desarrollo de artropatía (3).

La administración profiláctica, iniciada precozmente, con intensidad y adaptada a las necesidades de cada paciente mediante la personalización del tratamiento en función de requerimientos clínicos individuales, constituye en la actualidad el estándar reconocido por guías y recomendaciones clínicas (2). La Federación Mundial de Hemofilia (WFH), en la tercera edición de sus guías

para el manejo de la hemofilia, avanza un paso en la conceptualización del tratamiento de la hemofilia y establece un objetivo mucho más holístico que la simple reposición de factor. La WFH propone que el objetivo de la profilaxis tiene que ser la ausencia de sangrados y de sus complicaciones (artropatía y discapacidad), y además, una restauración de la capacidad de los pacientes afectados por hemofilia de tener una vida saludable y activa que permita la participación en actividades físicas y sociales de forma plena y sin interferencias por la enfermedad, de forma similar a la población no hemofílica (2).

Terapias no sustitutivas

La complicación más grave del tratamiento de la hemofilia, y al mismo tiempo, el mayor reto científico, es el desarrollo de aloinhibidores frente al FVIII o al FIX, cuyos factores de riesgo son relativamente bien conocidos y dependen tanto de las características del paciente como del tratamiento administrado y del momento en que este tiene lugar (4-6). Actualmente, conocemos que la presencia de ciertos perfiles genéticos como causa de la enfermedad, combinados con la elección de ciertos productos, y en condiciones de estrés inflamatorio o de alta intensidad de tratamiento, condicionan un riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores que puede alcanzar incluso al 40 % de los sujetos expuestos en el caso de la hemofilia A grave (7) y hasta un 5 % de los pacientes con hemofilia B grave (8). La presencia de inhibidores con capacidad neutralizante de los FVIII y FIX hace que la terapia de reemplazo convencional se vuelva ineficaz y haya la necesidad de emplear vías alternativas de tratamiento hemostático, hasta ahora mediante agentes *bypass*, como el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y el complejo protrombínico activado (CCPA) (2,9). Estos productos han demostrado la capacidad de tratar y de prevenir el sangrado, así como de elevar el nivel de calidad de vida de los pacientes con inhibidores (10). A pesar de ello, la eficacia de estos productos sigue siendo inferior a la de la terapia de reemplazo convencional, por lo que el tratamiento con estos agentes predispone a un aumento de las complicaciones, que determinan una mayor morbilidad y mortalidad (11). El FVIII recombinante porcino ha sido desarrollado recientemente como alternativa de tratamiento, pero su uso continúa restringido al manejo de la hemofilia adquirida y no es una opción disponible en estos momentos (12).

Con estas premisas, gran parte de la actividad de desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas en hemofilia se ha dirigido a la búsqueda de fármacos con potencial hemostático incluso en presencia de inhibidores frente al FVIII o FIX. La lista de estrategias es muy extensa, y ha explorado diferentes dianas terapéuticas (rFVIIa de larga duración, anticuerpos miméticos del FVIII activado, inhibidores de TFPI [*tissue factor pathway inhibitor*], RNA de interferencia de la síntesis de antitrombina, variantes de factor V activado, variables de factor X activado, serpinas e incluso factor

XIII, entre otras) (13). Todos estos agentes tienen en común la exploración de vías alternativas de restauración de la hemostasia, en algunos casos como agentes restauradores del defecto original en la hemofilia (anticuerpos miméticos del FVIII) y, en el resto de casos, como agentes protrombóticos que pretenden compensar el desequilibrio prohemorrágico presente en la hemofilia por la carencia primaria del efecto hemostático del FVIII o del FIX.

Las terapias no sustitutivas más interesantes en el momento actual actúan amplificando la cascada de la coagulación para generar trombina (anticuerpos biespecíficos miméticos del FVIII: emicizumab y otros agentes en desarrollo como Mim8) o inhibiendo vías fisiológicas anticoagulantes naturales (anticuerpos inhibidores de TFPI: concizumab o marstacimab, RNA de interferencia e inhibidores de la síntesis de antitrombina: fitusirán). Por sus características específicas, emicizumab solo es utilizable en pacientes con hemofilia A, mientras que el resto de productos pueden ser empleados en hemofilia A, en hemofilia B y en otros defectos de la coagulación (14). Todos ellos han demostrado en los ensayos clínicos de fase III su perfil de eficacia y de seguridad, con buenos resultados en la prevención de sangrado en pacientes con y sin inhibidores (15-20).

Actualmente, solo existe una terapia no sustitutiva aprobada y comercializada en nuestro entorno. Emicizumab es un anticuerpo quimérico biespecífico humanizado dirigido contra FIXa y FX que mimetiza la función del FVIII como cofactor del FIXa. Mediante esa función, al unir FIXa y FX en una posición espacial apropiada, emicizumab promueve la activación de FX por FIXa y la formación del complejo tenasa (21). Sin embargo, aunque mimetice su función, emicizumab es totalmente diferente de FVIII en términos de estructura, afinidad por FIXa y sensibilidad a los inhibidores frente al FVIII (22). Por otro lado, sigue siendo difícil establecer comparaciones entre FVIII y emicizumab, y no hay una clara evidencia de las equivalencias entre ambos tratamientos (23). Aunque estas condiciones puedan parecer una desventaja, realmente son la base del empleo primario de emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidores, ya que la falta de homología con el FVIII lo hace insensible a los anticuerpos frente a este. Emicizumab, como toda proteína heteróloga, tiene también potencialidad de desarrollo de inhibidores bloqueantes (ADA, *antidrug antibodies*), pero la revisión de los datos correspondientes a los pacientes que participaron en el programa HAVEN, gracias al que se obtuvo la indicación para el uso de emicizumab en hemofilia A grave con y sin inhibidores, ha demostrado que la incidencia de ADA es sumamente baja y no supone un problema primario del manejo de emicizumab (24).

Escenarios de mejora

Las nuevas terapias no sustitutivas ofrecen una serie de ventajas respecto al tratamiento de reemplazo con FVIII o FIX, o los agentes *bypass* en el caso de los pacientes con inhibidores. La mayoría puede ser administrada por vía subcutánea, y en el caso de los anticuerpos monoclonales, exhiben vidas medias muy prolongadas, superiores a los 30 días, lo que habilita su administración en intervalos de aplicación, que pueden llegar a las cuatro semanas.

Por otro lado, la terapia de reemplazo con FVIII y FIX presenta limitaciones en varios aspectos que son susceptibles de

mejoras, y es precisamente en estas situaciones en las que los tratamientos no sustitutivos pueden ofrecer un beneficio con aplicabilidad clínica (Tabla I).

Necesidad de infusión intravenosa

Todos los factores de coagulación actualmente disponibles son glucoproteínas que exigen su administración intravenosa directa. La vía subcutánea se ha experimentado de forma recurrente, pero los resultados en términos de eficacia son limitados y, por otro lado, la inmunogenicidad (sobre todo del FVIII) puede verse incrementada. En el momento actual, y aunque hay experiencias en curso para explorar otras vías distintas de administración, no hay alternativa al empleo de la infusión intravenosa para FVIII, FIX y agentes *bypass*. Las terapias no sustitutivas, basadas en anticuerpos monoclonales, pueden administrarse de forma segura y eficiente por vía subcutánea con periodos que van desde la administración diaria (concizumab en los estudios en fase II y, posteriormente, con periodicidad semanal, igual que marstacimab) hasta la periodicidad semanal, quincenal o mensual de emicizumab (aprobada en ficha técnica y utilizable de forma indistinta). La terapia génica, aunque conceptualmente es un tratamiento de reemplazo, tiene sin embargo la característica de una infusión única, que puede ser suficiente para periodos aún indeterminados de tiempo, pero en todo caso medido en años. El cambio a la vía

Tabla I. Limitaciones de la terapia de reemplazo y posibles mejoras

Situación actual	Posibles mejoras
Inyección intravenosa	Subcutánea, oral o inyecciones muy infrecuentes
Problemas con accesos venosos	Reducción o evitación de infusiones
Inicio a edades muy tempranas	Mejoras en la administración y en la reducción de la inmunogenicidad
Regímenes de tratamiento con pautas fijas	Profilaxis personalizada
Objetivo de sangrado cero	Mejoras de la eficacia del tratamiento
Naturaleza de los factores de coagulación, como proteínas de vida media corta	Extensión de vida media
Alta frecuencia de infusión	¿Mensual? ¿Una vez en la vida?
Desarrollo de anticuerpos inhibidores	Disminución de la inmunogenicidad
Limitaciones de uso en pacientes con inhibidores	Otros mecanismos de acción
Efectos pleiotrópicos del FVIII	Confirmación de su relevancia clínica
Costes y calidad de vida	Estudios de coste/eficacia y de resultados percibidos

de administración subcutánea tiene además un efecto potencial beneficioso: la reducción del riesgo de sangrados debido a la pérdida de infusiones intravenosas cuando se utiliza esta última vía.

Problemas con los accesos venosos

Como consecuencia de la necesidad de infusión intravenosa repetida, se genera la necesidad de disponer de accesos venosos de calidad. Los niños muy pequeños carecen todavía de la estructura anatómica suficiente para dar soporte a venopunciones repetidas, hecho que se acentúa en el caso de una demanda muy exigente de infusiones, como es el caso de las inmunotolerancias con FVIII. En estos casos, se hace imprescindible contar con la implantación de dispositivos de acceso venoso permanente que simplifican la tarea de las infusiones, pero conllevan un riesgo muy frecuente de infecciones, y ocasionalmente, de trombosis (25). En el caso de sujetos adultos que inician tratamiento profiláctico a edades avanzadas, la falta de experiencia y de entrenamiento para la autoinfusión también supone un inconveniente y un obstáculo, que puede ser en cierto modo solventada gracias a la participación de unidades de enfermería especialmente entrenadas para estos cometidos. Los fármacos que se administran por vías parenterales no intravenosas atajan este problema en estas dos poblaciones de pacientes, pero el empleo de factores de reemplazo de vida media extendida también supone un beneficio, puesto que es posible obtener una reducción de infusiones de hasta un 33 % en el caso del FVIII o frecuencias de entre dos y tres semanas en los FIX de vida media extendida.

Empleo de regímenes de tratamiento con pautas fijas

El tratamiento profiláctico de la hemofilia ha evolucionado de forma rápida con la amplia disponibilidad de productos. La utilización de modelos sencillos de análisis farmacocinético permite identificar las variaciones individuales de biodisponibilidad de los factores (26), y ello, junto con una definición consensuada y aceptada de los niveles de factor en sangre recomendados para distintos perfiles de pacientes, por edad o por actividad física (27), permite plantear tratamientos personalizados con la combinación de la farmacocinética individual y las necesidades clínicas específicas. Las terapias de reemplazo pueden ser diseñadas para cubrir las necesidades de forma individualizada con gran detalle, mientras que, por el momento, las terapias no sustitutivas no permiten esta adaptabilidad.

Necesidad de inicio a edades muy tempranas

La necesidad de iniciar profilaxis en pacientes con hemofilia viene condicionada por el perfil clínico. La mayoría de centros inician la profilaxis primaria entre el año y los dos años de vida, coincidiendo con el inicio de la deambulación y de los sangrados traumáticos debidos a la movilidad del paciente. El inicio de la profilaxis suele hacerse de forma progresiva, empleando dosis bajas y con intervalos amplios, con la intención prioritaria de generar tolerancia en el paciente frente a la proteína heteróloga y disminuir el riesgo de inhibidores.

Las recientes publicaciones del grupo PEDNET han reducido a 75 el número estimado de días necesarios de infusión para con-

siderar a un paciente con un nivel suficiente de tolerancia (28). El tratamiento intensivo de episodios hemorrágicos conlleva el aumento del riesgo de desarrollo de inhibidores, por lo que la evitación de los sangrados con una profilaxis adecuada tiene una doble utilidad. Sin embargo, los niños pequeños adolecen de buenos accesos venosos, por lo que el empleo de terapias por vía subcutánea tiene especial interés en este grupo de pacientes de corta edad.

Objetivo de sangrado cero

El objetivo de conseguir pacientes libres de sangrado, incluso de pequeños sangrados que pueden pasar desapercibidos, está basado en el reconocimiento de que la artropatía puede desarrollarse también en pacientes con un fenotipo hemorrágico leve (29). Con este ánimo, las propuestas de profilaxis actuales reconocen la utilidad de considerar pautas individualizadas que incrementen los niveles valle disponibles para conseguir este objetivo (2). En un reciente trabajo de Chowdary y cols., en el que se analizaba el impacto de la subida de los niveles valle, se encontró que, sobre un nivel de 3 UI/dL, cada 1 UI/dL de incremento podría conseguir un 2 % extra de pacientes con cero sangrados (30).

Naturaleza de los factores de coagulación como proteínas de vida media corta

Los factores de coagulación tienen características inherentes a su naturaleza glucoproteica y a los mecanismos de degradación naturales que limitan su pervivencia en plasma. La principal variable empleada para estimar el comportamiento farmacocinético es la vida media o tiempo de semidesintegración, que en FVI-II se estima en 12-14 horas en adultos, y en FIX, alrededor de 16-18 horas. Los esfuerzos por desarrollar productos novedosos en el tratamiento sustitutivo de la hemofilia se han enfocado en incrementar la vida media de los FVIII y FIX. De promedio, los FIX de vida media extendida han incrementado entre 4 y 6 veces este valor, y permiten ya realizar infusiones cada 2 o 3 semanas con resultados clínicos equivalentes. El incremento de vida media en los productos de FVIII ha sido más modesto en comparación, pero también supera en un 40-50 % a sus comparadores de vida media estándar. Con todo ello, en hemofilia A ya es posible la administración de FVIII cada 4-5 días en casos seleccionados con un perfil farmacocinético favorable y buen fenotipo hemorrágico.

Frecuencia elevada de administración

La vida media corta de los factores de reemplazo, sobre todo de los concentrados de FVIII, obliga a realizar infusiones intravenosas frecuentes, habitualmente varias veces por semana. Esta situación es especialmente problemática en niños, pero puede serlo también en adolescentes y adultos. Normalmente, los pacientes o sus cuidadores, cuando inician un programa de profilaxis, aprenden pronto a realizar las infusiones, primero en el entorno del hospital y, posteriormente, con el entrenamiento y la confianza ya desarrollados, en el propio domicilio. Diversas técnicas, como la tunelización de los accesos venosos periféricos, ayudan a este cometido, y los pacientes desarrollan pronto habilidades suficientes para autoinfundirse. Sin embargo, esta tarea conlleva una carga muy importante,

y una inversión de tiempo y esfuerzos que para muchos pacientes y cuidadores supone una interferencia destacable y una pérdida de autonomía y de calidad de vida. Los concentrados de FIX de vida media extendida, con valores de vida media de hasta 75-100 horas, permiten las infusiones cada dos o tres semanas y suponen una mejora que para algunos es de máxima prioridad. En esta misma línea se sitúan los fármacos de terapia no sustitutiva que pueden administrarse en periodos de entre una semana y un mes, y otros desarrollos innovadores, como la terapia génica, que están diseñados para una administración única en toda la vida del paciente.

Desarrollo de anticuerpos inhibidores

La frecuencia de desarrollo de inhibidores en la hemofilia es inherente al empleo de glucoproteínas heterólogas, con consecuencias limitantes muy graves (11). Las terapias no sustitutivas no presentan esta complicación debido a una estructura molecular completamente diferente. La selección de una terapia u otra puede verse muy influenciada por esta situación, y tiene un peso especialmente significativo desde el punto de vista personal en las familias con antecedentes de inhibidores.

Limitaciones de uso en pacientes con inhibidores

La presencia de inhibidores condiciona un incremento de las complicaciones, la necesidad de emplear agentes *bypass* para el control de sangrados y la necesidad de plantear un tratamiento de inmunotolerancia, que supone una sobrecarga muy importante para el paciente y un coste farmacéutico muy elevado (11). Los agentes empleados en terapia no sustitutiva emplean diferentes mecanismos de acción y pueden emplearse sin limitaciones por la presencia de inhibidores. De hecho, el tratamiento de elección en la actualidad para la prevención de sangrados en pacientes con hemofilia A e inhibidores ya lo constituye la terapia con emicizumab (2).

Efectos pleiotrópicos del FVIII

A raíz de la aparición de terapias que pueden eliminar el aporte de FVIII por periodos muy prolongados de tiempo, se ha suscitado un gran interés por otros efectos dependientes del FVIII, que se han descrito de forma vinculada a su papel como proteína reguladora de la osteoformación a través de osteoprotegerina y RANK-L y en relación al desarrollo de osteoporosis. Otros efectos variados (vinculados, por otra parte, a una deficitaria formación de trombina) también han sido citados (31). La información disponible es escasa y necesita datos que confirmen su relevancia clínica antes de considerar la carencia de exposición al FVIII como un efecto colateral adverso de las terapias no sustitutivas.

Costes y calidad de vida

Hay una gran abundancia de estudios de coste/eficacia que apoyan el empleo de profilaxis con factores de reemplazo, así como la terapia no sustitutiva en pacientes con inhibidores. Los resultados en pacientes sin inhibidores no muestran grandes diferencias entre terapia de reemplazo y no sustitutiva, pero las ganancias en calidad de vida sí se han evaluado muy favorablemente

en relación con el uso de emicizumab debido a su vía de administración y a su buen perfil de eficacia y de seguridad.

Hay dos aspectos adicionales en los que el tratamiento de reemplazo sigue presentando ventajas sobre los tratamientos no sustitutivos. El primero es el manejo de los sangrados y cirugías, y el segundo es la adaptación a estilos de vida con alta actividad física o situaciones de riesgo hemorrágico. En ambos casos, las terapias no sustitutivas no ofrecen una solución adecuada, ya que la intensidad de efecto no puede modificarse para cubrir los momentos de mayor riesgo de sangrado (cirugías o actividades de alto riesgo) o para el tratamiento de los sangrados agudos. En estas situaciones, el tratamiento deberá realizarse con concentrados de FVIII o de FIX en pacientes sin inhibidores y recurrir a agentes *bypass* (rFVIIa o CCPA) en el caso de pacientes con inhibidores. Sigue habiendo una interesante discusión acerca de cuál es el efecto preventivo real de las terapias no sustitutivas (23), pero en la actualidad hay acuerdo en considerar que la restauración de la hemostasia es incompleta con emicizumab y que esta situación solo puede conseguirse con una reposición intensiva de FVIII o FIX para alcanzar niveles normales de factor (80-100 UI/dL) cuando la situación lo requiera.

Pacientes con hemofilia grave candidatos a tratamiento no sustitutivo

Las guías más recientes de tratamiento de la Federación Mundial de Hemofilia son universalmente tomadas como referencia para el diseño de las pautas de profilaxis. Resulta interesante que su redacción ha cambiado desde la edición de 2013 a la actual, publicada en 2020, en lo que se refiere al producto empleado para la profilaxis. En la primera (32), se establece que la profilaxis consiste en la infusión intravenosa de concentrados de FVIII (o FIX) para la prevención de las hemorragias, mientras que en la última edición la definición de la profilaxis es mucho más abierta y se formula especificando que la profilaxis consiste en la administración regular de productos terapéuticos destinados al mantenimiento de la hemostasia para prevenir el sangrado, sin restricción respecto a la composición de estos productos o de su naturaleza (2).

Por otro lado, emicizumab es el único producto no sustitutivo aprobado en nuestro país, y dispone de aprobación y de financiación para el tratamiento de pacientes con hemofilia A grave, con y sin inhibidores, y de cualquier edad, sin restricción. El resto de productos, aunque están en fases avanzadas de investigación, no están disponibles todavía, pero posiblemente podrán emplearse tanto en hemofilia A como en hemofilia B.

Los pacientes con hemofilia A, por tanto, pueden considerarse en cualquier momento de su evolución o situación clínica para el empleo indistinto de terapias de reemplazo o terapias no sustitutivas. La toma de decisiones, en una opinión personal, debe tomarse en función de necesidades clínicas y justificada racionalmente en función de las necesidades no cubiertas, expuestas anteriormente, y de las posibles ventajas que ofrecen las terapias no sustitutivas en términos de eficacia, seguridad, adaptabilidad y conveniencia (o practicidad) para los pacientes, sus cuidadores y los equipos clínicos que los atienden.

En la evolución natural de los pacientes con hemofilia, se producen una serie de eventos o circunstancias que definen situaciones con una complejidad específica y necesidades especiales.

Desde un punto de vista funcional, pueden identificarse diferentes perfiles de pacientes, con sus singularidades particulares, y un mismo paciente puede encontrarse de forma sucesiva (e incluso simultánea) en uno o varios de ellos.

De forma resumida, podrían considerarse los siguientes casos de interés:

Pacientes con diagnóstico prenatal conocido

El conocimiento de la existencia de la enfermedad antes del parto es posible con las técnicas de diagnóstico prenatal ya disponibles. La planificación del tratamiento puede realizarse con la antelación suficiente y el momento del parto debe vigilarse con especial atención para la prevención de maniobras obstétricas de riesgo. El riesgo de sangrado intracraneal no debe olvidarse en esta población (33), y en estos casos, la terapia no sustitutiva no juega un papel relevante en la actualidad, aunque las posibilidades en un futuro están abiertas para plantear distintas estrategias durante el periodo posnatal.

Pacientes con diagnóstico casual tras un evento hemorrágico

Los niños que debutan con un evento hemorrágico, sobre todo si es grave, están condicionados al inicio del tratamiento intensivo para el control del sangrado y al inicio de profilaxis secundaria a partir de ese momento. Las dificultades del acceso venoso, la necesidad de infusiones con frecuencia y la posibilidad de necesitar el implante de catéteres venosos centrales permanentes dibujan un panorama en el que emicizumab puede ofrecer los mismos niveles de eficacia y de seguridad con menos dificultades para su administración. La decisión de continuar con la administración de FVIII periódica hasta conseguir la tolerancia inmune también debe valorarse individualmente, aunque muchos grupos, incluyendo el nuestro, se inclinan por esta opción de forma favorable.

Pacientes no expuestos a factor

Los pacientes no expuestos a FVIII o FIX preocupan por la posibilidad de desarrollo de inhibidores cuando inician la exposición, y este riesgo se acrecienta cuando tienen que recibir tratamiento intensivo por un sangrado. La aplicación precoz de terapias no sustitutivas como emicizumab podría reducir el riesgo de sangrado y permitir una exposición controlada a FVIII en edades más avanzadas, con mayor maduración psicológica del paciente, la familia ya entrenada de forma adecuada, y un acceso venoso en mejores condiciones debido al crecimiento del paciente. Este escenario está actualmente en exploración por varios ensayos clínicos, entre ellos el estudio HAVEN 7 con emicizumab en pacientes pediátricos no expuestos o mínimamente expuestos.

Pacientes que desarrollan inhibidores

Los pacientes con inhibidor son los candidatos principales a las terapias que no emplean FVIII o FIX. La mayor parte de los grupos se inclinan por mantener las indicaciones de inmunotolerancia, aunque los métodos para ello con certeza van a ser diferentes. Hay

ensayos clínicos en marcha para valorar la eficacia y la seguridad de emicizumab combinado con FVIII a diferentes dosis, pero surgen dudas acerca de la aplicabilidad real de estas terapias, que sugieren que, aunque la intensidad de dosis del FVIII empleado no va a ser muy diferente de la aplicada tradicionalmente, la duración de los intentos de inmunotolerancia sí que se verá necesariamente acortada, tanto por las expectativas de resultados en caso de falta de respuesta inmediata como por la posible reticencia de los pacientes a continuar con infusiones muy frecuentes de FVIII y por la necesidad de asumir un coste total del tratamiento muy elevado.

Pacientes con dificultades de acceso venoso

En los pacientes que presentan dificultades para el acceso o que pueden tener indicación de uso de dispositivos vasculares de acceso semipermanente, la opción de la vía de administración subcutánea supone sin duda un elemento de toma de decisión de primer orden. A igualdad de expectativa de resultados, esta condición puede ser determinante para la elección de una terapia no sustitutiva.

Pacientes en edad escolar supervisados por sus familias

En estos pacientes, la vía intravenosa supone un inconveniente, pero no un problema mayor. Conseguir la tolerancia con un número suficiente de días de exposición puede ser primordial para el futuro de los pacientes, tanto respecto a la comorbilidad/mortalidad secundaria al desarrollo de inhibidores como al hipotético caso de ser candidatos a procedimientos de terapia génica en el futuro, en los que los pacientes sin inhibidores constituyen los candidatos de elección en el estado actual de conocimiento.

Pacientes adolescentes con problemas de adherencia

La adherencia al tratamiento intravenoso es un problema muy complejo, con muchas variables, pero que se ve acentuado en el periodo de transición que es la adolescencia (34). La sobrecarga que supone la infusión intravenosa es una variable de peso que puede eliminarse por el paso a emicizumab, que tiene pautas equivalentes con frecuencia semanal, quincenal o mensual. La pérdida de infusiones de FVIII tiene un impacto conocido en el incremento de los sangrados y, por tanto, el cambio en estos pacientes a terapias subcutáneas puede conseguir un doble efecto que puede mejorar los resultados finales: por un lado, alinearse con los resultados de eficacia y de seguridad esperables del tratamiento con emicizumab, y por otro, la eliminación de las situaciones de riesgo hemorrágico condicionadas por una mala adherencia.

Pacientes adultos con resultados subóptimos

Los pacientes que presentan una tasa elevada de sangrados a pesar de recibir una profilaxis correctamente diseñada son un colectivo de especial interés, no solo por los resultados que afectan al propio individuo, sino por la pérdida de oportunidades derivada de la baja eficiencia de un tratamiento con malos resultados. Las causas son múltiples: la actividad física inadecuada a la pauta, los problemas de adherencia, la farmacocinética desfavorable o la

presencia de daño articular establecido con sangrados recurrentes por sinovitis crónica. Se sugiere que el cambio a fármacos con un nivel de protección menos oscilante y más estable, así como con vías de acción diferente, puede jugar un papel de interés en estos casos y conseguir mejorar los resultados en términos clínicos y de calidad de vida percibida por el paciente (35).

Pacientes con afectación articular

Los datos disponibles de los tratamientos no sustitutivos ofrecen buenos resultados respecto a la eficacia basada en la reducción del número de sangrados. Es esperable que de ello se derive un efecto positivo en la preservación de la salud articular a largo plazo, pero todavía no hay datos suficientes que avalen esta hipótesis (35).

Pacientes con farmacocinéticas adversas

La heterogeneidad de la respuesta a la infusión de concentrados de factor es muy grande en hemofilia, en la que se conoce que la variabilidad intraindividual es muy baja, pero, por el contrario, es muy elevada entre pacientes (27). Los factores que afectan a esta desproporción son muy variados, pero el más importante es la edad. Los pacientes de menor edad suelen presentar mecanismos de aclaramiento de factor más intensos, y la vida media de FVIII y FIX es mucho más reducida que la de los adolescentes y adultos. Por este motivo, mediante el estudio de farmacocinética individual pueden identificarse sujetos con farmacocinética desfavorable que precisan tratamientos de alta frecuencia de reposición. El coste económico y la sobrecarga de atención de cuidados por parte de los pacientes o de sus cuidadores son elementos que favorecen el uso de terapias no sustitutivas con la misma eficacia, pero con una drástica reducción de las infusiones.

Pacientes con sangrados y cirugías

Los estudios realizados con las terapias no sustitutivas (emicizumab, anti-TFPI y fitusirán) demuestran que el nivel de protección ofrecido es similar al de la hemofilia leve, aunque, de nuevo, la discusión sobre el verdadero efecto hemostático se mantiene activa (23). Lo que es cierto es que las terapias no sustitutivas no están diseñadas para el manejo de las cirugías mayores o sangrados intercurrentes, y aunque hay una experiencia creciente con el manejo de ambas situaciones en el caso de emicizumab (36,37), la realidad es que ninguna de las terapias no sustitutivas permite la personalización necesaria para restaurar los niveles de factores hasta los valores requeridos para minimizar el riesgo de sangrado intraoperatorio o para el tratamiento de los sangrados agudos clínicamente significativos. En estos casos, es necesario el uso de agentes hemostáticos adicionales, y el tratamiento con FVIII, FIX o agentes *bypass* en caso de inhibidores debe priorizarse, en función siempre de las circunstancias particulares.

Pacientes con comorbilidades y riesgo trombótico

El riesgo de trombosis asociado a la terapia de reemplazo, o incluso a los agentes *bypass*, es muy bajo. El riesgo de

trombosis es multifactorial y los pacientes con comorbilidades presentan una suma de factores de riesgo que deben tenerse en cuenta, especialmente ahora y en el futuro debido a la mayor esperanza de vida y supervivencia de los pacientes con hemofilia. Se ha descrito la aparición de microangiopatías trombóticas en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores que recibieron emicizumab junto con CCPA a dosis elevadas y durante periodos superiores a 24 horas, y este fenómeno, aunque infrecuente, ha modificado todas las pautas de tratamiento concomitante de emicizumab con agentes *bypass*, con la recomendación del uso prioritario de rFVIIa y, alternativamente, CCPA a dosis bajas y durante un tiempo limitado (37). Las complicaciones trombóticas se han descrito también en los pacientes en tratamiento anti-TFPI y con fitusirán, y en el segundo caso estas han motivado el desarrollo de planes de mitigación para reducir la exposición a agentes *bypass*. Por tanto, ya sea por el uso combinado de emicizumab con agentes protrombóticos como por el empleo de terapias no sustitutivas de carácter protrombótico, debe considerarse seriamente la relación riesgo-beneficio para la indicación de terapias no sustitutivas en pacientes con riesgo trombótico.

Consideraciones finales

Las terapias no sustitutivas constituyen un campo en expansión de gran interés para el manejo de la hemofilia. Inicialmente propuestas para los pacientes con inhibidores, han demostrado, no obstante, un elevado nivel de eficacia y de seguridad en pacientes sin inhibidores, con la ventaja adicional de que también pueden usarse en hemofilia B y potencialmente en otras coagulopatías.

Los tratamientos no sustitutivos más próximos a su uso en práctica clínica son los anticuerpos monoclonales biespecíficos miméticos del FVIII (emicizumab), ya aprobado para los pacientes con hemofilia A grave con y sin inhibidores y de todas las edades, y se encuentran en fases avanzadas de los ensayos clínicos los anticuerpos inhibidores de TFPI (concizumab y mars-tacimab) y el RNA de interferencia de síntesis de antitrombina (fitusirán).

Los tratamientos no sustitutivos reemplazan la función perdida del FVIII carente mediante mecanismos de acción variados, pero tienen la ventaja de que muchos de ellos pueden administrarse por vía subcutánea, lo que facilita enormemente su dispensación. Las diferencias de vida media respecto a FVIII y FIX condicionan también una ventaja que afecta a los intervalos de dosificación.

Los pacientes con hemofilia tienen un amplio espectro de situaciones clínicas, y es posible identificar muchas de ellas en las que las características de las terapias no sustitutivas no solo igualan los resultados clínicos de los factores de reemplazo, sino que pueden suponer una ventaja en esos mismos términos clínicos.

La terapia no sustitutiva de la hemofilia todavía ha recorrido un camino muy corto, pero tanto los productos disponibles como los que están cerca de poder emplearse en la práctica clínica habitual van a provocar con gran certeza un gran impacto en el tratamiento de la hemofilia, tanto a corto como a largo plazo.

Bibliografía

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1773-9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
4. Gouw SC, Van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;119(12):2922-34.
5. Gouw SC, Van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368(3):231-9.
6. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2054-64.
8. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(4):553-62.
9. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, Bubanska E, Prigancova T, Horakova J, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. *Semin Thromb Hemost* 2016 Jul;42(5):550-62.
10. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):657-62.
11. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia* 2010;16(Suppl.5):54-60.
12. Ellsworth P, Chen S-L, Kasthuri RS, Key NS, Mooberry MJ, Ma AD. Recombinant porcine FVIII for bleed treatment in acquired hemophilia A: findings from a single-center, 18-patient cohort. *Blood Adv* 2020;4(24):6240-9.
13. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E, Franchini M. Innovative Pharmacological Therapies for the Hemophilias Not Based on Deficient Factor Replacement. *Semin Thromb Hemost*. Thieme Medical Publishers 2016;42(5):526-32.
14. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus* 2018;16(5):457-61.
15. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809-18.
16. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol* 2018;344(23):1773.
17. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127-38.
18. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Négrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811-22.
19. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019;25(6):979-87.
20. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran—Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost* 2021;19(6):1436-46.
21. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570-4.
22. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Efficacy of emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood* 2017;130(23):2463-8.
23. Leksa NC, Aleman MM, Goodman AG, Rabinovich D, Peters R, Salas J. Intrinsic differences between FVIII mimetic bispecific antibodies and FVIII prevent assignment of FVIII-equivalence. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1044-52.
24. Schmitt C, Emrich T, Chebon S, Fernández E, Petry C, Yoneyama K, et al. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia* 2021; Sep 4. DOI: 10.1111/hae.14398
25. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M. Venous access in the management of hemophilia. *Blood Rev* 2011;25(1):11-5.
26. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edgington AN, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e239.
27. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017;23(3):e170-9.
28. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2019;134(3):317-20.
29. Van Vulpen LFD, Mastbergen SC, Lafeber FPJG, Schutgens REG. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy—basic and applied issues. *Haemophilia* 2017;23(4):521-7.
30. Chowdary P, Fischer K, Collins PW, Cotterill A, Konkle BA, Blanchette V, et al. Modeling to Predict Factor VIII Levels Associated with Zero Bleeds in Patients with Severe Hemophilia A Initiated on Tertiary Prophylaxis. *Thromb Haemost* 2020;120(5):728-36.
31. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev* 2019;35:43-50.
32. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
33. Zwagemaker A-F, Gouw SC, Jansen JJ, Vuong C, Coppens M, Hu Q, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2021 Aug 19;blood.2021011849. DOI: 10.1182/blood.2021011849
34. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21(4):458-64.
35. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet* 2021;397(10274):630-40.
36. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia* 2021;27(4):519-30.
37. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia* 2019;25(5):731-7.

CS-03. Identificación de variantes genéticas de predisposición al desarrollo de inhibidor contra el factor VIII en una cohorte de 47 pacientes con hemofilia A adquirida

Martín-Fernández L¹, García-Martínez I¹, Ferrero A², Marzo C², Rubio M³, Solanich X³, Mitjavila F³, González-Porras JR⁴, Bastida JM⁴, Astigarraga I⁵, Carrasco M⁶, Mateo J⁶, Bernardo A⁷, Ramírez L¹, Comes N¹, Corrales I¹, Pardos-Gea J⁸, Vidal F^{1,9}

¹Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona.

²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁵Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya. ⁶Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona.

⁷Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁸Unidad de Enfermedad Autoinmunes Sistémicas. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción

La hemofilia A adquirida (AHA) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la generación espontánea de inhibidores contra el Factor VIII (FVIII) endógeno. Su aparición se asocia frecuentemente a la presencia de enfermedades autoinmunes y malignidades, aunque aproximadamente el 50 % de los casos son idiopáticos. Esta enfermedad compleja presenta una base genética poco conocida. La predisposición a padecer AHA se ha asociado en estudios previos con variantes genéticas en *F8*, *CTLA4* y en HLA. Asimismo, otras variantes genéticas se han relacionado con la presencia de inhibidores contra el FVIII exógeno administrado en la terapia de reemplazo en hemofilia A (HA). El objetivo de este estudio es evaluar si alguna de las asociaciones previamente descritas, relacionadas con el desarrollo de inhibidores contra el FVIII tanto endógeno como exógeno, también se observa en una amplia cohorte de pacientes con AHA.

Métodos

El exoma completo de 47 pacientes españoles diagnosticados de AHA fue analizado mediante el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y secuenciación masiva (NGS) en el sistema NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático fue realizado con las aplicaciones *BWA Enrichment* y *VariantStudio* (Illumina). Se analizaron cuatro variantes exónicas ubicadas en *CTLA4*, *FC-*

GR2A, *LCT* y *UBXN4*, previamente asociadas a AHA o al desarrollo de inhibidor en HA (Tabla I). Las frecuencias de éstas en los pacientes fueron comparadas con las de la población española (IBS) y europea (EUR) (PMID: 26432245) mediante la prueba exacta de Fisher. Las frecuencias de las variantes significativas fueron comparadas entre pacientes con y sin fenotipos autoinmunes desencadenantes. Por último, fueron realizados estudios de locus de rasgos cuantitativos (QTL) con la titulación de inhibidor, mediante modelos de regresión lineal. El umbral para la significación estadística se fijó en $p = 0,05$.

Resultados

Las frecuencias alélicas de las variantes rs3754689 en *LCT* y rs1050115 en *UBXN4* difieren entre los pacientes con AHA y las cohortes poblacionales. Además, la distribución de las frecuencias genotípicas también muestra diferencias en la población europea (Tabla II). La frecuencia del alelo alternativo de rs1050115 es menor en los pacientes con AHA con un fenotipo autoinmune como causa de la enfermedad ($n = 23$) en relación al resto de pacientes ($n = 21$) (Tabla III). Cabe destacar que ambas variantes se encuentran en desequilibrio de ligamiento en AHA ($r^2 = 0,875$) y en IBS ($r^2 = 0,918$) y que la variante rs3754689 está reportada como QTL de expresión (eQTL) en *UBXN4* (base de datos de expresión GTEx). Los análisis de regresión considerando los niveles de inhibidor en la cohorte de AHA no han resultado significativos.

Tabla I. Variantes genéticas exónicas descritas previamente en asociación con el desarrollo de inhibidores en AHA o HA

Variante genética	Gen	Posición cromosómica*	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Referencia
rs231775	<i>CTLA4</i>	chr2:204732714	c.49A > G	p.Thr17Ala	Pavlova y cols.
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	chr1:161479745	c.500A > G	p.His167Arg	Eckhardt y cols.
rs3754689	<i>LCT</i>	chr2:136590746	c.655G > A	p.Val219Ile	Gorski y cols.
rs1050115	<i>UBXN4</i>	chr2:136511817	c.303A > G	p.Glu101 =	Cairo y cols.

*Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu/>).

Tabla II. Resultados de los análisis de asociación de las variantes genéticas estudiadas							
Variante genética	Frecuencia en AHA (n)	Frecuencia en IBS (n)	Odds ratio (CI)	p	Frecuencia en EUR (n)	Odds ratio (CI)	p
<i>rs231775</i>							
A	59	153	0,673 (0,391-1,165)	0,142	645	0,944 (0,598-1,508)	0,823
G	35	61			361		
AA	18	54			201		
AG	23	45	-	0,281	243	-	0,953
GG	6	8			59		
<i>rs1801274</i>							
A	40	101	0,829 (0,492-1,39)	0,459	492	0,774 (0,491-1,211)	0,281
G	54	113			514		
AA	7	23			129		
AG	26	55	-	0,654	234	-	0,245
GG	14	29			140		
<i>rs3754689</i>							
G	63	168	0,558 (0,314-0,995)	$4,48 \times 10^{-02*}$	783	0,579 (0,361-0,946)	$2,11 \times 10^{-02*}$
A	31	46			223		
GG	19	65			310		
GA	25	38	-	$5,28 \times 10^{-02}$	163	-	$1,20 \times 10^{-02*}$
AA	3	4			30		
<i>rs1050115</i>							
A	60	169	0,534 (0,298-0,961)	$2,87 \times 10^{-02*}$	791	0,544 (0,336-0,897)	$1,19 \times 10^{-02*}$
G	30	45			215		
AA	19	67			314		
AG	22	35	-	$5,23 \times 10^{-02}$	163	-	$2,21 \times 10^{-02*}$
GG	4	5			26		
n: número de alelos o genotipos en la población; IBS: población ibérica en España del Proyecto 1000 Genomas; CI: intervalo de confianza; p: valor de p; EUR: población europea del Proyecto 1000 Genomas. *Asociaciones significativas ($p < 0,05$).							

Tabla III. Resultados de los análisis de asociación de las variantes genéticas entre pacientes de AHA según el fenotipo desencadenante				
Variante genética	Frecuencia en AHA con fenotipo autoinmune (n)	Frecuencia en AHA sin fenotipo autoinmune (n)	Odds ratio (CI)	p
<i>rs3754689</i>				
G	35	24	0,423 (0,151-1,142)	$7,18 \times 10^{-02}$
A	11	18		

Continúa en la página siguiente

Tabla III (Cont.). Resultados de los análisis de asociación de las variantes genéticas entre pacientes de AHA según el fenotipo desencadenante

Variante genética	Frecuencia en AHA con fenotipo autoinmune (n)	Frecuencia en AHA sin fenotipo autoinmune (n)	Odds ratio (CI)	p
GG	12	6		
GA	11	12	-	$7,18 \times 10^{-02}$
AA	0	3		
<i>rs1050115</i>				
A	36	24	0,375 (0,13-1,028)	$4,10 \times 10^{-02*}$
G	10	18		
AA	13	7		
AG	10	10	-	$5,31 \times 10^{-02}$
GG	0	4		

n: número de alelos o genotipos en la población; CI: intervalo de confianza; p: valor de p. *Asociaciones significativas ($p < 0,05$).

Conclusiones

1. El análisis genético de pacientes con AHA ha permitido identificar dos variantes genéticas en *LCT* y *UBXN4* relacionadas con la predisposición a padecer esta enfermedad.
2. Estas variantes potencialmente protectoras se han relacionado anteriormente con el desarrollo de inhibidor en HA, por lo que ambas enfermedades podrían compartir ciertos mecanismos etiológicos.
3. En concreto, *UBXN4* codifica para una proteína involucrada en la vía de degradación asociada al retículo en-

doplasmático, proceso que se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunes.

4. La inclusión prospectiva de pacientes permitirá ampliar estos estudios y profundizar en los resultados obtenidos, mejorando el conocimiento de la base genética de la AHA.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciada 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.

Trombosis: ¿qué hay de nuevo?

COORDINADORES: Dr. José Mateo Arranz. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Dra. Isabel S. Caparrós Miranda. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

La profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes oncohematológicos. La gran olvidada

González-Porras J.R.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. IBSAL. Salamanca

El tromboembolismo venoso constituye una complicación grave en los cánceres hematológicos (1), por lo que encontrar estrategias adecuadas de prevención se antoja una necesidad urgente. La tarea no es sencilla debido a las frecuentes situaciones de trombocitopenia grave motivadas por los regímenes de tratamiento que experimentan estos pacientes. Además, no existe un número suficiente de estudios prospectivos con cohortes lo bastante grandes como para establecer pautas de trombopprofilaxis basadas en la evidencia en oncohematología.

Discutir y proponer una serie de recomendaciones específicas en el ámbito de la trombopprofilaxis primaria y en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en las distintas neoplasias hematológicas es una prioridad.

Nos proponemos en esta sesión:

1. Describir la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos con neoplasias hematológicas.
2. Identificar factores clínicos y biológicos relacionados con la enfermedad oncohematológica asociados con el TEV.
3. Indicar la estrategia profiláctica para TEV en oncohematología.

Un panel de seis expertos, tres expertos procedentes de la SETH y tres expertos procedentes de la SEHH, identificaron cinco áreas de acción relacionadas con el TEV: 1) leucemias, 2) linfomas, 3) mieloma múltiple, 4) neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia-negativas (NMPc Ph neg), y 5) receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura electrónica desde enero de 1990 hasta diciembre de 2020, utilizando la base de datos PubMed. Solo se incluyeron estudios en humanos publicados en inglés (2-20). Los términos de búsqueda empleando descriptores en ciencias de la salud (MeSH) fueron: “leucemia linfoblástica aguda (LLA)” y trombosis, “leucemia mieloblástica aguda (AML) y trombosis”, “leucemia linfocítica crónica (LLC) y trombosis”, “leucemia mieloide crónica (LMC) y trombosis”, “linfoma no Hodgkin (NHL) o linfoma de Hodgkin (HL) y trombosis”, “mieloma múltiple (MM) y trombosis”, “trombocitemia esencial (ET) y trombosis”, “policitemia vera (PV) y trombosis”,

“mielofibrosis y trombosis”, “trasplante” y “trombosis de células madre hematopoyéticas”. Se revisó la literatura disponible para cada área y se prestó especial atención a la incidencia de TEV, a los factores de riesgo trombóticos y a las estrategias de prevención de TEV.








Finalmente, se propusieron, se discutieron y se aprobaron por todo el panel sugerencias para la prevención del TEV en el ámbito de la hospitalización y de la atención (Tabla I, ver página siguiente).

Conclusiones

Los pacientes con neoplasias hematológicas corren más riesgo de experimentar trombosis que la población general. Recientemente, ha podido observarse que, en los cánceres hematológicos, este riesgo es tan alto o incluso superior al observado en pacientes con tumores sólidos. Existen factores clínico-biológicos definidos que nos alertan del mayor riesgo de TEV en determinados pacientes con neoplasias hematológicas. Además, fármacos muy eficaces en el control del cáncer hematológico aumentan el riesgo basal de TEV.

La trombosis venosa constituye una complicación grave en los cánceres hematológicos, por lo que encontrar estrategias adecuadas de prevención se antoja como una necesidad urgente. Debido a la falta de datos sólidos para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto a la profilaxis y el tratamiento de TEV en pacientes con neoplasias hematológicas, la decisión debe individualizarse evaluando el balance riesgo de trombosis frente a riesgo de hemorragia. No obstante, es posible dar recomendaciones generales en el ámbito del paciente oncohematológico hospitalizado basadas en experiencias personales y recomendaciones de expertos. En el escenario ambulatorio, la decisión es más compleja y difícil. Hay normas con cierto grado de claridad en el paciente con MM que recibe inmunomoduladores (IMiD) y en los pacientes con PV o TE. Poco a poco, los anticoagulantes orales directos van ganando confianza, en especial en el contexto ambulatorio, pero la HBPM es la primera opción aún. Se requieren más estudios en esta población de pacientes para obtener unas recomendaciones más sólidas.

Tabla I. Tromboprofilaxis farmacológica en neoplasias hematológicas

		Hospitalizado					Ambulatorio			
	Patología médica	Patología quirúrgica	Quimioterapia	TCPH	MM	PV	TE	TE	TE	Linfoma
Antecedente	Los pacientes oncohematológicos están escasamente representados en el estudio de validación de la escala de Padua	Falta de información específica, pero la extrapolación de los resultados al cáncer sólido parece razonable	Falta de ensayos aleatorizados. Reducción de los eventos trombóticos entre los pacientes con LLA que recibieron terapia anticoagulante	Los eventos hemorrágicos son más frecuentes que los eventos trombóticos	Mayor eficacia de antitrombótica de HBPM que AAS en pacientes con MM tratados con un régimen que contiene IMiD	Se ha demostrado que AAS 100 mg/día es eficaz	Se ha demostrado que AAS 100 mg/día adaptada al riesgo trombótico es eficaz	Se ha demostrado que AAS 100 mg/día adaptada al riesgo trombótico es eficaz	Se ha demostrado que AAS 100 mg/día adaptada al riesgo trombótico es eficaz	Falta de ensayos aleatorizados. La escala ThroLy identifica una población en riesgo de TEV (puntuación ≥ 4)
Acción	Patología médica aguda o inmovilización ¹	Cirugía mayor ²								
			Inmovilización. Todos los pacientes que reciben L-ASA durante la fase de inducción-consolidación		HBPM en los primeros 4-6 meses de tratamiento. Después, estratificar el riesgo de TEV <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 FR (heparina) • 0 FR (AAS) 		Todos los pacientes, salvo TE de muy bajo riesgo sin FRCV			

¹Contraindicación absoluta de tromboprofilaxis farmacológica: hemorragia reciente en el sistema nervioso central, hemorragia mayor activa, trombocitopenia $< 20 \times 10^9/L$.

²Contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica: hemorragia crónica clínicamente significativa que dura más de 48 h, periodo posoperatorio inicial de neurocirugía, presencia de lesiones espinales o intracraneales con alto riesgo de hemorragia (ejemplo: metástasis de melanoma o cáncer de riñón), alto riesgo de caídas, trombocitopenia $20-50 \times 10^9/L$, disfunción plaquetaria severa, coagulopatía subyacente, punción lumbar o raquiánestesia (para realizar esto, esperar ≥ 12 h después de la última dosis profiláctica de HBPM).

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; MM: mieloma múltiple; ASA: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; LLA: leucemia aguda linfoblástica; L-ASA: L-asparaginasa; TEV: tromboembolismo venoso; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; FR: Factor de riesgo.

Bibliografía

- Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):441-50.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*;108(7):2216-22.
- De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3(9):1985-92.
- Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911-7.
- De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395-402.
- Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné J-M. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(5):625-32.
- Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115(26):5322-8.
- McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(1):101-11.
- Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 2016;9:18.
- Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Khorana A, et al. Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation—a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2016;95(9):1457-64.
- Labrador J, López-Anglada L, Pérez-López E, Lozano FS, López-Corral L, Sánchez-Guijo FM, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica* 2013;98(3):437-43.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38(5):496-520.
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-81.
- Al-Ani F, Bermejo JMB, Mateos M-V, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide-A systematic review. *Thromb Res* 2016;141:84-90.
- Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;55(4):182-4.
- Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines—A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SE-TH) Expert Consensus. *TH Open Companion J Thromb Haemost* 2018;2(4):e373-86.
- Lecumberri R, Ruiz-Artacho P, Trujillo-Santos J, Brenner B, Barillari G, Ruiz-Ruiz J, et al. Management and outcomes of cancer patients with venous thromboembolism presenting with thrombocytopenia. *Thromb Res* 2020;195:139-45.
- Kreher S, Ochseneither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHÖ) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 2014;93(12):1953-63.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(7):1128-36.
- Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv* 2019;3(22):3770-9.

A medida que avanza el conocimiento, se descubren nuevos mecanismos en los que participa el mecanismo aberrante de la inmunotrombosis. Los campos más estudiados son la trombosis arterial, la trombosis venosa y las infecciones. A continuación, se describirán brevemente los conocimientos adquiridos en cada uno de ellos.

Trombosis arterial

Se han observado fenómenos de retrombosis tras un tratamiento de reperfusión en un accidente vascular cerebral (AVC) debido a la persistencia de fenómenos inflamatorios y a las especies reactivas de oxígeno (ROS) (8). Mediante un modelo experimental en ratones en el que se deplecionaron linfocitos con fingolimod, se observó una reducción del tamaño del infarto y de los fenómenos tromboinflamatorios (9). Esto condujo a un ensayo piloto en el que a la terapia trombolítica estándar con alteplasa se le añadió fingolimod, y se observó una reducción del tamaño de la lesión, del número de hemorragias y de las secuelas neurológicas (10).

En los últimos años también se ha estudiado el papel de las glicoproteínas (GP) plaquetarias, concretamente la VI y la Ib. Se ha observado que su depleción usando anticuerpos específicos contribuía a la disminución del tamaño de la lesión (11,12). Eso podría explicarse, por un lado, por la disminución de la activación plaquetaria a través de la GPVI, ya que no se uniría al colágeno endotelial y, por lo tanto, no se produciría el fenómeno de activación de los neutrófilos mediada por plaquetas; y, por otro, a la disminución de la capacidad del factor de Von Willebrand (FvW) de activar la plaqueta a través de la GPIb. Este fenómeno no es exclusivo de los AVC, sino que estas glicoproteínas también se han visto implicadas en la enfermedad coronaria aguda (ECA) (13,14).

Las condiciones de alto flujo que se observan en las arterias coronarias estrechas aumentan la concentración de multímeros ultragrandes de FvW, que son biológicamente activos y están preparados para la activación plaquetaria (15). Por lo tanto, la interacción GPIb-FvW en pacientes con ECA, al igual que en los pacientes con AVC, forma parte del mecanismo que contribuye a la formación de trombosis, lo que proporciona una novedosa diana terapéutica para este grupo de pacientes.

Trombosis venosa (TV)

Existe una relación entre inflamación y trombosis venosa en diferentes escenarios (sepsis, coagulación intravascular diseminada o TV) en la que el proceso inflamatorio y las alteraciones en la coagulación claramente están relacionados. El sistema del complemento actúa de nexo entre la inflamación y la trombosis a través de interacciones específicas entre proteínas del complemento y las plaquetas, no solo induciendo activación y agregación plaquetaria, sino potenciando la secreción de trombina de la plaqueta (16).

Además del sistema del complemento, en los últimos años, mediante modelos animales, se ha progresado en el conocimiento del papel de las plaquetas en el inicio y en la propagación del trombo venoso. En las TV la presencia de las plaquetas es indispensable para la formación del trombo mediada por leucocitos, principalmente por los neutrófilos y la formación de NET (3).

El análisis histológico de trombos recientes muestra un predominio de islas ricas en plaquetas y FvW rodeadas de NET. Sin embargo, esta estructura no se conserva en trombos de larga evolución, lo que indica que no son esenciales para mantener la estructura a largo plazo (3).

Infecciones: sepsis y COVID-19

La activación de la cascada de la coagulación es un paso crucial en los eventos relacionados con la sepsis, ya que evita, a través del depósito de fibrina, la diseminación de microorganismos. Sin embargo, la activación de la coagulación y la posterior formación de microtrombos pueden conducir a una coagulación intravascular diseminada (CID), lo que resulta en una disfunción multiorgánica. La trombocitopenia se asocia con la gravedad y la mortalidad de la sepsis. Clark y cols. (17) sugirieron que las plaquetas funcionan como barómetro sanguíneo y se activan solo durante infecciones graves para estimular a los neutrófilos a liberar NET. Los autores demostraron que, durante la sepsis grave, las plaquetas activan los neutrófilos que conducen a la formación de NET. Este mecanismo aumenta la capacidad del sistema inmunológico innato para atrapar y matar las bacterias circulantes, pero genera graves daños colaterales. Además, la trombocitopenia durante la sepsis podría ser una consecuencia de la adherencia de las plaquetas activadas a los neutrófilos durante la formación de NET.

Los neutrófilos derivados de pacientes sépticos liberan FT. El FT asociado a NET podría estar implicado en la coagulopatía observada en pacientes sépticos (18) recently implicated in thrombosis via platelet entrapment and aggregation. Methodology/Principal Findings: In this study, we demonstrate for the first time the localization of thrombogenic tissue factor (TF. Las NET representan una fuente importante de histonas durante la sepsis. Las histonas tienen acciones antimicrobianas y propiedades citotóxicas, y se ha demostrado que contribuyen a la muerte en ratones sépticos. Además, las histonas extracelulares, y principalmente la H4, son citotóxicas para las células endoteliales y epiteliales, lo que promueve la endotelitis, que perpetuaría el estado inflamatorio y protrombótico (19).

Aparte de la sepsis, la coagulopatía asociada a la infección por COVID-19 ejemplifica las potenciales interacciones entre el sistema inmune y el hemostático. El virus penetra a través del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) a monocitos, macrófagos, células T y células dendríticas, lo que provoca una activación descontrolada del sistema inmune innato. También es capaz de dañar directamente el endotelio, lo que favorece la activación plaquetaria y leucocitaria, tal como se ha comentado previamente: aumento de la liberación de FT por parte de los monocitos, netosis y activación del complemento. Todo ello conduce a un estado de hipercoagulabilidad que se traduce en la presencia de trombosis arterial y venosa (2).

Futuras dianas terapéuticas

Desde que Engelman y Massberg en el 2013 (1) conceptualizaron el término de inmunotrombosis, se han descrito numerosas interacciones receptor ligando y vías metabólicas, sobre todo entre plaquetas y el sistema inmune innato. Sin embargo, se conoce poco del impacto de las plaquetas sobre la función linfocitaria.

El hallazgo en modelos animales de glicoproteínas de la membrana plaquetaria, como la GPVI y la GPIb, cuya expresión en el sitio de isquemia se relaciona con una mayor inflamación y daño celular, abre la puerta a nuevos paradigmas de tratamiento dirigidos a su inhibición selectiva. Al plantear tratamientos dirigidos, se intenta aumentar la eficacia en el lugar de la lesión, disminuyendo el número de efectos adversos en el paciente.

Las NET, un mecanismo pensado para la protección frente a patógenos, se relaciona con eventos trombóticos cuando se activa de forma descontrolada. Aumentar la capacidad de distinción de las situaciones en las que se encuentra desregulado el mecanismo y poder ofrecer tratamientos dirigidos al control de su formación probablemente repercutiría en el pronóstico de entidades como la sepsis o la trombosis asociada al cáncer.

Y, finalmente, en la infección por COVID-19, conocer parte del mecanismo de infección y patogenia ha sido útil para el desarrollo de fármacos dirigidos contra determinadas interleucinas inflamatorias y que han sido fundamentales para el control de la infección.

Consideraciones finales

- El concepto de inmunotrombosis describe la participación activa del sistema de inmunidad innato en la formación de un trombo a través de diferentes interacciones celulares y moleculares activadas por la presencia de patógenos o células dañadas.
- La desregulación de este sistema activa un círculo vicioso entre la activación descontrolada del sistema inmune y el desarrollo de trombosis.
- Esta desregulación explica parte del mecanismo patogénico de trombosis arteriales, como AVC y SCA, trombosis venosas y la presencia de trombosis en cuadros infecciosos.
- La identificación y la caracterización de las interacciones celulares y moleculares implicadas en este mecanismo proporcionan nuevas dianas terapéuticas.

Bibliografía

1. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(13):34-45.
2. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1-14.
3. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets* 2021;32:314-24.
4. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176(2):231-41.
5. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Esterl L, Spronk HM, et al. Platelet Polyphosphates Are Proinflammatory and Procoagulant Mediators In Vivo. *Cell* 2009;139(6):1143-56.
6. Fujii T, Sakata A, Nishimura S, Eto K, Nagata S. TMEM16F is required for phosphatidylserine exposure and microparticle release in activated mouse platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(41):12800-5.
7. Pircher J, Czermak T, Ehrlich A, Eberle C, Gaitzsch E, Margraf A, et al. Cathelicidins prime platelets to mediate arterial thrombosis and tissue inflammation. *Nat Commun* 2018;9(1):1-15.
8. Mizuma A, You JS, Yenari MA. Targeting Reperfusion Injury in the Age of Mechanical Thrombectomy. *Stroke* 2018;49(7):1796-802.
9. Kraft P, Göb E, Schuhmann MK, Göbel K, Deppermann C, Thielmann I, et al. FTY720 ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thrombo-inflammation but not by direct neuroprotection. *Stroke* 2013;44(11):3202-10.
10. Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G, et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod with Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation* 2015;132(12):1104-12.
11. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: Impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation* 2007;115(17):2323-30.
12. Verhene S, Denorme F, Libbrecht S, Vandembulcke A, Pareyn I, Deckmyn H, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice. *Blood* 2015;126(14):1715-22.
13. Hoshiba Y, Hatakeyama K, Tanabe T, Asada Y, Goto S. Co-localization of von Willebrand factor with platelet thrombi, tissue factor and platelets with fibrin, and consistent presence of inflammatory cells in coronary thrombi obtained by an aspiration device from patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2006;4(1):114-20.
14. Pachel C, Mathes D, Arias-Loza AP, Heitzmann W, Nordbeck P, Deppermann C, et al. Inhibition of Platelet GPVI Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(4):629-35.
15. Frossard M, Fuchs I, Leitner JM, Hsieh K, Vlcek M, Losert H, et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110(11):1392-7.
16. Vázquez-Garza E, Jerjes-Sánchez C, Navarrete A, Joya-Harrison J, Rodríguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:377-85.
17. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007;13(4):463-9.
18. Kambas K, Mitroulis I, Apostolidou E, Girod A, Chrysanthopoulou A, Pneumatikos I, et al. Autophagy Mediates the Delivery of Thrombogenic Tissue Factor to Neutrophil Extracellular Traps in Human Sepsis. *PLoS One* 2012;7(9):1-14.
19. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: A predominant role of histones. *PLoS One* 2012;7(2):1-14.

Tratamiento antitrombótico como prevención de las complicaciones no trombóticas relacionadas con la gestación. Evidencias e incertidumbres

Tàssies Penella D., Nomdedeu Fàbrega M., Torrente Marchante M.A., Arellano Rodrigo E., Reverter Calatayud J.C.
Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

La gestación induce de manera fisiológica un estado de hipercoagulabilidad e inflamación, con aumento de los factores procoagulantes y disminución de los anticoagulantes naturales. Las modificaciones en este delicado equilibrio, además de incrementar el riesgo de trombosis venosa, pueden tener un papel relevante en la aparición de otras complicaciones del embarazo (1).

Existen evidencias de que el éxito de una gestación depende del desarrollo y del mantenimiento de una adecuada circulación uteroplacentaria. La trombosis de los vasos placentarios con hipoperfusión e insuficiencia placentaria se ha propuesto como causa tanto de abortos de repetición como de complicaciones obstétricas mediadas por la placenta. La desregulación de algunos mecanismos relacionados con la inflamación y la inmunotrombosis también podría influir negativamente en la correcta evolución del embarazo (2).

Todo ello ha alentado el empleo de tratamientos antitrombóticos en la prevención de complicaciones del embarazo, como los abortos de repetición, la preeclampsia, el retraso de crecimiento intrauterino o el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

La heparina, especialmente las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y el ácido acetilsalicílico (AAS) son los fármacos más utilizados. Ambos tienen acciones sobre la hemostasia, pero también otros efectos pleiotrópicos. El AAS, además de su efecto antiagregante plaquetario, posee propiedades antiinflamatorias, proangiogénicas, vasodilatadoras y promotoras de la implantación embrionaria (3). Por su parte, la heparina posee acciones antitrombóticas y antiinflamatorias, favorece la implantación embrionaria mediante su interacción con distintas moléculas de adhesión, con factores de crecimiento, con citoquinas y con metaloproteinasas, lo que mejora la receptividad endometrial, promueve la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales, inhibe la activación del complemento y mejora el daño endotelial (4).

A continuación, se revisa la evidencia disponible sobre el empleo de estos fármacos en los abortos de repetición y en las complicaciones gestacionales de origen placentario.

Abortos de repetición

Los abortos de repetición (AR) afectan alrededor del 1-5 % de las parejas. De causa multifactorial, las alteraciones genéticas parentales, las malformaciones uterinas, las alteraciones endocrinas, de la hemostasia y las autoinmunes son factores reconocidos. Aun así, aproximadamente el 50 % de los AR se consideran idiopáticos.

La teoría de la trombosis y del infarto placentario como causa del AR fue el argumento original para el empleo de las HBPM (5). A principios de la pasada década se publicaron los resultados de tres ensayos clínicos: los estudios ALIFE (6), SPIN (7) y HAVENOX (8) sobre la eficacia de la HBPM (con o sin AAS) en la prevención de AR en mujeres con o sin trombofilia genética. Globalmente, en ninguno de los tres estudios pudo demostrarse beneficio de la heparina o del AAS en los AR. Estos resultados repercutieron en las recomendaciones de las guías e influenciaron la práctica clínica.

Sin embargo, debido en parte a la escasez y a la calidad de los estudios publicados, persisten dudas sobre el potencial efecto de la heparina en grupos específicos de pacientes, como las portadoras de trombofilia genética (1).

En un reciente metaanálisis (9), que incluye más de 30000 mujeres de 89 estudios, se concluye que existe un mayor riesgo de abortos de repetición en las portadoras del factor V Leiden (OR 2,44; IC 95 %, 1,96-3,03), mutación de la protrombina (OR 2,08; IC 95 %, 1,61-2,68) o deficiencia de proteína S (OR 3,45; IC 95 %, 1,15-10,35), mientras que en otros estudios no ha podido demostrarse dicha asociación (10). El beneficio de la profilaxis con heparina en este contexto es discutido. Un metaanálisis publicado en 2016 recoge los resultados de ocho estudios que analizan el efecto de la HBPM en mujeres con trombofilia genética y con antecedentes de un aborto de más de diez semanas o al menos dos abortos de menos de diez semanas. No se hallaron diferencias en la tasa de recién nacidos vivos entre las mujeres que recibieron heparina (con o sin AAS) y las que no la recibieron (RR 0,81; IC 95 %, 0,55-1,19) (11).

El hecho de que se haya observado trombosis y cambios proinflamatorios en la placenta de pacientes con AR de causa inexplicada, independientemente de la presencia de trombofilia, ha promovido el empleo de HBPM como un tratamiento potencialmente capaz de aumentar las tasas de recién nacidos vivos en este grupo de mujeres. Diversos estudios han investigado este aspecto, con resultados no concluyentes. En un metaanálisis (12) que incluyó mujeres con o sin trombofilia hereditaria y con al menos dos abortos de causa inexplicada, no se halló beneficio del tratamiento con HBPM. Por el contrario, en publicaciones más recientes se ha encontrado un efecto positivo de la HBPM. En el estudio de Li *et al.* (13) se combinan los resultados de ocho ensayos clínicos que incluyen 994 mujeres con antecedentes de al menos dos abortos consecutivos de causa inexplicada. Aproximadamente la mitad recibieron HBPM y AAS y la otra mitad, solo AAS, y el número de recién nacidos vivos fue significativamente superior en el grupo que recibió HBPM y AAS (OR 2,09; IC 95 %, 1,29-3,40, $p = 0,003$).

Debido a las dificultades inherentes a la realización de ensayos clínicos en pacientes con AR y a su heterogeneidad respecto a las características de la población y de las intervenciones terapéuticas, se han iniciado registros prospectivos y multicéntricos, como el OTTILIA (Observational sTudy on antiThrombotic prevention in thrombophilIA and pregnancy loss) (14), que ha recogido hasta diciembre de 2019 datos de 285 mujeres y cuyos resultados preliminares muestran una asociación entre la profilaxis con HBPM (con o sin AAS) y la obtención de un recién nacido vivo, con independencia de la presencia o no de trombofilia, aunque con un beneficio más marcado en las pacientes con trombofilia.

Comparado con las trombofilias genéticas, el síndrome antifosfolípido (SAF), la trombofilia adquirida más frecuente, se asocia de manera consistente con morbilidad obstétrica; sin embargo, la recomendación de las guías de usar AAS y HBPM como prevención de AR en el SAF obstétrico no está basada en estudios de alta calidad (15). En un reciente metaanálisis (16) que combina los resultados de 22 estudios con más de 1500 pacientes con SAF y AR, se halló que el tratamiento con heparina y AAS mejoraba significativamente la tasa de recién nacidos vivos comparado con tratamiento solo con AAS (RR 1,24; IC 95 %, 1,10-1,40).

En una reciente revisión de la colaboración Cochrane (17), que evalúa el papel de la heparina (HBPM o heparina no fraccionada) y del AAS en mujeres con anticuerpos antifosfolípido persistentes y dos o más abortos, se halló un aumento de la tasa de recién nacidos vivos en el grupo que recibió heparina y AAS comparado con el grupo que solo recibió AAS (RR 1,27; IC 95 %, 1,09-1,49, cinco estudios, 1295 mujeres), aunque debido a la heterogeneidad de los estudios la calidad de la evidencia se consideró como baja.

Algunas pacientes con morbilidad obstétrica no cumplen la totalidad de los criterios clínicos o de laboratorio clasificatorios de SAF obstétrico, por lo que se ha creado el término *non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome*, o SAF obstétrico incompleto (18). Aunque algunos estudios sugieren que estas pacientes podrían beneficiarse del tratamiento estándar de SAF obstétrico, no existen ensayos clínicos que permitan realizar recomendaciones formales en cuanto a la profilaxis con antitrombóticos, por lo que se aconseja tomar las decisiones terapéuticas en función de una evaluación cuidadosa del riesgo y del beneficio.

Complicaciones gestacionales de origen placentario

Las complicaciones gestacionales de origen placentario son un grupo heterogéneo de alteraciones que incluyen la preeclampsia (PE), el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y las pérdidas fetales tardías. Su fisiopatología parece tener un origen común relacionado con anomalías en el desarrollo y en la función de la placenta y son causas importantes de morbimortalidad materna y perinatal.

El empleo del AAS en la preeclampsia se remonta a mediados de los años setenta del siglo pasado. Desde entonces se han publicado un gran número de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis sobre la efectividad del AAS en la prevención de la PE,

con resultados no siempre concordantes. En gran parte esto se debe probablemente a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las dosis de AAS utilizadas, a la edad gestacional en la que se inicia el tratamiento o a la definición de pacientes de alto riesgo candidatas al tratamiento. No obstante, en la actualidad el AAS es el único tratamiento preventivo para la PE del que existe una evidencia consistente.

En el ensayo clínico doble ciego controlado por placebo ASPRE (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention), se aleatorizaron gestantes de alto riesgo de PE a recibir 150 mg diarios de AAS o placebo desde la semana 11-14 de gestación hasta la semana 36. El tratamiento con AAS redujo el riesgo de PE antes de la semana 37 en un 62 % (OR 0,38; IC 95 %, 0,20-0,74) (19). En un metaanálisis de la colaboración Cochrane que combinó datos de más de 40 000 mujeres incluidas en 77 estudios, entre ellos el ASPRE, y que realizó análisis de datos individuales de las pacientes incluidas en los ensayos más importantes, se concluye que el AAS reduce el riesgo de PE en un 18 % (RR 0,82; IC 95 %, 0,77-0,88) (20). Más recientemente los resultados del ensayo clínico ASPIRIN en 11 976 mujeres nulíparas muestran que el AAS a dosis baja iniciado en el primer trimestre reduce de manera significativa la incidencia de PE pretérmino con parto prematuro antes de la semana 34 (RR 0,38; IC 95 %, 0,17-0,85), la de recién nacido pretérmino antes de la semana 37 (RR 0,89; IC 95 %, 0,81-0,98) y la de mortalidad perinatal (RR 0,86; IC 95 %, 0,73-1,00) (21).

En los últimos años diversos ensayos clínicos han tratado de evidenciar el posible beneficio de la profilaxis con HBPM (sola o añadida al AAS) en la prevención de complicaciones placentarias en mujeres de alto riesgo, con resultados controvertidos.

En un metaanálisis con análisis individual de los datos de los pacientes, de ocho estudios y 963 mujeres no se halló una disminución del riesgo de PE con el tratamiento con heparina (22).

En otro metaanálisis publicado el mismo año (23) de cinco estudios y 403 pacientes se encontró un efecto positivo de la HBPM en la prevención de la PE (RR 0,37; IC 95 %, 0,22-0,61) comparado con no hacer tratamiento. Por el contrario, en el ensayo clínico EPPI (Enoxaparin for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction), abierto, controlado, de cinco centros en tres países, en el que se incluyeron 159 pacientes, la adición de HBPM profiláctica al tratamiento estándar no disminuyó la tasa de PE (24). Los datos del estudio EPPI junto a los de seis estudios más se recogen en un metaanálisis reciente que incluye un total de 1035 pacientes y compara la profilaxis con HBPM y AAS frente a AAS (cinco estudios, 823 casos) o HBPM frente a ningún tratamiento antitrombótico (dos estudios, 212 casos) y en el que se reporta una reducción del 48 % del riesgo de PE ($p = 0,004$) con el tratamiento con HBPM (25). Los resultados de un metaanálisis publicado este año (quince estudios y 2795 pacientes) muestran que la HBPM se asocia a una reducción significativa del riesgo de PE, especialmente cuando el tratamiento se inicia antes de la semana 16 de gestación (13 estudios, 2474 participantes: OR 0,55; IC 95 %, 0,39-0,76, $p = 0,0004$) (26).

El RCIU se refiere a una disminución de la velocidad de crecimiento que impide al feto alcanzar su total potencial de crecimiento y que tiene como causa principal la insuficiencia placentaria, con hipoxia fetal crónica. Se ha sugerido el uso de AAS

para prevenir la insuficiencia placentaria en mujeres con antecedentes de recién nacido pequeño para la edad gestacional (27); sin embargo, la evidencia actual es todavía insuficiente como para indicar el uso de AAS de manera rutinaria. El posible beneficio de la profilaxis con HBPM (sola o añadida al AAS) en la prevención del RCIU es controvertido.

En un metaanálisis (23) de cinco estudios y 403 pacientes se encontró un efecto positivo de la HBPM en la prevención del RCIU (RR 0,41; IC 95 %, 0,20-0,93) comparado con no hacer tratamiento. Por el contrario, en el estudio EPPI (24), la adición de HBPM profiláctica al tratamiento estándar no disminuyó la tasa de RCIU.

En un metaanálisis posterior que compara la profilaxis con HBPM y AAS frente a AAS o HBPM frente a ningún tratamiento antitrombótico, se reporta un menor número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional con el tratamiento con HBPM ($p = 0,007$) (25). En un metaanálisis en red (28) basado en treinta estudios y 4326 mujeres, se concluye que el tratamiento con HBPM sola o asociada a AAS es eficaz en la prevención del RCIU (OR 2,00; IC 95 %, 1,27-3,16, controles frente a HBPM y OR 2,67; IC 95 %, 1,21-5,89, controles frente a AAS y HBPM). En un reciente metaanálisis (26), el tratamiento con HBPM se asoció a una reducción del número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (OR 0,61; IC 95 %, 0,44-0,85, $p = 0,003$, 15 estudios, 2795 pacientes).

El beneficio de añadir HBPM al tratamiento estándar de las complicaciones placentarias en subgrupos determinados de pacientes, como aquellas portadoras de trombofilia genética o adquirida, no está demostrado. El estudio TIPPS de 292 pacientes con trombofilia genética (85 % de ellas con factor V Leiden o mutación de la protrombina G20210A) no halló efecto de la HBPM para el desenlace compuesto de complicaciones gestacionales (PE, recién nacido pequeño para la edad gestacional, aborto o tromboembolismo venoso) (29). La ausencia de relación entre el tratamiento con HBPM y el desarrollo de complicaciones placentarias en mujeres con trombofilia se ha confirmado en metaanálisis posteriores (26). En pacientes con SAF existe poca evidencia sobre el beneficio de añadir HBPM a la profilaxis estándar de las complicaciones placentarias. Dos metaanálisis publicados este año concluyen que la HBPM (con o sin AAS) disminuye significativamente la tasa de PE en pacientes con SAF (16,30), mientras que solo uno de los estudios encuentra una menor incidencia de RCIU (16).

En un metaanálisis en red (31) que compara el efecto de distintos tratamientos (AAS, AAS y HBPM, AAS y heparina no fraccionada, AAS y corticoides, o AAS, heparina e inmunoglobulinas, comparado con placebo o ningún tratamiento) en la aparición de RCIU en pacientes con SAF obstétrico, no se halla diferencias en el riesgo de RCIU entre las distintas terapias ni entre ninguna de ellas y no realizar tratamiento.

Consideraciones finales

El empleo de fármacos antitrombóticos en las complicaciones gestacionales "no trombóticas" (distintas a la trombosis venosa profunda) es plausible por diferentes motivos. Entre ellos, la demostración anatomopatológica de la existencia de trombosis e isquemia placentaria en muchas de estas complicaciones,

los cambios protrombóticos y proinflamatorios que se dan en el embarazo y los efectos pleiotrópicos de los tratamientos propuestos.

A pesar de la ingente bibliografía científica sobre este tema, siguen existiendo muchas incertidumbres y algunas evidencias. Las incertidumbres vienen dadas por la ausencia de estudios o la mediana calidad de los que hay, generalmente por la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados en gestantes. Por otro lado, la heterogeneidad de los diseños en cuanto al tipo de paciente, el tipo de intervención y los desenlaces evaluados dificulta la realización de estimaciones del efecto englobadas en un metaanálisis.

Es necesario aunar esfuerzos a nivel internacional que estimulen la realización de estudios de calidad en esta patología del embarazo, ya que es preciso ofrecer a las pacientes el mejor tratamiento con la mayor evidencia posible.

Bibliografía

1. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
2. Hahn S, Giaglis S, Hoesli I, Hasler P. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Front Immunol* 2012;3:362.
3. Dutta S, Kumar S, Hyett J, Salomon C. Molecular targets of aspirin and prevention of preeclampsia and their potential association with circulating extracellular vesicles during pregnancy. *Int J Mol Sci* 2019;20:4370.
4. Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, Leron E, Beharier O, Loverro G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost* 2015;113:1236-46.
5. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2008;14:623-45.
6. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
7. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
8. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KWM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011;105:295-301.
9. Liu X, Chen Y, Ye CH, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021;36:1213-29.
10. Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggl T, Strowitzki T, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* 2021;85:e13327.
11. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127:1650-5.
12. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004734.
13. Li J, Gao Y, Xu L, Li Z. Meta-analysis of heparin combined with aspirin versus aspirin alone for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Gynecol Obstet* 2020;151:23-32.

14. Grandone E, Tiscia GL, Mastroianno M, Larciprete G, Kovac M, Tamborini-Permunian E, et al. Findings from a multicentre, observational study on reproductive outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss: the OTTILIA registry. *Hum Reprod* 2021;36:2083-90.
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-e736S.
16. Yu X, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2021;21:57-65.
17. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012852.
18. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015;113:13-9.
19. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
20. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD004659.
21. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:285-93.
22. Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet* 2016;388:2629-41.
23. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, Rabinovich A, Pikovskiy O, Klaitman V, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:868-78.
24. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:296.e1-e14.
25. Wang X, Gao H. Prevention of preeclampsia in high-risk patients with low-molecular-weight heparin: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:2202-8.
26. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;S0002-9378(20)31288-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006
27. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450-9.
28. Bettiol A, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Emmi G, Urban ML et al. Pharmacological interventions for the prevention of fetal growth restriction: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:189-99.
29. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet* 2014;384:1673-83.
30. Guerby P, Fillion A, O’Connor S, Bujold E. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:101974.
31. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I, Emmi G, Di Scala G, Avagliano L, et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16(5):1357-67. DOI: 10.1007/s11739-020-02609-4

CS-07. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K y eventos adversos: resultados a 2 años en una cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular

García Tomás L¹, Rivera Caravaca JM², Martínez Montesino L¹, Gil Pérez P², Carrión Martínez A², Vicente V¹, Marín F², Roldán V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arixaca. Universidad de Murcia. Murcia. ²Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. CIBERCV. Murcia

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la población general, y está asociada a un incremento en el riesgo de ictus y mortalidad. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), continúan siendo los anticoagulantes orales más comúnmente empleados en nuestro contexto, pero su eficacia y seguridad depende del tiempo en rango terapéutico (TRT) dentro del INR 2,0-3,0. En este estudio hemos investigado la asociación entre calidad de la anticoagulación y los eventos adversos en pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK.

Métodos

Este es un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes con FA que iniciaban tratamiento con AVK por primera vez entre julio de 2016 y junio de 2018. La calidad de la anticoagulación se estimó mediante el cálculo del TRT con el método de Rosendaal al año de seguimiento. Se definió como apropiado un TRT $\geq 65\%$. Durante 2 años de seguimiento, se registraron los episodios de hemorragia mayor/hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCRC) según criterios 2005 y 2015 de la ISTH, respectivamente, ictus isquémico/ataque isquémico transitorio (AIT), y muerte por cualquier causa.

Resultados

Se incluyeron 1050 pacientes (edad media $75,7 \pm 9,9$ años, 51,4 % mujeres), con un CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED medianos de 4 (RIC 3-5) y 2 (RIC 2-3), respectivamente. El TRT mediano al año de seguimiento fue del 64,3 % (RIC 50,3-77,9) y 474 (51,6 %) pacientes tenían un TRT < 65 %. Durante un seguimiento mediano de 2 años, se registraron 67 (6,4 %) episodios de ictus/AIT, 206 (19,6 %) episodios de hemorragia mayor/HNMCRC y 173 (16,5 %) muertes. La incidencia de ictus isquémico/AIT (2,02 frente a 4,00 por 100 pacientes-año, $p = 0,015$) y muerte (5,04 frente a 9,35 por 100 pacientes-año, $p < 0,001$) fue significativamente superior en los pacientes con TRT < 65 % en comparación con los pacientes con TRT $\geq 65\%$, pero no la incidencia de hemorragia mayor/HNMCRC (8,52 frente a 9,98 por 100 pacientes-año, $p = 0,304$). Los análisis de regresión de Cox ajustados por CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED demostraron que el riesgo de ictus/AIT fue un 87 % superior (HR 1,87, IC 95 % 1,06-3,28, $p = 0,030$) y el riesgo de muerte fue un 72 % superior (HR 1,72, IC 95 % 1,20-2,47, $p = 0,003$) en los pacientes con TRT < 65 % (Fig. 1). El análisis de Kaplan-Meier también demostró que los pacientes con TRT < 65 % tuvieron menor supervivencia libre de eventos (log-rank $p = 0,008$ para ictus isquémico/AIT y log-rank $p < 0,001$ para muerte).

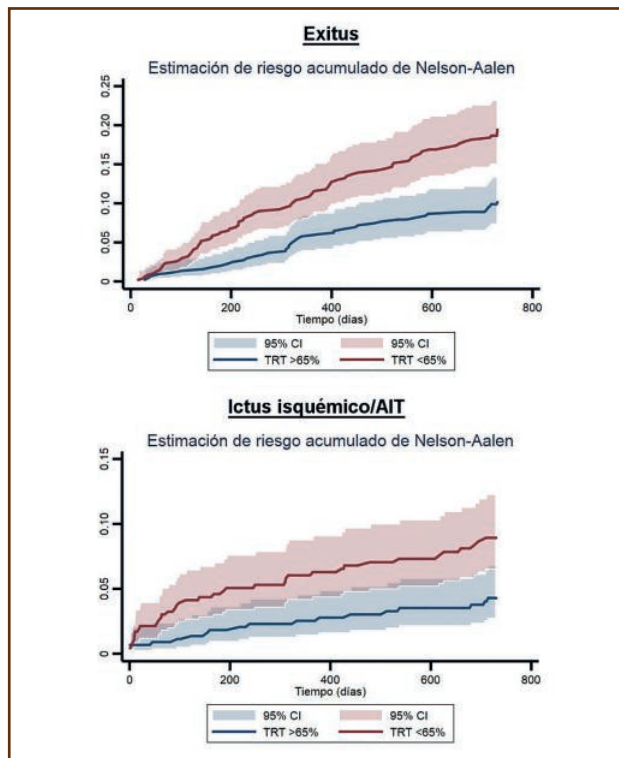


Figura 1. Estimación de riesgo acumulado de *exitus* e ictus isquémico/AIT en función del tiempo en rango terapéutico.

Conclusiones

1. En esta cohorte prospectiva “vida real” de pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK, un TRT < 65 % se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico/AIT y mortalidad.
2. Una calidad de la anticoagulación óptima en usuarios de AVK es crucial para garantizar mejores resultados clínicos y disminuir los eventos adversos.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III (PI17/01375 cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

Conflicto de intereses: ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (beca para estancias cortas de formación internacional 2020), y la Beca First Contact Initiative 2020 del Consejo de Ciencias Cardiovasculares Básicas de la Sociedad Europea de Cardiología.

Hematología y COVID-19

COORDINADORES: Dr. Rafael de la Cámara Llanza. Hospital Universitario La Princesa. Madrid
Dr. José Antonio Páramo Fernández. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha afectado a más de 180 millones de personas en el mundo y ha causado más de cuatro millones de muertes. Las características más relevantes de esta infección por coronavirus son la viremia, la inflamación, la hipercoagulabilidad y la disfunción orgánica.

La manifestación clínica más frecuente del estado de hipercoagulabilidad es el tromboembolismo venoso (TEV), seguido del ictus y del infarto de miocardio. En autopsias se ha observado, además, trombosis microvascular en más del 80 % de los casos que implican a la trombosis como causa importante del fallo multiorgánico.

Con el transcurso de los meses hemos ido ampliando nuestro conocimiento sobre la coagulopatía asociada a la COVID-19 y a sus manifestaciones trombóticas. Así, hoy se establece la inmunotrombosis o la tromboinflamación como un proceso patológico fundamental, la presencia de micro- y macrotrombosis como consecuencia del estado de hiperinflamación, el papel del dímero D como marcador pronóstico y la importancia de la tromboprofilaxis en todo paciente hospitalizado.

El Dr. Ramón Lecumberri (de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona) aborda los aspectos de la inmunotrombosis en la COVID-19 como resultado de la interacción de los sistemas de coagulación, del sistema inmune y de la disfunción endotelial, y discute el papel de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en este proceso. A nivel terapéutico, enfatiza la importancia de la profilaxis antitrombótica en todo paciente hospitalizado y el papel de las heparinas, fundamentalmente de bajo peso molecular (HBPM), cuyas propiedades pueden ir más allá de las meramente antitrombóticas. Finaliza su ponencia ofreciendo su punto de vista en relación a la controversia sobre la dosis óptima de heparina en estos pacientes.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha cambiado nuestra vida personal, social y profesional y ha infringido un importante sufrimiento, agravado en nuestros pacientes oncohematológicos y receptores de TPH por una mortalidad elevada. La mortalidad de la COVID-19 en receptores de TPH oscila entre el 18 y el 34 %, y en los pacientes oncohematológicos entre el 11 y el 47 %, y es particularmente elevada en los pacientes con LAM y SMD, en los que ronda el 45 %.

Este virus nos ha sorprendido en muchos aspectos. Desde los factores de riesgo para mortalidad (similar en alogénico y autólogo) hasta la terapia. El ejemplo más claro han sido los corticoides. Los corticoides no se recomendaban al inicio de la pandemia. Tenían una rotunda recomendación en contra por parte de la OMS (marzo 2020) basada en el aumento de la mortalidad asociado con su uso en la gripe y en la ausencia de beneficios en el tratamiento de pacientes con SARS. Actualmente, los corticoides son una de las pocas terapias que ha demostrado repetidamente aumentar la supervivencia, y su uso está recomendado en múltiples guías, incluida la de la OMS. El remdesivir, la gran esperanza al inicio de la pandemia, tras varios ensayos aleatorizados, dio unos pobres resultados que motivaron que la OMS no lo recomiende para el tratamiento de la COVID-19 en ningún caso. No obstante, hay en desarrollo otros antivirales, como el molnupiravir, que han demostrado tener una extraordinaria actividad frente al virus y una eficacia clínica en pacientes ambulatorios, actualmente en ensayos de fase III.

El Dr. José Luis Piñana, experto en infecciones por virus respiratorios en pacientes hematológicos, presenta una revisión de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos y receptores de TPH. Revisa su patogenia, las alteraciones hematológicas relacionadas con la infección, su evolución y su tratamiento.

A su vez, la pandemia por SARS-CoV-2 nos ha traído avances impensables hace unos pocos años; en concreto, en el campo de la prevención mediante el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales. Se han desarrollado vacunas y anticuerpos monoclonales frente al SARS-CoV-2 a una velocidad y a una escala desconocidas hasta ahora. Ya existen anticuerpos monoclonales que han demostrado eficacia en el tratamiento ambulatorio de la COVID-19 y en pacientes ingresados, así como en la profilaxis posexposición, y hay resultados preliminares de su uso preexposición con monoclonales de vida media muy prolongada (más de seis meses con una única dosis).

La experiencia con vacunas de SARS-CoV-2 en nuestros pacientes es limitada, pero ya disponemos de resultados que perfilan cuál es la respuesta en distintos grupos de pacientes. La vacunación se ha asociado a llamativas complicaciones hematológicas; la más destacada, la trombosis asociada a trombopenia. Existen muchas cuestiones a responder con la vacunación, muchas más que respuestas tenemos en estos momentos: la relación entre la respuesta serológica y la protección, la duración de la protección o la necesidad de dosis adicionales o *booster* en nuestros pacientes, entre otras.

El Dr. Julio García Suárez hace una revisión de muchos de estos aspectos en relación a la vacunación frente al SARS-CoV-2 en nuestros pacientes hematológicos. Sin duda, un tema de máxima actualidad.

En definitiva, el simposio Hematología y COVID-19 es del máximo interés para todos nosotros, sea cual sea el campo de nuestro desarrollo en hematología. Seguro que tendremos una magnífica oportunidad para actualizarnos en esta pesadilla que se llama pandemia por SARS-CoV-2.

Impacto en hematología

Piñana Sánchez J.L.

Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Fundación de investigación Incliva. Valencia

Introducción

Actualmente se conocen siete coronavirus humanos (HCoV) que causan enfermedades respiratorias en el hombre. Cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) tienen carácter estacional durante los meses más fríos y son responsables de un tercio de los resfriados comunes a nivel mundial. Los otros tres se han identificado más recientemente:

- En 2003 apareció el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Esta epidemia se dio por terminada por la OMS el 5 de julio de 2012.
- En el 2012, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que sigue observándose en Arabia Saudí (a marzo 2021, siete casos).
- En 2019, el coronavirus del síndrome respiratorio severo 2 (SARS-CoV-2), responsable de la pandemia declarada el 11 de marzo de 2020 y que ha producido una enfermedad sistémica de predominio respiratorio (COVID-19).

Estos tres coronavirus tienen en común el posible origen zoonótico y se caracterizan por ser agresivos y por producir una mayor mortalidad en comparación con las pandemias producidas por los virus de la gripe.

Las infecciones respiratorias por virus respiratorios comunes (VRC) afectan frecuentemente y anualmente a los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Los VRC producen generalmente cuadros más severos (mayor frecuencia de progresión a vías respiratorias bajas, neumonía y muerte) que en la población no inmunosuprimida (1). Por ello, en hematología, es especialmente relevante adquirir conocimientos adecuados respecto a los tipos de HCoV existentes, su epidemiología, modos de transmisión, prevención, factores de riesgo de severidad y mortalidad que nos ayuden a reducir el riesgo de adquirir estas enfermedades infectocontagiosas y a afrontar el diagnóstico y el manejo de estas infecciones en los pacientes hematólogicos.

Clasificación filogenética de los HCoV y estructura común

Los coronavirus son un grupo de virus ARN encapsulados con genomas no segmentados, monocatenarios y de sentido positivo, con un tamaño llamativamente grande, que varía de 27 a 32 kilobases. En los últimos veinte años estos virus han sido los responsables de brotes zoonóticos y pandemias en humanos con consecuencias catastróficas para la salud y la economía. Con base

en la evidencia serológica inicial y genómica posterior, los *coronavirinae* se dividen en cuatro géneros: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus (2). Se han asignado cuatro linajes distintos (A, B, C y D) dentro del género betacoronavirus. Entre los siete HCoV conocidos que afectan a humanos, HCoV-229E y HCoV-NL63 pertenecen al alphacoronavirus, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pertenecen al linaje A; el SARS-CoV y SARS-CoV-2, al linaje B y el MERS-CoV, al linaje C de los betacoronavirus.

La replicación del coronavirus se inicia mediante la unión de la proteína S al receptor o receptores de la superficie celular del huésped. La proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales: S1 (bulbo) para la unión al receptor y S2 (tallo) para la fusión de membranas. La capacidad de unión al receptor es el principal determinante de la infectividad en el huésped y del tropismo tisular de un coronavirus. Algunos HCoV han adoptado enzimas de superficie celular como receptores, como la aminopeptidasa N (APN) para HCoV-229E, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para HCoV-NL63, SARS-CoV y SARS-CoV-2, y la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para MERS-CoV, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 usan ácido siálico 9-O-acetilado como receptor. Además, las proteasas de serina transmembrana de tipo II TMPRSS2 y TMPRSS11D también se han implicado en la unión de la proteína S de SARS-CoV, SARS-CoV-2 y HCoV-229E. La gran parte de receptores con afinidad para la proteína S de los diferentes coronavirus se distribuyen por numerosos órganos del cuerpo humano (pulmón, tubo digestivo, SNC, corazón, riñones, etc.), lo que en parte podría explicar los síntomas extrarrespiratorios observados en el SARS-CoV-2 (3).

Mecanismos de transmisión e infectividad

Los datos actuales sugieren que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente por medio de gotículas respiratorias entre personas que estén en contacto cercano. La transmisión por aerosoles puede producirse en entornos específicos, sobre todo en espacios interiores, abarrotados y mal ventilados en los que personas infectadas pasan mucho tiempo con otras; por ejemplo, restaurantes, prácticas de coro, clases de gimnasia, clubes nocturnos, oficinas o lugares de culto. El virus también puede propagarse cuando personas infectadas estornudan o tosen sobre superficies u objetos como mesas, picaportes o pasamanos, o al tocar con las manos esas superficies. Otras personas pueden infectarse al tocar esas superficies contaminadas y luego tocarse los ojos, la nariz o la boca sin antes haberse lavado las manos. Cabe destacar que, en pacientes inmunosuprimidos, la excreción de virus vivos viables (incluyendo HCoV y el SARS-CoV-2) suele ser más prolongada

que en la población general (4) y, por lo tanto, esta población de pacientes tiene una mayor capacidad de transmisión del virus y durante más tiempo.

Aunque los VRC y los coronavirus comparten las mismas vías de transmisión entre humanos hay hechos diferenciales que sugieren que el SARS-CoV-2 tiene una mayor capacidad de infectividad en comparación con el resto de coronavirus y, por supuesto, que los VRC. Desde la declaración de pandemia por COVID-19 y la entrada en vigor de medidas de prevención como la mascarilla obligatoria y el distanciamiento social, numerosas investigaciones han demostrado una reducción inaudita en la transmisión de otros VRC (gripe y VRS), incluyendo los HCoV comunes. Esto también se ha observado en los pacientes TPH (5). Todavía se desconoce el motivo exacto por el cual el SARS-CoV-2 es más transmisible que sus homólogos. Las hipótesis que expliquen este fenómeno diferencial podrían incluir el menor requerimiento de partículas virales viables por gota en comparación al resto de VRC, la mayor supervivencia en el ambiente, la mayor afinidad por los receptores celulares del huésped o la mayor capacidad replicativa en la célula infectada.

Métodos y criterios diagnósticos

Se considera diagnóstico de infección por coronavirus la presencia de síntomas respiratorios (congestión nasal, rinorrea, sinusitis, otitis, faringoamigdalitis, tos, traqueobronquitis, bronquiolitis, neumonía o fiebre sin foco) junto con la detección de coronavirus en muestras de vía aérea superior o inferior mediante técnicas de PCR. El diagnóstico por técnicas moleculares ha permitido la identificación de un mayor número de infecciones por VRC. Estas técnicas incluyen, en una sola PCR, la detección de múltiples VRC a la vez, y progresivamente han ido incorporando todos los tipos de HCoV, incluyendo el SARS-CoV-2. Se considera la PCR la técnica *gold standard* para el diagnóstico de los coronavirus en pacientes TPH, habida cuenta de su mayor sensibilidad y especificidad.

Para el diagnóstico de neumonía por coronavirus se requiere la presencia de imagen radiológica compatible y la detección de HCoV en muestras de BAL por técnicas de PCR. Idealmente el diagnóstico de neumonía probada requeriría la demostración del virus en muestras de tejido pulmonar, aunque es cierto que la realización de biopsias pulmonares no está exenta de riesgo. Sin embargo, para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 es suficiente la detección del virus en muestras respiratorias altas con imagen radiológica compatible.

Las pruebas de detección de antígenos han sido desarrolladas para el SARS-CoV-2 y están disponibles en la mayoría de los centros. Sin embargo, estas técnicas son menos sensibles y específicas que la PCR y su papel en el diagnóstico de SARS-CoV-2 en el paciente hematológico puede ser discutible.

La determinación de anticuerpos IgG e IgM frente a SARS-CoV-2 por técnicas de ELISA o quimioluminiscencia tiene un valor limitado para el diagnóstico en los pacientes inmunosuprimidos con inmunoparesia, como suele ser el caso de pacientes con diagnóstico de mieloma, LLC, LNH de células B, receptores de terapia CAR-T o receptores de alo-TPH.

COVID-19

Se ha propuesto una clasificación de las diferentes fases evolutivas de la COVID-19 con elementos clínico-biológicos, terapéuticos y de resultados bien diferenciados y que se resumen en tres estadios (6) (Fig. 1).

- *Estadio I.* Esta fase va desde el contagio hasta el inicio de síntomas. En esta fase los síntomas podrían venir determinados por la presencia de receptores ACE2 en el organismo (especialmente expresados en las vías respiratorias, el intestino delgado y el sistema endotelial vascular). Por ello, predomina la sintomatología constitucional: fiebre, tos seca, diarrea, cefalea y alteraciones del gusto y del olfato. Frecuentemente se observa

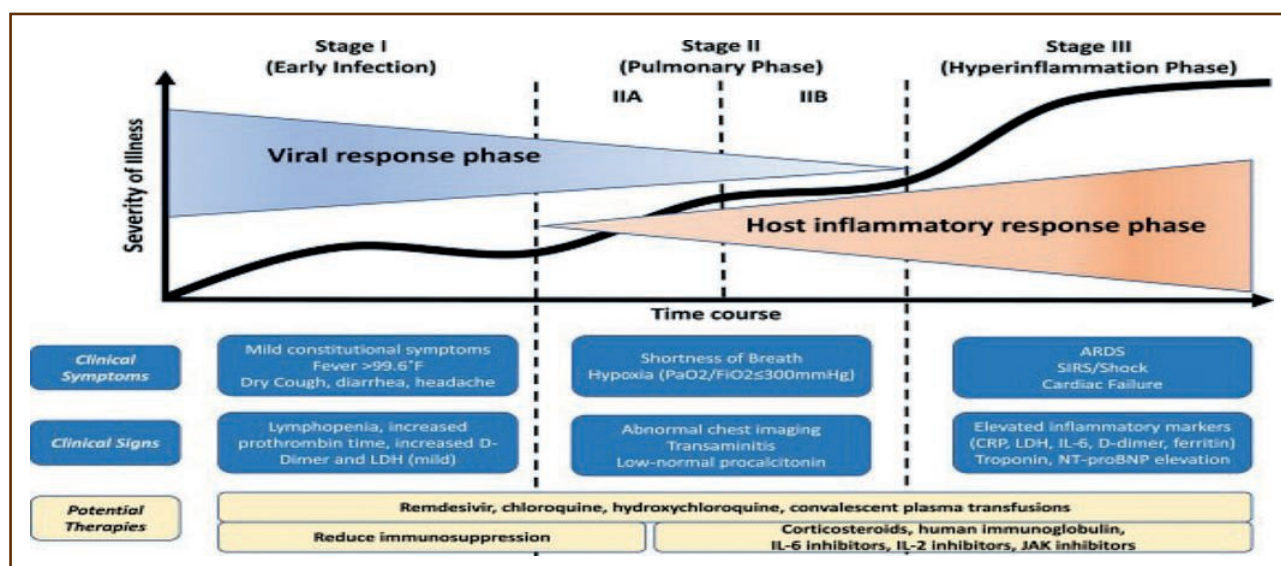


Figura 1. Fases evolutivas de la COVID-19.

en esta fase la linfocitosis o inicio de linfopenia, aumento de PCR, tiempo de protrombina y dímeros-D y LDH. En esta fase el tratamiento irá dirigido a preservar la inmunidad y reducir la replicación viral.

- *Estadio II.* En este estadio predomina la afectación pulmonar con infiltrados pulmonares (bilaterales), sin hipoxemia (fase IIA) o con hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) (fase II B), elevación de transaminasas, procalcitonina normal o baja y profundización de la linfopenia. Durante esta fase es cuando generalmente se ingresa al paciente para un tratamiento de apoyo y observación. El virus sigue replicándose en el aparato respiratorio y es cuando aparecen los primeros signos de respuesta inmune frente al virus, lo que genera inflamación. En esta fase, el tratamiento irá dirigido a preservar la inmunidad (fase II A) y a reducir la replicación viral, mientras que el control de la inflamación será más importante cuando aparezcan los primeros signos o síntomas de hipoxia (fase II B).
- *Estadio III.* A esta fase llegan una minoría de pacientes. Se produce un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar que puede afectar a cualquier órgano de la economía. En función de su severidad y de su duración puede aparecer el síndrome hemofagocítico, SDRA y fallo multiorgánico. Los marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación (LDH, ferritina, PCR, IL-6, dímeros-D, Pro-BNP y Trop-T) suelen estar muy elevados. En esta fase, en el tratamiento se priorizará el control de la respuesta inflamatoria.

Alteraciones hematológicas relacionadas con la COVID-19

Linfocitopenia

La linfocitopenia ha sido una de las primeras alteraciones en identificarse y, además, en asociarse a mayor severidad y mortalidad de la COVID-19 (7). La linfocitopenia aparece tras el periodo de incubación y coincide con la fase virémica de la enfermedad. Los factores que podrían explicar los mecanismos que conducen a esta alteración incluyen la expresión de receptores de ACE2 en los linfocitos, la tormenta de citoquinas [IL-6, IL-2, IL-7, *granulocyte colony stimulating factor*, interferón- γ , *inducible protein 10*, MCP-1, MIP1-a y el tumor necrosis factor (TNF)-alfa], el estado inflamatorio y la acidosis láctica. Todos estos mecanismos podrían favorecer la apoptosis de linfocitos. La linfopenia está presente en un elevado porcentaje de casos que requieren ingreso hospitalario (> 80 %) (7) y tienden a la recuperación a los 7-14 días tras el inicio de los síntomas en pacientes que no requieren ingreso hospitalario. Estos hallazgos indican que la monitorización de la cifra de linfocitos en sangre periférica permite predecir la evolución de la enfermedad.

Trombopenia

La trombopenia leve-moderada es también un hallazgo frecuente durante la COVID-19 (8). Se da en > 20 % de los casos

y también se ha asociado a mal pronóstico de la COVID-19. Los mecanismos relacionados con la trombopenia incluyen la propia activación y la desgranulación de las plaquetas en respuesta a la tormenta de citoquinas y al estado proinflamatorio.

Estado protrombótico-inflamatorio

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (7). Durante la fase de inflamación de la COVID-19 aparece la elevación del dímero D y del fibrinógeno. También se observa frecuentemente un alargamiento del tiempo de protrombina y de la tromboplastina parcial activado (TP y TTPa, respectivamente) junto con un descenso de fibrinógeno. El desarrollo de coagulación intravascular diseminada se asocia a mayor mortalidad por COVID-19, en particular en aquellos pacientes que no recibieron anticoagulación profiláctica (9). La trombocitopenia es menos frecuente y generalmente leve (recuento de plaquetas 100-150 x 10⁹/ml). El mecanismo por el cual se produce un estado procoagulante durante la COVID-19 es multifactorial, e incluye una respuesta inflamatoria similar a la que ocurre durante la sepsis, la estasis causada durante el encamamiento en el paciente crítico y el daño endotelial directo posiblemente producido por la lesión de los receptores ACE2 generados directamente por el virus. El daño endotelial originaría una disfunción generalizada de las propiedades fisiológicas del endotelio (antiagregación, fibrinólisis y vasodilatación), lo que podría justificar el aumento del riesgo trombótico, tanto arterial como venoso (10). Varios estudios han mostrado que los eventos tromboembólicos ocurrían hasta en un 31 % de los casos ingresados en UCI (11,12).

Estas observaciones han marcado el uso de heparina durante la COVID-19. En un estudio retrospectivo con 449 paciente con COVID-19 severa (definida como frecuencia respiratoria > 30, saturación de O₂ < 93 % y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), se observó un beneficio en términos de reducción de mortalidad en aquellos pacientes que recibieron heparina y que presentaban *sepsis induced coagulopathy* (SIC) *score* > 4 (9) (Tabla I).

Tabla I. Escala de riesgo de coagulopatía inducida por sepsis

Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
<i>Prothrombin time</i>	PT-INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
<i>Coagulation</i>	<i>Platelet count</i> (× 10 ⁹ /L)	≥ 150	< 150	<100
<i>Total SOFA</i>	<i>SOFA four items</i>	0	1	≥ 2

Diagnosed as sepsis-induced coagulopathy when the total score is 4 or more with total score of prothrombin time and coagulation exceeding 2. Total SOFA is the sum the four items (respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA and renal SOFA). The score of total SOFA is defined as 2 if the total score exceeded 2. INR: international normalization ratio; PT: prothrombin time; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Por lo tanto, se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso o fondaparinux en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 a menos que el paciente se considere que está en riesgo alto de sangrado.

SARS-CoV-2 en paciente hematológico

La COVID-19 en el paciente hematológico se caracteriza por una mayor severidad (ingreso hospitalario, requerimientos de UCI y mortalidad) en comparación con la población general (13,14). En la [tabla II](#) se resume la mortalidad por COVID-19 en función del tipo de enfermedad hematológica. La mayor mortalidad se ha observado en pacientes con LMA y SMD, seguido de MM, LNH y receptores de TPH/CAR-T. La mortalidad está condicionada por la edad, la presencia de comorbilidades, tener la infección con la enfermedad activa o haber recibido anticuerpos monoclonales anti-CD20 ([Tabla II](#)).

SARS-CoV-2 en TPH

El impacto del SARS-CoV-2 en el TPH ha sido múltiple. Ha afectado a todos los aspectos, desde la donación de PH (obtención, transporte y criopreservación) a la realización de los TPH (frecuentemente demorados), a la atención a los pacientes en el hospital y de forma ambulatoria, a las medidas de prevención de la infección y de manejo de los pacientes con COVID-19 hasta

la organización de su atención, en muchos casos seriamente limitada por la infección del personal sanitario. La pandemia ha inducido cambios históricos, como el empleo masivo de criopreservación en alo-TPH. Es imposible tratar todos estos temas en el presente capítulo, por lo que se resumirá lo esencial.

En relación con el SARS-CoV-2:

- El conocimiento de todo lo relacionado con el SARS-CoV-2 aparece y cambia muy rápidamente. Por eso, de forma inevitable, parte o mucho de lo que aquí se comenta ahora quedará desfasado en un futuro no muy lejano, por lo que es imprescindible una actualización continua.
- Hasta la actualidad, llevamos cinco olas epidémicas y, en las cuatro primeras, cada una ha tenido más casos que la anterior. Actualmente (julio 2021) estamos en la quinta ola, pendientes de conocer su evolución final.
- La continua aparición de variantes y su diseminación hace que el curso de la pandemia sea impredecible, incluso pese a los programas de vacunación masiva.
- Hay una importante heterogeneidad entre países, y dentro del mismo país, entre distintas zonas a lo largo del tiempo.
- El impacto de la pandemia en la actividad de TPH ha sido muy diferente a lo largo del tiempo. Muchos centros han visto limitada su actividad o incluso suspendida durante semanas, mientras que otros han conseguido mantener su actividad sin interrupciones.
- La experiencia en un centro de TPH en concreto es probablemente única, ya que el impacto del SARS-CoV-2 depende de muchas variables: presión asistencial, situación de la pandemia a nivel comunitario, instalaciones, herramientas técnicas (telemedicina), regulaciones estatales o del centro, acceso a vacunas, etc.
- Este virus nos ha sorprendido en muchos aspectos. Desde los factores de riesgo para mortalidad (similar en alogénico y autólogo) hasta la terapia, en la que erramos llamativamente. Lo que pensábamos que iba a funcionar, no lo hizo, y lo que pensábamos que era deletéreo fue finalmente beneficioso. Los corticoides no se recomendaban al inicio de la pandemia. En marzo de 2020, la OMS dio una recomendación rotunda en contra de su uso basada en el aumento de mortalidad asociada con su uso en la gripe y con la ausencia de beneficios en el tratamiento de pacientes con SARS y MERS y, en cambio, asociado a importantes efectos secundarios. Actualmente, los corticoides son una de las pocas terapias que ha demostrado repetidamente aumentar la SRV, y su uso está recomendado en múltiples guías, incluida la de la OMS. El remdesivir, la gran esperanza al inicio de la pandemia, tras varios ensayos aleatorizados, dio unos pobres resultados que motivaron que la OMS no lo recomiende en ningún caso para el tratamiento de la COVID-19.

En un estudio no publicado del EBMT, comunicado en el último congreso (“The IDWP-EBMT COVID-19 experience”. Cámara R. Joint session EBMT/ASTCT/CIBMTR/APBMT. EBMT 2021), se evaluó el impacto de la primera ola de la pandemia de SARS-CoV-2 en 139 centros de TPH. Los hallazgos más significativos fueron:

Tabla II. Mortalidad de la COVID-19 en el paciente hematológico en función del tipo de enfermedad y procedimiento			
Tipo de paciente	n	País	Mortalidad
Cáncer hematológico	367	España	27 %
	670	Madrid	33 %
	536	Italia	37 %
	517	Estados Unidos	20 %
THP / CAR-T	114	España	18 %
	382	Europa	25 %
	184	Estados Unidos	34 %
LLC	167	España	27 %
	198	Internacional	33 %
	151	Europa	36 %
LMA	106	España	47 %
	61	Madrid	44 %
	51	Italia	43 %
LNH	170	Madrid	34 %
	223	Turquía	11 %
MM	137	Madrid	34 %
	650	Internacional	33 %
SMD	105	España	44 %
	63	Italia	48 %

- La criopreservación de los progenitores en el alo-TPH se realizó de forma generalizada (en el 85 % de los centros), en la mayoría para todos los productos. Esto supone un cambio sin precedentes en la historia del alo-TPH.
- Se disminuyó el uso de MO como fuente de progenitores.
- Un tercio de los centros sufrió un cierre parcial o total de la actividad de TPH. La mayoría de los pacientes (81 %) de estos centros con cierre de actividad no pudo trasplantarse en otros centros. Esto pone en evidencia la dificultad del traslado de los pacientes entre centros para la realización de los TPH en situaciones de emergencia.
- En el 66 % de los centros, el personal sanitario se infectó por SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 en los receptores de TPH se asocia a una elevada mortalidad: entre un 20 y un 30 % a las seis semanas. Existen varias series, entre las que destacan la del GETH (13), la americana (15) y la más reciente y extensa experiencia del EBMT-GETH (16). En la serie europea, la infección por SARS-CoV-2 ocurrió de forma tardía (mediana de 16 meses en alo-TPH y 25 meses en autólogo). Un 10 % de los pacientes tenía infecciones asintomáticas, un tercio requería soporte de oxígeno al diagnóstico, con una SRV a seis semanas similar en alo- y auto-TPH (77,9 % frente a 72,1 %), lo que es sorprendente. Los factores de riesgo para SRV, en el análisis multivariable, fueron la edad, el estado general y el ingreso en la UCI (16). En la serie americana, los pacientes con TPH de < 12 meses tenían mayor mortalidad. De forma llamativa no tuvo impacto en la SRV padecer EICH, tener TIS ni la cifra de linfocitos ni neutrófilos (15).

Respecto al manejo de los pacientes con COVID-19 y hematología, no hay estudios específicos realizados en estos pacientes, por lo que se aplica la experiencia obtenida en población general. No se conoce si esta extrapolación es correcta o no. Probablemente, algunos tratamientos (to) que han fracasado en población general (el plasma convaleciente, por ejemplo) pudieran tener un impacto diferente en los pacientes con TPH, pero esto se desconoce en la actualidad. De forma muy resumida se destaca lo más relevante:

- Son numerosos los fármacos estudiados que han fracasado en el tratamiento de la COVID-19. Entre ellos están: lopinavir-ritonavir, darunavir-cobicistat, cloroquina, azitromicina, ivermectina y losartán.
- Solo el empleo de fármacos con distinta actividad antiinflamatoria ha mostrado aumentar la SRV de manera consistente: corticoides (17), el tocilizumab (18), la colchicina (19) y anakinra (20).
- El único aprobado es el remdesivir. No obstante, no ha mostrado un impacto positivo en la SRV. Por sus modestos efectos, la OMS no lo recomienda para ningún paciente sea cual sea la gravedad de la COVID-19.
- Las combinaciones de AcMo anti-SARS-CoV-2 en pacientes ambulatorios sí ha tenido un impacto positivo en la SRV o en la reducción de hospitalizaciones en varios estudios.
- Ninguno de los AcMo está autorizado por la EMA, aunque hay varios que están siendo ahora evaluados por la agencia. Son: la combinación de bamlanivimab

con etesevimab (Lilly), el regdanvimab (Celtrion), la combinación REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab) (Regeneron/Roche) y el sotrovimab (GSK).

Severidad y factores de riesgo de neumonía y mortalidad de HCoV

Varios estudios han analizado los factores de riesgo de neumonía y de mortalidad de los diferentes coronavirus en receptores TPH. Existen diferencias en la gravedad de los diferentes coronavirus descritos (Tablas III-V). En resumen, la infección por SARS-CoV-2 es mucho más grave que la producida por los HCoV estacionales (16,21).

En términos de factores de riesgo para el desarrollo de neumonía, también existen diferencias en función del tipo de coronavirus, como se observa en la tabla IV, en la que se resumen los factores de riesgo de neumonía identificados en cada estudio.

En términos de mortalidad, los factores de riesgo identificados en cada estudio también se resumen en la tabla V.

Tabla III. Características clínicas de la infección por coronavirus estacionales frente a COVID-19 en receptores de trasplante alogénico

Variables	HCoV EBMT (n = 449)	SARS-CoV-2 EBMT (n = 236)
Hospitalización (%)	18,1 %	79,4 %
Vías altas (%)	99,3 %	24,6 %
Vías bajas (%)	26,9 %	83,4 %
Fiebre (%)	34,6 %	65,2 %
Oxígeno (%)	12,7 %	32,2 %
UCI (%)	2,9 %	22,5 %

Tabla IV. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía en función del tipo de coronavirus en receptores de trasplante alogénico

Variables	HCoV EBMT (n = 449)	SARS-CoV-2 EBMT (n = 236)
Linfocitos totales < 0,5 × 10 ⁹ /L	2,40 (1,32-4,35)	
EICR activa	1,79 (1,05-3,06)	
Fiebre (%)	3,56 (2,07-6,12)	
Infección ≥ 12 m del TPH	2,13 (1,20-3,79)	
Edad al diagnóstico		1,39 (1,14-1,71)
Inmunosupresión		2,78 (1,02-7,60)

Tabla V. Factores de riesgo de mortalidad en función del tipo de coronavirus en receptores de trasplante alogénico

Variables	HCoV EBMT (n = 449)	SARS-CoV-2 EBMT (n = 236)	SARS-CoV-2 CIBMTR (n = 184)
Linfocitos < 0,1 × 10 ⁹ /L	10,82 (3,78-31,01)		
Corticoides	4,68 (1,62-13,54)		
UCI	8,22 (2,55-26,50)	3,17 (2,00-5,01)	
ISI moderado-severo		2,12 (1,18-3,82)	
Edad al diagnóstico		1,21 (1,03-1,43)	
Edad > 50 años			2,53 (1,16-5,52)
Buen estado físico		0,83 (0,74-0,93)	
Varón			3,53 (1,44-8,67)
Infección < 12 meses del TPH			2,67 (1,33-5,36)
ISI = immunodeficiency scoring index.			

Aunque se observen diferencias en los factores de riesgo en función del tipo de coronavirus y del estudio, también es cierto que la mayoría de los factores de riesgo identificados en ambos tipos de virus son marcadores subrogados de IS (linfopenia, corticoides, EICR activa, inmunosupresión y edad). Por lo tanto, se deduce que aquellos pacientes con mayor grado de inmunosupresión presentarán un curso más severo con cualquiera de los subtipos de coronavirus.

Medidas de prevención de la infección

Lo básico para esta infección es la prevención, evitando el contacto con personas infectadas. Hay que recordar que el 40 % de los infectados son asintomáticos (Oran, 2021), por lo que los pacientes hematológicos deben mantener al mínimo el contacto con otras personas. Por ello, las medidas de prevención, como el uso de mascarillas FFP2, el lavado de manos y el distanciamiento social, son básicas.

Aparte del uso de mascarillas, del lavado de manos y del distanciamiento social, hay otras muchas medidas a considerar:

- El escrutinio de trabajadores asintomáticos para el SARS-CoV-2 en casos de brotes nosocomiales.
- El uso de telemedicina puede disminuir las visitas a consultas externas.
- Debe testarse a todos los pacientes, incluyendo los asintomáticos, por PCR antes del ingreso para el tratamiento.

- Los pacientes vacunados para SARS-CoV-2 deben continuar con todas las medidas de precaución para evitar el contagio.
- Los pacientes con SARS-CoV-2 deben retrasar la administración de tratamiento hasta la resolución.
- Los pacientes positivos para SARS-CoV-2 no deben ingresar en habitaciones con HEPA o flujo laminar a menos que estos sistemas puedan desconectarse.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 tiene un gran impacto en el paciente hematológico, en la actividad asistencial y en la sociedad. La COVID-19 presenta una elevada mortalidad en el paciente hematológico en comparación con la población general. Es el virus respiratorio más agresivo hasta el momento. Hasta la fecha, las medidas que han demostrado una reducción significativa en el número de contagios han sido las medidas de prevención (mascarilla y distanciamiento social).

Bibliografía

1. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl.5):S344-51.
2. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73:529-57.
3. Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110678. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
5. De la Puerta R, Montoro J, Aznar C, et al. Common seasonal respiratory virus infections in allogeneic stem cell transplant recipients during the SARS-COV-2 pandemic. *Bone Marrow Transplant* 2021:1-9.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.
7. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(7):834-47. DOI: 10.1002/ajh.25829.
8. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
9. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.
10. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med* 2020;9(5):1417. DOI: 10.3390/jcm9051417
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020;191:145-7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
12. Xu J-f, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020.
13. Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplanta-

- tion and Cell Therapy Group (GETH). Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:21. DOI: 10.1186/s40164-020-00177-z
14. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(10):e737-45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
 15. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol* 2021;e185-93.
 16. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey [published online ahead of print, 2021 Jun 2]. *Leukemia* 2021;1-10. DOI: 10.1038/s41375-021-01302-5
 17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 18. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021;397:2049-59.
 19. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomized, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021. Published online 27-5-2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
 20. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor. *medRxiv*. 2021. Published online 18-5-2021. DOI: 10.1101/2021.05.16.21257283, 10.7554/eLife.66125
 21. Piñana JL, Xhaard A, Tridello G, et al; Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH). Seasonal human coronaviruses respiratory tract infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2021;223:1564-75.

CS-01. Descripción clínica y biológica de sospechas de trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna COVID-19. Un reto diagnóstico

Sola Aparicio E¹, Martínez-Alfonso I², Serrano López J², Vidal Laso R², Vegas Sánchez MC², Salvatierra Calderón G¹, Meijón Ortigueira M³, Jiménez Castro D³, Yuste Platero M⁴, Bueno Ruiz MÁ², Lázaro García A², Martín Herrero S², Velasco Rodríguez D², Díaz Aizpun C², Rueda Camino JA¹, Sendín Martín V¹, Joya Seijo D¹, Miranda Castillo C¹, Llamas Sillero P⁵

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Hospital General de Villalba. Villalba, Madrid. ⁵Hospital Quirónsalud Públicos. Madrid

Introducción

Desde la aprobación de las distintas vacunas contra la COVID-19, se ha descrito un síndrome inmunomediado caracterizado por trombopenia, D dímero elevado y trombosis de localización inusual (senos venosos cerebrales, espláncnicas) que ocurre entre 5 y 30 días Se describió inicialmente tras la administración de la vacuna de AstraZeneca. En estos casos se han identificado anticuerpos frente al factor 4 plaquetario (PF4), al igual que ocurre en la trombopenia inducida por heparina y con dificultad de detección de estos anticuerpos por los métodos habituales.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio que incluyó 11 pacientes con sospecha de VITT remitidos de 4 hospitales de la Comunidad de Madrid. La mediana de edad fue de 64 años (rango 31-81), siendo la mayoría hombres (81,8 %). El 81,8 % recibieron la vacuna de AstraZeneca con una mediana de días desde la vacunación a la trombosis de 14 (rango 2-30) y dos pacientes recibieron vacuna Pfizer. Se realizó mediante técnica de ELISA la determinación de niveles de PF4 por Asserachrom PF4 (Stago) y detección de anticuerpos anti-PF4 por Asserachrom-IgG (Stago) y AEKULISA HIT-II (Grifols). Se cuantificó la expresión de P-selectina en las plaquetas por citometría de flujo (CMF) y se realizó estudio funcional plaquetario con la técnica de agregación plaquetaria inducida por Heparina (HIPA) con el uso del TA V8 agregómetro SD-Medical de Stago. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS frente a 25.0 Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados

Las características clínicas y analíticas se describen en la [tabla I](#). El evento trombótico más frecuente fue la TVP (63 %), seguida del TEP (27,3 %). Una paciente debutó con hemorragia intracraneal (HIC). La mayoría de los pacientes presentaron trombopenia al diagnóstico (mediana 145 000/mm³, rango 33.000-249.000). El Dímero D estaba elevado en todos los casos (mediana 3237 ng/L, rango 647-55541). La mediana de los niveles de PF4 y de la expresión de P-selectina ([Fig. 1](#)) fue de 43,65 UI/mL (21,55-58,70) y 5,5 % (1,9-24,6), respectivamente. Solo en dos pacientes se detectó positividad de ac. anti-PF4 (28,6 %) por ambas técnicas de ELISA, uno de ellos con HIPA

Tabla I. Características clínicas y analíticas de los pacientes con sospecha de VITT

	Pacientes con sospecha de VITT (n = 11)
Edad (años) - mediana (rango)	64 (31-81)
<i>Sexo - n (%)</i>	
Hombre	9 (81,8)
Mujer	2 (18,2)
<i>Factores de riesgo para trombosis - n (%)</i>	
HTA	6 (60)
DL	5 (50)
DM	1 (10)
Tabaco	1 (10)
Obesidad	2 (20)
Cirugía reciente	0 (0)
Fracturas	2 (20)
Infección	1 (10)
Inmovilización	1 (10)
Cáncer activo	1 (10)
Historia previa ETEV	1(10)
Tiempo desde la vacuna (días) - mediana (rango)	14 (2-30)
<i>Tipo de vacuna</i>	
AstraZeneca	9 (81,8)
Pfizer	2 (18,2)
Cifra de plaquetas (mm ³) - mediana (rango)	145.000 (33.000-249.000)
<i>Tipo de trombosis - n (%)</i>	
TVP	4 (36,4)
TVP + TEP	3 (27,3)
Portal	2 (19,2)
Portal + senos venosos cerebrales	1 (9,1)
Otros	1 (9,1)
Hemorragia intracraneal	1 (9,1)
<i>Pruebas de laboratorio básicas - mediana (rango)</i>	
TP (segundos)	13,1 (10,9-17,5)
TTPA (segundos)	29,4 (26,8-45,7)
Fibrinógeno (mg/dL)	462 (160-825)
D dímero (ng/L)	3237 (647-55541)
F XIII (%)	74 (6,8-109)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas y analíticas de los pacientes con sospecha de VIT	
	Pacientes con sospecha de VIT (n = 11)
<i>Detección de PF4</i>	
Niveles PF4 UI/mL - mediana (rango)	43,65 (21,55-58,70)
AESKU GRIFOLS (HIT II PF4) - n (%)	2 (28,6)
Stago antiPF4 IgG- n (%)	2 (28,6)
P selectina (%) - mediana (RIC)	5,5 (1,9-24,6)
HIPA - n (%)	3 (27,3)
<i>Status</i>	
Éxito - n (%)	0 (0)

positivo (agregación > 20 %) y el otro sin alteración en la función plaquetaria. Llama la atención, que otros dos pacientes también presentaron HIPA positivo, sin detectarse ac. anti-PF4 por las otras técnicas de ELISA utilizadas. Finalmente, el caso con HIC presentó negatividad para ac. anti-PF4, e HIPA, mostrando una P-Selectina y niveles de PF4 muy elevados (Fig. 1, paciente 1). También se realizó detección de ac. anti-PF4 por inmunoensayo resultando negativos los pacientes positivos con técnica de ELISA. Todos los pacientes recibieron tratamiento con fondaparinux con posterior cambio a acenocumarol o rivaroxabán.

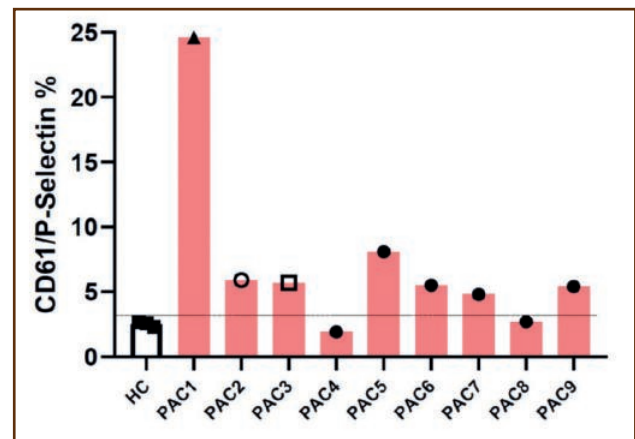


Figura 1. Expresión de p-selectina.

Conclusiones

1. Las técnicas de ELISA mostraron una mayor sensibilidad para la detección de ac. Anti PF4 asociados a TTIV, sin embargo, no se encontró relación con la detección de P-selectina o con los niveles de PF4.
2. De manera interesante, un paciente con cuadro clínico biológico muy sugestivo de TTIV, presentó negatividad para ac. anti PF4 siendo positivo para HIPA.
3. Es necesario seguir profundizando en la fisiopatología de la TTIV de los episodios trombóticos asociados a las diferentes vacunas.

Plaquetas

COORDINADORAS: Dra. M.^a Luisa Lozano Almela. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Murcia
Dra. Blanca Sánchez González. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

Impacto de los agonistas del receptor de la trombopoyetina más allá de la megacariopoyesis: efectos sobre el sistema hemostático y cambios inmunes

Butta Coll N.

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción

La trombocitopenia inmune (PTI) es un trastorno autoinmune raro, con una incidencia de 2,9 / 100 000 personas-año. La principal complicación son las hemorragias, que ocurren en el 60 % de los pacientes, especialmente en aquellos con un recuento plaquetario inferior a $20 \times 10^9/L$.

Para entender los tratamientos terapéuticos que se dan a los pacientes con PTI es necesario conocer la compleja etiopatogenia de esta enfermedad, en la que hay varios mecanismos involucrados.

La presencia de autoanticuerpos dirigidos a diferentes glicoproteínas (GP), principalmente GPIIb/IIIa y GPIb/GPIX, produce una destrucción periférica de las plaquetas, que, una vez opsonizadas, son fagocitadas por macrófagos esplénicos por un mecanismo Fc-dependiente (1,2). También los anticuerpos median la citotoxicidad celular (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (3).

Varios investigadores también han descrito mecanismos de destrucción plaquetaria inducidos por los autoanticuerpos de manera independiente del Fc (4). Por ejemplo, autoanticuerpos contra las plaquetas pueden provocar modificaciones de los residuos glicosídicos de las glicoproteínas de la superficie plaquetaria. La pérdida de ácido siálico de su superficie hace que estas sean reconocidas por los receptores Ashwell-Morell expresados en los hepatocitos (5). Los linfocitos T CD8+ también producen desialización plaquetaria en pacientes con PTI (6).

Los anticuerpos antiplaquetarios son producidos por células B autorreactivas estimuladas por linfocitos T foliculares a través de la interacción del CD40L con su receptor, el CD40, y la interleucina 21 (7).

Por otra parte, se ha descrito que en los pacientes con PTI existe una disminución de las células T reguladoras (Treg) (8,9). También hay una producción insuficiente de plaquetas en la médula ósea como resultado de una respuesta inmune dirigida contra los megacariocitos (10) y de unos niveles plasmáticos disminuidos de trombopoyetina (TPO), hormona que controla la megacariopoyesis.

El descubrimiento del gen que codifica al receptor para la TPO, el *c-Mpl*, junto con el conocimiento de que los pacientes con PTI tenían alterada la trombopoyesis, condujo al desarrollo de los agonistas del receptor de TPO (AR-TPO) con el objeto de aumentar la producción de plaquetas. Estos fármacos han contribuido al manejo de la PTI, con lo que se ha reducido la necesidad de otros tratamientos inmunosupresores o la transfusión de plaquetas.

Los AR-TPO romiplostim, eltrombopag, avatrombopag y lusutrombopag están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA, en sus siglas en inglés) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Las indicaciones actuales para los AR-TPO incluyen el tratamiento de la PTI crónica en casos de respuesta insuficiente al tratamiento previo (avatrombopag, eltrombopag y romiplostim), el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que deben someterse a un procedimiento invasivo (avatrombopag y lusutrombopag), el tratamiento de la anemia aplásica grave (eltrombopag) y el tratamiento de trombocitopenia asociada con la terapia basada en interferón para la hepatitis C (eltrombopag). Todos los AR-TPO se unen al c-Mpl, pero el romiplostim es el único que se une en el mismo sitio que la TPO endógena.

Si bien el mecanismo (s) de acción de los AR-TPO se centra en el aumento de la producción de plaquetas, estos agentes pueden desempeñar otras funciones en el organismo, como, por ejemplo, sobre la hemostasia y el sistema inmune.

Efecto de los agonistas del receptor de la trombopoyetina sobre la hemostasia de los pacientes con PTI

La PTI se considera una enfermedad trombogénica (11), con una tasa de eventos tromboembólicos de entre 0,39 y 1,5 cada cien pacientes al año. Los ensayos clínicos con los AR-TPO mostraron que esta tasa es mucho más alta durante el tratamiento con estos agentes, tanto para la trombosis arterial como para la venosa. En el caso del romiplostim, la tasa de eventos

tromboembólicos fue de entre 5,5 y 7,5 cada 100 pacientes al año (12), y para el tromboelastograma fue de 4,0. En la vida real, la trombosis en los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO puede ocurrir con más frecuencia, ya que en casi todos los ensayos clínicos realizados se excluyeron a los pacientes con un riesgo medio-alto de trombosis, como, por ejemplo, aquellos que tuvieron previamente trombosis o que poseían una combinación de factores de riesgo como el tabaquismo, la diabetes o la hipertensión.

No están claras las causas que provocan el aumento del riesgo de sufrir trombosis en los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO. El aumento en el número de plaquetas producido por los AR-TPO no puede explicarlo, ya que, si bien el tratamiento las aumenta, en muchos casos no alcanzan valores normales. Tampoco parece estar asociado a la duración del tratamiento, ya que se ha referido que los eventos trombóticos suelen aparecer en los seis primeros meses del tratamiento (12).

El análisis de muestras de pacientes con PTI por medio de tromboelastometría, método global para evaluar la coagulación, mostró que el tratamiento de los pacientes con los AR-TPO producía un coágulo con mayor firmeza y resistencia a la fibrinólisis (13) y varios mecanismos podrían ser los responsables de este perfil procoagulante (Fig. 1).

Por ejemplo, esto podría deberse a la exacerbación del daño endotelial que presentan los pacientes con PTI, el que se pone de manifiesto por un aumento de E-selectina, ICAM-1 y trombosmodulina en el plasma y la formación de NET (14,15). Sin embargo, el tratamiento con los AR-TPO no aumenta estas variables, lo que indica que estos elementos contribuyen a la hipercoagulabilidad intrínseca de la PTI, pero no al efecto protrombótico de los agonistas.

Una explicación de la hipercoagulabilidad que produce el tratamiento con los AR-TPO es el aumento de los niveles plasmáticos de P-selectina soluble que producen, independientemente del recuento de plaquetas (16). Por otra parte, las plaquetas en estado quiescente de los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO exponen más P-selectina (13), lo que favorece la formación de agregados de plaquetas-monocitos (17).

También se ha referido que las plaquetas de los pacientes con PTI tratados con AR-TPO presentan más signos de apoptosis, entre los que se encuentra una mayor exposición de fosfatidilserina en la superficie de las plaquetas, lo que brinda una mayor superficie para el anclaje del complejo protrombinasa y, en consecuencia, una mayor capacidad de producir trombina (13).

Una de las consecuencias de la apoptosis celular es la generación de micropartículas. Las micropartículas son ricas en fosfatidilserina (lo que propicia la coagulación) y en proteínas

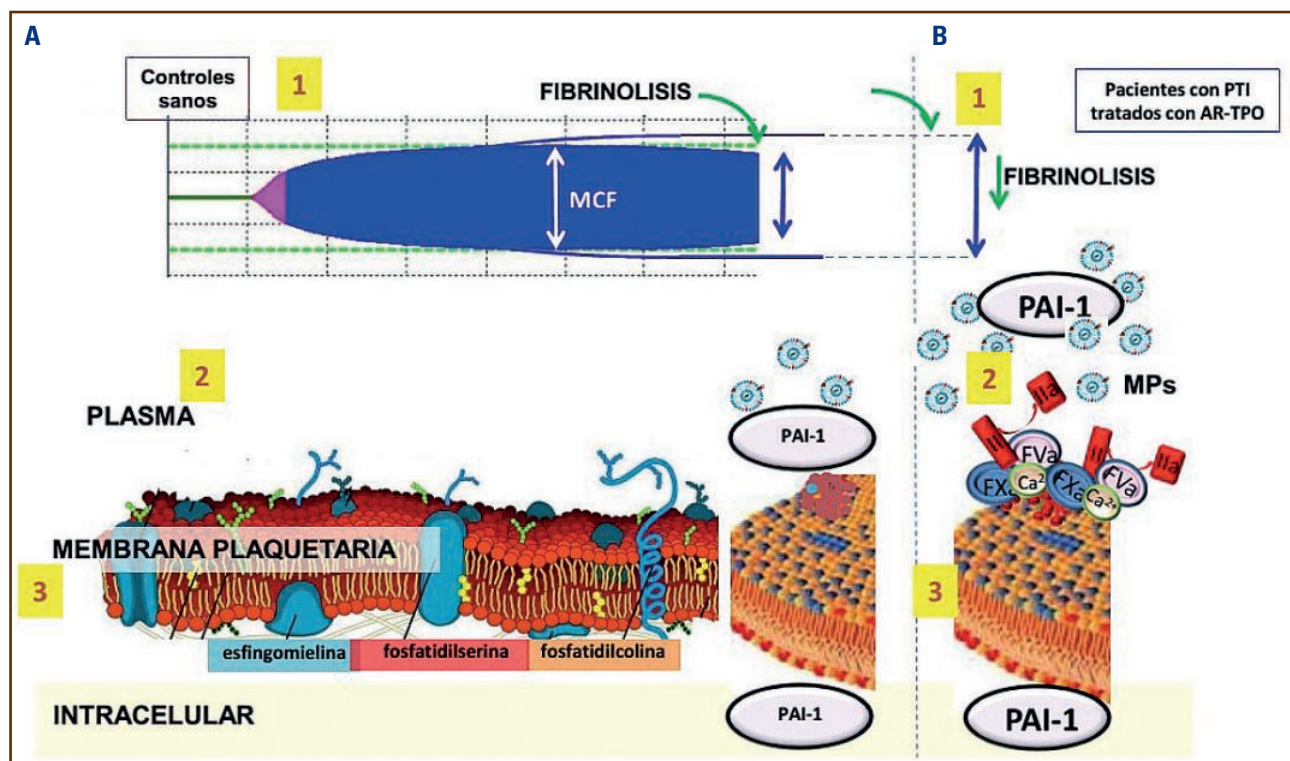


Figura 1. Efecto de los AR-TPO en la hemostasia de los pacientes con PTI. El esquema compara el tromboelastograma (1) y las distintas variables a nivel plasmático (2) y en la membrana de las plaquetas (3) en controles sanos (A) y en pacientes tratados con los AR-TPO. El tratamiento de los pacientes de PTI con los AR-TPO induce la formación de un coágulo con mayor fortaleza (MCF) y menor susceptibilidad a la fibrinólisis. Esto puede deberse a un aumento en el PAI-1 en el plasma y en el interior de las plaquetas. Por otra parte, los AR-TPO inducen un aumento de la apoptosis plaquetaria, con lo que se expone más fosfatidilserina en su superficie y se producen más micropartículas con alta capacidad trombogénica. La mayor exposición de fosfatidilserina en la superficie plaquetaria favorece la unión del complejo protrombinasa. MCF: máxima fortaleza del coágulo; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; MP: micropartículas.

expresadas en las células que las originan (factor tisular, P-selectina y receptor de fibrinógeno). Por lo tanto, las micropartículas son elementos con gran capacidad procoagulante. Como comentamos antes, las plaquetas de los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO presentan más signos de apoptosis y, consecuentemente, más capacidad coagulante asociada a micropartículas (13,18).

La hiperfibrinólisis observada en los pacientes con PTI tratados con los AR-TPO podría deberse, al menos en parte, al aumento que producen estos fármacos en el PAI-1 de las plaquetas y del plasma (13,16). Experimentos *in vitro* han demostrado que el romiplostim induce la expresión de PAI-1 en una línea celular de megacarioblastos humanos (13).

Efecto de los agonistas del receptor de trombopoyetina sobre el sistema inmune de los pacientes con PTI

Según comentamos anteriormente, los pacientes con PTI muestran un desequilibrio en su sistema inmune (Fig. 2). Por un lado, aumentan las citocinas del tipo IL-2 e IFN- γ y, por otro, disminuyen los Treg y Breg (19).

El número y la función de los Treg circulantes y esplénicos, así como su frecuencia en la médula ósea de pacientes con PTI,

están reducidos (19, 20). El tratamiento con los AR-TPO revierte la disminución de los Treg, lo que restaura los niveles encontrados en los individuos sanos (21,22). Por otra parte se ha descrito que las plaquetas de los pacientes tratados con los AR-TPO tienen un contenido similar de ácido siálico en sus glicoproteínas de superficie al de las plaquetas de los controles sanos y que existe una relación directa entre el contenido de ácido siálico y el número de Tregs (22).

Las células B reguladoras de pacientes con ITP están disminuidas y funcionalmente deterioradas en su capacidad para amortiguar la activación de los monocitos. Después del tratamiento con TPO-RA, la frecuencia de las células B reguladoras aumenta en comparación con la que existía antes del tratamiento (22,23). Además, en un modelo de ratón de PTI, el tratamiento con un TPO-RA murino (AMP4; Amgen) normaliza el recuento de plaquetas y disminuye los anticuerpos IgG antiplaquetarios en suero (24).

Todos los pacientes con PTI tienen más monocitos y su distribución según la expresión de CD16 y CD14 difiere del de los aislados de los controles sanos (25). El tratamiento con los AR-TPO recupera la distribución normal de los subtipos de monocitos (22).

Se ha descrito que en la patogénesis de la PTI está implicado un aumento en la expresión en monocitos del receptor de activación Fc γ (Fc γ R) I y Fc γ RIIa, junto con la expresión disminuida

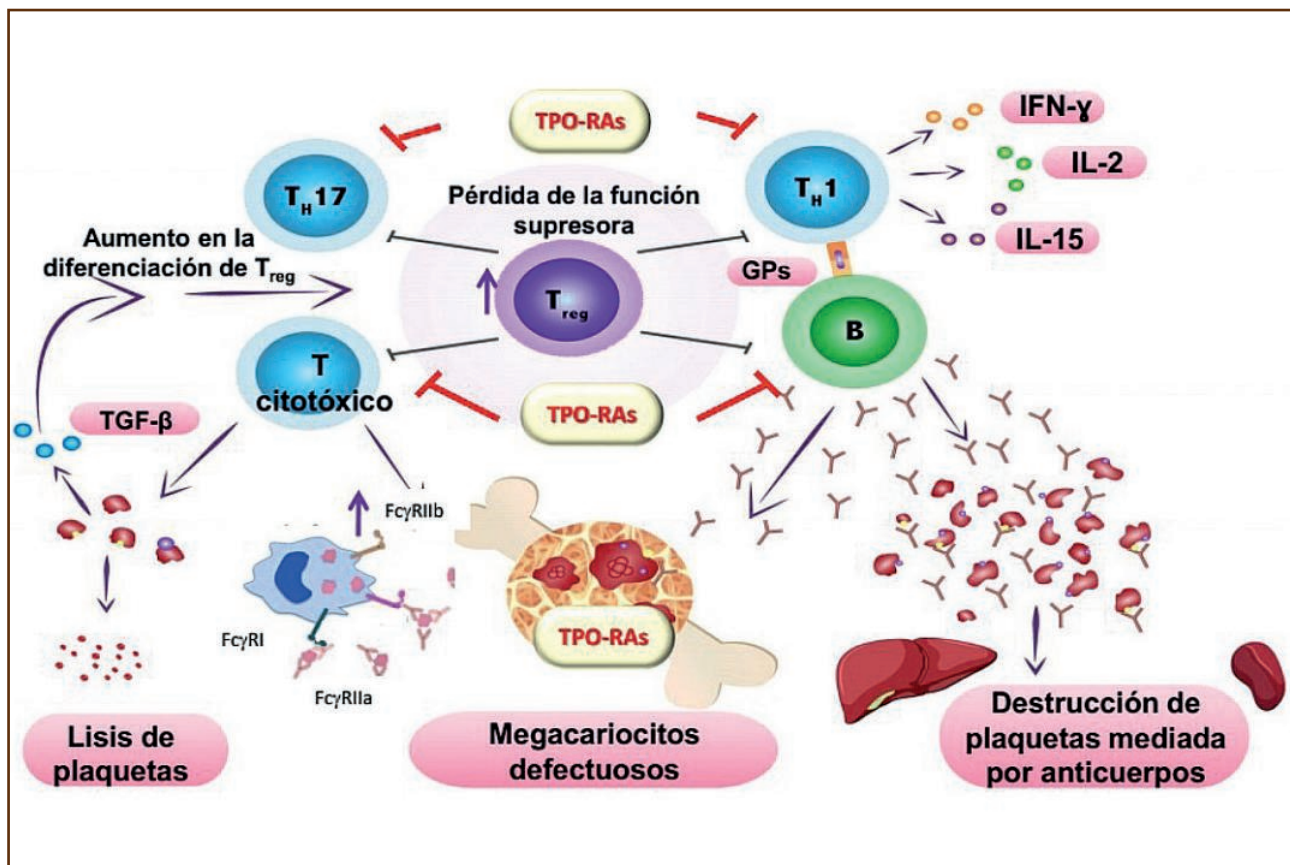


Figura 2. Efectos de los AR-TPO sobre el sistema inmune. Los AR-TPO aumentan el número y la función de los Tregs y de los Bregs y se asocian con la restauración del equilibrio Fc-R en los monocitos, lo que favorece la expresión de los Fc γ RIIb inhibidores. Adaptado de Zufferey A, Kapur R, Semple JW. J Clin Med 2017;6(2):16.

del receptor inhibidor Fc γ RIIb. Se ha demostrado que el tratamiento de pacientes de PTI con eltrombopag eleva los Fc γ RIIb y disminuye los niveles de Fc γ RI y IIa, mientras que la expresión de Fc γ RIII no cambia. En este estudio, los ensayos de fagocitosis *in vitro* indicaron una disminución considerable de la capacidad fagocítica de monocitos/macrófagos. Además, las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) aumentaron significativamente en los respondedores a eltrombopag. Los mismos investigadores describieron la modulación del equilibrio de Fc γ R de monocitos por AR-TPO en un modelo murino de PTI (26).

Teniendo en cuenta los datos previos, podemos concluir que los AR-TPO tienen un efecto beneficioso sobre el sistema inmune de los pacientes con PTI.

Efectos singulares de los ar-TPO

El romiplostim está compuesto por una molécula portadora, la porción Fc de IgG1, a la que se unen cuatro de catorce aminoácidos (péptidos de TPO), que estimulan el receptor de TPO (c-mpl) y se unen al dominio extracitoplasmático de forma similar a la trombopoyetina endógena. Más allá de este efecto, se ha sugerido que el Fc del romiplostim podría darle propiedades inmunorreguladoras.

El dominio Fc de romiplostim amplía su vida media porque se une al receptor de Fc neonatal (FcRn), lo que reduce el aclaramiento renal (filtración glomerular) debido al mayor tamaño de la molécula. Por otra parte, el FcRn está involucrado en la vigilancia y en la regulación de la respuesta inmune (27). Se han identificado epítomos de células T reguladoras (Treg), ahora conocidos como Tregitopes, en las IgG. Los Tregitopes son péptidos que exhiben unión de alta afinidad a múltiples DR de HLA de clase II. Se ha sugerido que el dominio Fc del romiplostim puede unirse a los epítomos de Treg (Tregitopes) e inducir la expansión de Tregs y promover la tolerancia (28).

Por otra parte, se ha referido que el eltrombopag se une directamente con BAX, una proteína proapoptótica, inhibiéndola, y que las plaquetas aisladas de pacientes tratados con el eltrombopag mostraron una mayor resistencia a la muerte celular inducida por ABT-263. Esto no se observó en pacientes tratados con el romiplostim, también agonista del receptor de trombopoyetina, lo que sugiere que es posible que la inhibición de BAX por eltrombopag contribuya a su actividad terapéutica por un mecanismo no mediado por el receptor (29).

Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con PTI con los AR-TPO produce un aumento pequeño, pero significativo, en el riesgo de sufrir trombosis.

Los pacientes de PTI tratados con los AR-TPO presentan un perfil procoagulante debido a la formación de un coágulo más resistente a la fibrinólisis como consecuencia del aumento de los niveles de PAI-1 en plasma y plaquetas (Fig. 1).

Las plaquetas de pacientes con PTI tratados con los AR-TPO presentan un aumento de la apoptosis que provoca una mayor exposición de fosfatidilserina y, en consecuencia, una mayor superficie para la unión del complejo protrombinasa (Fig. 1).

La hipercoagulabilidad causada por los AR-TPO debe tenerse en cuenta al decidir qué recuento de plaquetas debe alcanzarse para evitar hemorragias o complicaciones trombóticas en pacientes con PTI.

Los AR-TPO tienen un efecto beneficioso sobre el sistema inmune, ya que aumentan el número y la función de los Tregs y de los Bregs y se asocian con la restauración del equilibrio Fc-R en los monocitos (Fig. 2).

Bibliografía

- Norris PAA, Segel GB, Burack WR, Sachs UJ, Lissenberg-Thunnissen SN, Vidarsson G, et al. Fc γ RI and Fc γ RIII on splenic macrophages mediate phagocytosis of anti-glycoprotein IIb/IIIa autoantibody-opsonized platelets in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2021;106(1):250-4.
- Webster ML, Sayeh E, Crow M, Chen P, Nieswandt B, Freedman J, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Blood* 2006;108(3):943-6.
- Audia S, Mahevas M, Bonnotte B. Immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment. *La Revue de Medecine Interne* 2021;42(1):16-24.
- Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebandt K, Gessner JE, Zirngibl H. Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. *Blood* 2000;96(7):2520-7.
- Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun* 2015;6:7737.
- Qiu J, Liu X, Li X, Zhang X, Han P, Zhou H, et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* 2016;6:27445.
- Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;124(18):2858-66.
- Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008;112(4):1147-50.
- Audia S, Samson M, Guy J, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118(16):4394-400.
- McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364-9.
- Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95(7):1167-75.
- Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019;185(3):503-13.
- Justo Sanz R, Monzón Manzano E, Fernández Bello I, Teresa Álvarez Román M, Martín Salces M, Rivas Pollmar MI, et al. Platelet Apoptosis and PAI-1 are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. *Thromb Haemost* 2019;119(4):645-59.

14. Álvarez-Román MT, Rivas Pollmar MI, Bernardino JI, Lozano ML, Martín-Salces M, Fernández-Bello I, et al. Thrombopoietin receptor agonists in conjunction with oseltamivir for immune thrombocytopenia. *Aids* 2016;30(7):1141-2.
15. Garabet L, Henriksson CE, Lozano ML, Ghanima W, Bussel J, Brodin E, et al. Markers of endothelial cell activation and neutrophil extracellular traps are elevated in immune thrombocytopenia but are not enhanced by thrombopoietin receptor agonists. *Thromb Res* 2020;185:119-24.
16. Garabet L, Ghanima W, Monceyron Jonassen C, Skov V, Holst R, Mowinckel MC, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets* 2019;30(2):206-12.
17. Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, Panzer S. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2013;109(4):676-83.
18. Garabet L, Ghanima W, Hellum M, Sandset PM, Bussel JB, Tran H, et al. Increased microvesicle-associated thrombin generation in patients with immune thrombocytopenia after initiation of thrombopoietin receptor agonists. *Platelets* 2020;31(3):322-8.
19. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;163(1):10-23.
20. Audia S, Mahevas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16(6):620-32.
21. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116(22):4639-45.
22. Monzón Manzano E, Álvarez Román MT, Justo Sanz R, Fernández Bello I, Hernández D, Martín Salces M, et al. Platelet and immune characteristics of immune thrombocytopenia patients non-responsive to therapy reveal severe immune dysregulation. *Br J Haematol* 2020;189(5):943-53.
23. Li X, Zhong H, Bao W, Boulad N, Evangelista J, Haider MA, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;120(16):3318-25.
24. Kapur R, Aslam R, Speck ER, Rebetz JM, Semple JW. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP). *Platelets* 2020;31(3):399-402.
25. Zhong H, Bao W, Li X, Miller A, Seery C, Haq N, et al. CD16+ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;120(16):3326-35.
26. Liu XG, Liu S, Feng Q, Liu XN, Li GS, Sheng Z, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood* 2016;128(6):852-61.
27. Rath T, Baker K, Pyzik M, Blumberg RS. Regulation of immune responses by the neonatal Fc receptor and its therapeutic implications. *Frontiers in Immunology* 2014;5:664.
28. Cousens L, Najafian N, Martin WD, De Groot AS. Tregitope: Immunomodulation powerhouse. *Human immunology* 2014;75(12):1139-46.
29. Spitz AZ, Zacharioudakis E, Reyna DE, Garner TP, Gavathiotis E. Eltrombopag directly inhibits BAX and prevents cell death. *Nat Commun* 2021;12(1):1134.

CS-09. Nuevas aproximaciones de terapia génica con vectores-lentivirales en dos trastornos plaquetarios congénitos: deficiencia de CalDAG-GEFI y trombostenia de Glanzmann

Palma Barqueros V¹, Almarza Novoa E², Mesa Núñez C², Damián Burgoa C², Torres Ruiz R², Vicente García V¹, Bueren Roncero JA², Lozano Almela ML¹, Rivera Pozo J¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia.

²División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético. CIEMAT/CIBERER. Unidad Mixta de Terapias Avanzadas CIEMAT/IIS. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción

La deficiencia de CalDAG-GEFI (CDGI) (variantes en *RASGRP2*) y la Trombostenia de Glanzmann [TG] (variantes en *ITG2AB/ITGB3*) son trastornos plaquetarios congénitos [TPC] que comparten un defecto funcional de α Ib β 3. Los pacientes afectados presentan frecuentemente complicaciones hemorrágicas severas, con pocas, y muchas veces ineficaces, opciones terapéuticas. El uso de terapia génica en esos TPC está escasamente explorado.

Objetivo

Evaluación preclínica de vectores lentivirales autoinactivantes [LV] para el rescate genético de la deficiencia de CDGI y de la TG.

Metodología

Diseñamos vectores lentivirales (LV) conteniendo un promotor para expresar *RASGRP2*, *ITGB3* o *eGFP* en linaje megacariocítico. i) El vector *RASGRP2* se evaluó en un modelo murino. Ratones hembras CDGI^{-/-} irradiadas se trasplantaron con células

progenitoras LSK⁺ de médula ósea de ratones macho: a) LSK⁺ de ratón wild-type (WT) transducidas con *eGFP-LV*, b) LSK⁺ de ratón CDGI^{-/-} transducidas con *eGFP-LV*, c) LSK⁺ de ratón CDGI^{-/-} transducidas con *RASGRP2-LV* (Fig. 1A). Después del trasplante, evaluamos en sangre el número de copias de vector integrado/célula [VCN], el injerto por qPCR, y la expresión de *RASGRP2* y función plaquetaria por citometría de flujo. En una fracción de las LSK⁺ transducidas con *RASGRP2-LV* valoramos la toxicidad en unidades formadoras de colonias (CFCs) y VCN y, por PCR, la expresión de *RASGRP2* tras su diferenciación a megacariocitos (Mk). ii) La eficacia del vector *ITGB3* se evaluó *in vitro* en un modelo de células CD34⁺-TG-like (células CD34⁺ *ITGB3*^{-/-}), generadas mediante CRISPR-Cas9 a partir de CD34⁺ de sangre de cordón umbilical. Las células se transdujeron con *ITGB3-LV*, se diferenciaron a Mk y se midió la expresión de α Ib β 3 por citometría de flujo y western-blot (Fig. 1B).

Resultados

Los ensayos *in vitro* de unidades formadoras de colonias mostraron que la transducción con eGFP-LV y *RASGRP2-LV* era eficiente (VCN: 4-5) y no generaba toxicidad. Sin embargo,

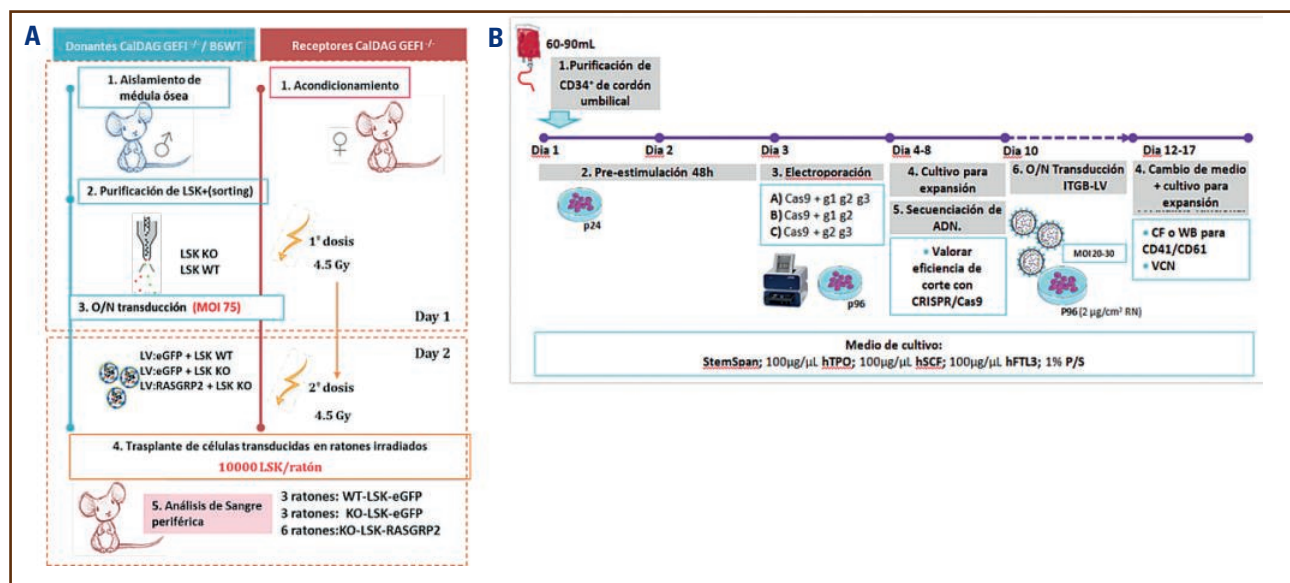


Figura 1. A. Protocolo del ensayo de terapia génica *ex vivo* con RASGRP-LV. B. Generación mediante CRISPR-Cas9 de un modelo de células CD34+ tipo Trombostenia de Glanzmann, y su corrección mediante terapia génica con el lentivirus ITGB3-LV.

detectamos trazas de *RASGRP2* ARNm en los Mks diferenciados de *LSK⁺ CDGI^{-/-}* transducidas con *RASGRP2-LV*. *In vivo*, observamos un elevado injerto de los progenitores de ratones donantes (*WT* y *CDGI^{-/-}*) y una distribución de linajes hematopoyéticos normal. Sin embargo, el VCN de *RASGRP2-LV* *in vivo* estaba muy disminuido respecto del valor observado *in vitro* (*VCN~0.5*) indicando la pérdida de las células transducidas con *RASGRP2-LV*. Además, los ratones trasplantados con *LSK-CDGI^{-/-}+RASGRP2-LV*, mostraron muy baja recuperación de expresión de *CDGI* y función plaquetaria, respecto a ratones trasplantados con *LSK⁺-WT*. Mas del 90 % de las *CD34+* sanas electroporadas con ribonucleoproteínas o *RNA guides* (3 combinaciones) dirigidas al exon 3 de *ITGB3*, presentaron la delección esperada en *ITGB3*. Menos del 1 % de estas *CD34+* diferenciadas a Mk expresaban *CD61 (ITGB3)* y *CD41 (ITGA2B)*. La transducción de estas *CD34+-TG-like con ITGB3-LV* recuperó la expresión del complejo *CD41/CD61* en el 50 % de los Mk diferenciados.

Conclusiones

1. Este estudio preclínico demuestra que nuestro *ITGB3-LV*, permite la corrección génica y funcional eficiente de megacariocitos-*TG like* generados usando CRISPR-Cas9.
2. Ello anticipa su potencial aplicabilidad clínica como terapia génica en pacientes con TG.
3. Por contra, *RASGRP2-LV*, pese a una traducción eficiente *in vitro*, mostró muy baja eficacia en ratones *CDGI^{-/-}*. Nuestros datos son prometedores de cara al uso clínico potencial de estos LV en pacientes con TPC severos.
4. No obstante, son necesarios más estudios preclínicos para mejorar la eficiencia y seguridad de estos vectores en clínica.

SETH-FETH Premio López Borrasca 2018, ayudas GT-Patología Hemorrágica-SETH, ISCIII-Feder PI17/01311, PI17/01966, PI 20-0926, FMM AP17214201, F. Séneca 19873/GERM/15.

Trabajo parcialmente financiado por ISCIII-Fondos FEDER PI19/00772.

Utilidad práctica de los nuevos mecanismos patogénicos de las trombosis

COORDINADORES: Dr. Ramón Lecumberri Villamediana. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Dra. Pilar Llamas Sillero. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Micro-RNA en tromboembolismo venoso, ¿herramientas predictivas de riesgo y más?

Rodríguez-Rius A.¹, Souto Andrés J.C.²

¹Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas. Institut de Recerca. IIB-Sant Pau. Barcelona. ²Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau. Barcelona

Base biológica y aplicaciones clínicas de los micro-RNA

Los micro-RNA (miRNA) son moléculas de RNA no codificantes que regulan la expresión génica mediante la unión a RNA mensajeros complementarios. Esta unión se produce gracias a la complementariedad de bases entre la “secuencia semilla” del micro-RNA (5-7 nucleótidos en su extremo 5') y del extremo 3' del RNA mensajero al que regulan. Los genes que codifican estos RNA se denominan comúnmente sus genes diana (1).

Los miRNA se describieron por primera vez en 1993 (2), y en la actualidad se conocen más de 2500 miRNA diferentes en humanos. Tanto su expresión como la selección del gen diana son procesos muy regulados y muy específicos de tiempo y de tejido. Dada esta alta regulación, desde el año 2002 (3) empieza a estudiarse su rol en enfermedades humanas. Sin embargo, la aplicación clínica de los miRNA cobra especial relevancia a partir de 2010, tras evidenciarse que se expresan en biofluidos de manera estable y al disponer de tecnología comercializada para su cuantificación de manera sencilla.

Entre sus aplicaciones clínicas (4) podemos diferenciar dos usos principales: biomarcadores de enfermedad y dianas terapéuticas. Las investigaciones respecto a su uso como biomarcadores se basan en demostrar que los niveles de expresión de uno o varios (perfil) miRNA en un tejido son específicos para una determinada enfermedad. Esta especificidad puede hacer referencia tanto a los niveles de expresión en fase aguda de la enfermedad (valor diagnóstico) como a los niveles de expresión basales, entendidos entonces como factores de riesgo (valor predictivo). Ambas aplicaciones se han investigado también en el contexto de la predicción o de la monitorización de la respuesta a fármacos. Por otra parte, el uso como diana terapéutica se basa en la capacidad de regular la expresión de su gen diana, ya sea fomentándola o inhibiéndola.

miRNA en tromboembolismo venoso

Hoy en día, en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) ya se han investigado las utilidades diagnósticas y predictivas. En ambos casos, las investigaciones se han centrado en los miRNA circulantes (plasma o suero) en aras de su fácil aplicabilidad clínica.

miRNA como biomarcador de fase aguda

El primer estudio en este campo se publicó en 2011 y se centró en el diagnóstico del embolismo pulmonar (PE). En este estudio pionero, Xiao *et al.* (5) compararon 32 pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, 22 pacientes con síntomas pulmonares agudos en los que se descartó PE y 32 controles sanos. Identificaron que la expresión plasmática del hsa-miR-134 permitía identificar a pacientes de TEP agudo, alcanzado un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,83 frente a controles sanos y de 0,76 frente a otras patologías pulmonares, lo que en ambos casos mejoraba la capacidad diagnóstica del dímero-D.

En 2015, Zhou *et al.* (6) reportaron el hsa-miR-28-3p como posible biomarcador de PE agudo comparando a 37 pacientes con 37 controles sanos. Los niveles plasmáticos de este miRNA resultaron en un AUC de 0,79.

Kessler *et al.* (7), en 2016, compararon los niveles de miRNA en suero entre pacientes con TEP, pacientes con otras patologías agudas y controles sanos. Identificaron que el hsa-miR-1233 alcanzaba una llamativa AUC de 0,91 al comparar treinta pacientes de PE con doce controles sanos.

Por último, en 2018, Liu *et al.* (8) analizaron los niveles plasmáticos de miRNA en sesenta pacientes con TEP y cincuenta controles sanos. Reportaron el hsa-miR-221 como biomarcador e identificaron, a su vez, que sus niveles de expresión se correlacionaban con los de otros biomarcadores, como el dímero-D o la troponina cardíaca. Sin embargo, el hsa-miR-221 resultó en un AUC de 0,82, lo que mejoraba la capacidad predictiva de los otros biomarcadores evaluados.

En cuanto al uso como biomarcador de fase aguda en trombosis venosa profunda (TVP), el primer estudio con este objetivo se publicó en 2015. Qin *et al.* (9) estudiaron la expresión de miRNA en suero en 38 pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Identificaron tres miRNA (hsa-miR-582, hsa-miR-195 y hsa-miR-532) diferencialmente expresados en aquellos pacientes que sufrieron ETV posquirúrgica, también con una sorprendente capacidad predictiva (AUC cercana a uno), probablemente sobreestimada.

Por último, Wang *et al.* (10), en 2016, estudiaron 258 pacientes en los que se sospechaba de TVP, en 53 de los cuales se confirmó el diagnóstico. Identificaron dos miRNA plasmá-

ticos (hsa-miR-424-5p y hsa-miR-136-5p) que, de forma independiente, resultaron en AUC en torno a 0,60. Sin embargo, en esta cohorte, los miRNA identificados no mejoraron la capacidad diagnóstica del dímero-D.

miRNA como factores predictores de riesgo

En 2015, Starikova *et al.* (11) publicaron el primer estudio respecto a niveles basales de miRNA como factores de riesgo de ETV. Compararon veinte controles sanos y veinte pacientes con ETV espontánea, e identificaron un perfil de nueve miRNA diferencialmente expresados en plasma en los pacientes de ETV.

Wang *et al.* (12), en 2019, analizaron la expresión de miRNA en 78 pacientes con ETV espontánea. Identificaron doce miRNA diferencialmente expresados en aquellos pacientes que posteriormente presentaron ETV recurrente. Además, para cuatro de esos miRNA (hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-197-3p, hsa-miR-27b3p y hsa-miR-30c-5p), demostraron que la expresión era significativamente más diferente entre casos y controles cuanto antes se produjera la recurrencia.

El estudio de mayor tamaño muestral hasta la fecha ha sido publicado en 2020 por nuestro grupo. En este trabajo, Rodríguez-Rius *et al.* (13) analizaron la expresión de miRNA en 935 individuos de familias españolas con trombofilia idiopática, incluyendo 85 casos de ETV. Tras una fase de descubrimiento y otra de validación, identificaron un perfil de cuatro miRNA (hsa-miR-126-3p, hsa-miR-885-5p, hsa-miR-194-5p y hsa-miR-192-5p) cuya expresión en plasma era de utilidad en la predicción del riesgo de sufrir ETV. Considerando los cuatro miRNA, la edad y el sexo, se alcanzó un AUC de 0,77.

Por último, cabe destacar que se han realizado estudios centrados en la predicción de ETV en pacientes oncológicos. En 2019, Kim *et al.* (14) estudiaron 21 pacientes oncológicos que presentaron ETV durante los primeros seis meses tras el diagnóstico de cáncer colorrectal. Comparándolos con 42 pacientes oncológicos sin ETV asociada, identificaron nueve miRNA diferencialmente expresados.

En 2020, Oto *et al.* (15) analizaron 32 pacientes con colangiocarcinoma extrahepático o adenocarcinoma pancreático. De ellos, diez presentaron un evento de ETV a los seis meses del diagnóstico. Diseñaron un perfil de siete miRNA plasmáticos, que alcanzó una muy llamativa AUC de 0,95 para la predicción de TEV en el momento del diagnóstico del cáncer. Por último, también Oto *et al.* (16) analizaron la expresión de miRNA en pacientes de glioma o meningioma que desarrollaran TEP posquirúrgico. Incluyendo en cada tipo de tumor 50 pacientes, de los que 17 presentaron TEP en el posoperatorio, identificaron un perfil de seis miRNA capaz de predecir el TEP en pacientes con glioma con un AUC de 0,78 y otro perfil de seis miRNA en meningioma con AUC de 0,69.

Situación actual y retos en la aplicación clínica de los miRNA

La ETV es una enfermedad de una extraordinaria complejidad y su aparición depende de la interacción de múltiples procesos biológicos y circunstancias ambientales. Existen distintas capas de información biológica que permiten abordar el estudio

de la complejidad subyacente (17). Entre estos estratos definimos el nivel o capa genómica, la epigenómica, la proteómica, el interactoma y, finalmente, las influencias ambientales específicas de cada individuo. Los miRNA se incluyen dentro de la epigenómica, junto a los procesos de metilación o acetilación de los genes, como mecanismos cruciales en la expresión de genes y de la síntesis de proteínas.

En esta revisión hemos visto cómo, durante los últimos diez años, se han llevado a cabo importantes esfuerzos en investigar el rol de los miRNA en ETV, lo que ha permitido obtener evidencia respecto a su potencial aplicación clínica, tanto por su valor diagnóstico como predictivo.

Sin embargo, para avanzar hacia su aplicación clínica real, es todavía necesario seguir investigando. En este sentido, cabe destacar que la aplicación clínica de miRNA comienza a ser una realidad en algunas enfermedades. Por ejemplo, recientemente, un perfil de miRNA en suero para el diagnóstico de cáncer gástrico (18) no solo se ha validado en un estudio multicéntrico que incluía más de 5000 pacientes, sino que ha demostrado un balance coste-beneficio favorable. También se ha publicado la enorme capacidad de otro miRNA (hsa-miR-Ch8:96) para distinguir a los pacientes con miocarditis aguda de los pacientes con infarto agudo de miocardio (19). Aunque en ETV no se ha alcanzado aún ese nivel de evidencia, los resultados obtenidos sugieren un gran potencial y deben fomentar nuevas investigaciones.

En cuanto a su valor diagnóstico, estudiado principalmente en TEP, hasta ahora las investigaciones han tenido tamaños muestrales reducidos y han contemplado situaciones clínicas muy dispares. Estas dos importantes limitaciones podrían, en parte, justificar la falta de concordancia entre sus resultados. Sin embargo, parece especialmente prometedor que, en dos de los estudios, el valor diagnóstico alcanzado por los miRNA circulantes ha sido mayor que el de otros biomarcadores, como el dímero-D. En este sentido, estos resultados abren la posibilidad de que los miRNA, ya sea por sí solos o en combinación con otros parámetros, permitan desarrollar biomarcadores de ETV más específicos.

Respecto a su valor predictivo, queremos destacar que la identificación precisa e individualizada de los pacientes de alto riesgo trombótico es vital para implementar medidas profilácticas. Tal vez sea este el mayor reto actual en el manejo clínico de la ETV. Al contrario que en su uso diagnóstico, en la aplicación predictiva se ha alcanzado ya un tamaño muestral relevante, aunque aún es necesario validar externamente los resultados y determinar la precisión en la identificación de pacientes en riesgo en el contexto de la población clínica real, más allá de las cohortes de enfermedad.

Además de las características generales de los miRNA que los hacen buenos biomarcadores, en la aplicación específica en ETV podríamos destacar dos características prometedoras. La primera, dada la naturaleza compleja de esta enfermedad, es que los niveles de expresión de miRNA pueden combinarse con otros biomarcadores (variantes genéticas, factores ambientales, fenotipos de la hemostasia, etc.) para una evaluación integral del riesgo o de la situación clínica, lo que permitiría alcanzar una mejor capacidad predictiva. Asimismo, tanto mediante pequeñas modificaciones del propio perfil de miRNA como mediante la inclusión de otras variables, cabe suponer que un mismo perfil pueda ser aplicable en distintas situaciones clínicas específicas (por ejemplo, pacien-

tes oncológicos, quirúrgicos, etc.), lo que ampliaría mucho su población diana y, con ello, el impacto real en la práctica clínica.

En conclusión, los miRNA son biomarcadores muy atractivos y prometedores que podrían tener una aplicación clínica importante en ETV. Cabe esperar que, en los próximos años, el esfuerzo realizado en investigación de carácter básico o epidemiológico se traduzca en el hallazgo de instrumentos con suficiente robustez como para ser trasladados a la población tanto clínica como general. Actualmente, la investigación en ETV se encuentra encallada tras haberse reconocido la importancia de la base genética, pero con un escaso rendimiento a la hora de detectar nuevos factores genéticos. Es previsible que la investigación en mecanismos epigenéticos en general, y en los miRNA en particular, permita aumentar nuestro conocimiento sobre el impacto de los genes y su regulación en la predicción, la prevención y el tratamiento de la ETV.

Bibliografía

- Bartel DP. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell* 2009;136(2):215-33.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843-54.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(24):15524-9.
- Wang J, Chen J, Sen S. MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. *J Cell Physiol* 2016;231(1):25-30.
- Xiao J, Jing Z-C, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med* 2011;9(159):1-7.
- Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, et al. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015;138(2016):91-5.
- Kessler T, Erdmann J, Vilne B, Bruse P, Kurowski V, Diemert P, et al. Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism. *J Transl Med* 2016;14(120):1-10.
- Liu F. Plasma Levels of microRNA-221 (miR-221) are Increased in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Med Sci Monit* 2018;24(1):8621-6.
- Qin J, Liang H, Shi D, Dai J, Xu Z, Chen D, et al. A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(2):215-21.
- Wang X, Sundquist K, Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ, Hedelius A, et al. Diagnostic potential of plasma microRNA signatures in patients with deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2016;116(2):328-36.
- Starikova I, Jamaly S, Sorrentino A, Blondal T, Latysheva N, Sovershaev M, et al. Differential expression of plasma miRNAs in patients with unprovoked venous thromboembolism and healthy control individuals. *Thromb Res* 2015;136(3):566-72.
- Wang X, Sundquist K, Svensson PJ, Rastkhani H, Palmér K, Memon AA, et al. Association of recurrent venous thromboembolism and circulating microRNAs. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):1-12.
- Rodríguez-Rius A, López S, Martínez-Pérez A, Souto JC, Soria JM. Identification of a Plasma MicroRNA Profile Associated with Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;(May):1392-9.
- Kim AS, Kalady MF, DeVecchio J, Tanriverdi K, Freedman JE, Barnard J, et al. Identifying miRNA Biomarkers and Predicted Targets Associated with Venous Thromboembolism in Colorectal Cancer Patients. *Blood* 2019;134(Supplement.1):3643.
- Oto J, Navarro S, Larsen AC, Plana E, Herv D, Fern Á, et al. MicroRNAs and Neutrophil Activation Markers Predict Venous Thrombosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Distal Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(840):1-17.
- Oto J, Plana E, Solomoirago JM, Fern Á, Herv D, Cana F, et al. microRNAs and Markers of Neutrophil Activation as Predictors of Early Incidental Post-Surgical Intracranial Tumors. *Cancers (Basel)* 2020;15(1536):1-19.
- Hasin Y, Seldin M, Lusic A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol* 2017;18(1):1-15.
- Bok J, So Y, Kapoor R, Zhu F, Koh C, Zhou L, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a highrisk population. *Stomach* 2021;70(1):829-37.
- Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, Jiménez-Borreguero JL, Matesanz-Marín A, Relañó M, et al. A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med* 2021;384:2014-27.

Cribado de cáncer oculto en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, ¿a quién y cómo?

Jara-Palomares L.

Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Sevilla. CIBERES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Puntos claves

- El cribado de cáncer oculto en pacientes con enfermedad tromboembólica (ETV) no provocada ha sido y es un tema controvertido.
- En los pacientes con ETV no provocado debería realizarse un cribado limitado junto a las medidas de cribado que correspondan por la edad y el género del paciente (según las guías de cada país).
- Actualmente las estrategias de cribado extendido no se recomiendan en todos los pacientes con ETV no provocado.
- La exploración por PET/TC con 18-FDG es el método de diagnóstico por imagen más sensible para detectar cáncer, aunque falta evidencia sobre el impacto en la morbimortalidad, lo que, sumado al sobrediagnóstico y a los costos de la prueba, hacen que actualmente no se recomiende.
- Las biopsias líquidas son prometedoras como pruebas rápidas, simples y no invasivas para el cribado de cáncer y podrían ayudarnos igualmente en el seguimiento del paciente oncológico.

Introducción

El cáncer es uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y la ETV puede ser la primera manifestación de un cáncer oculto. En comparación con una población de edad similar sin ETV, la incidencia de cáncer en pacientes con ETV es hasta seis veces mayor (1).

En la práctica clínica nos planteamos con frecuencia la necesidad de buscar un cáncer subyacente (cáncer oculto) en pacientes con ETV, especialmente cuando el evento es idiopático o no provocado; es decir, en ausencia de un factor de riesgo identificable de ETV (2). Se ha reportado que el diagnóstico de cáncer después de la ETV no provocada es del 5-10 %, y que la mayoría de los cánceres se diagnostican en los primeros seis meses después de la ETV (3,4). Aunque la probabilidad de diagnosticar un cáncer es elevada en el primer año, algunos trabajos han sugerido que la incidencia de cáncer puede permanecer elevada durante un periodo más largo de tiempo (5).

En los pacientes con ETV provocada (o con factor de riesgo identificado), en comparación con la ETV no provocada, el riesgo de cáncer oculto es menor, con una incidencia de alrededor del 1 % al año (4,6,7). El cribado de neoplasia podría estar justificado en pacientes con ETV que presenten una ETV recurrente, especialmente durante el tratamiento anticoagulante, lo que podría reflejar el estado de hipercoagulabilidad secundario al cáncer.

Sin embargo, los estudios que han analizado la incidencia de cáncer después de un episodio de ETV recurrente no provocado son escasos (1,7).

Selección de pacientes con riesgo de presentar cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como “la identificación presunta de una enfermedad no reconocida en una población aparentemente sana y asintomática mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápida y fácilmente a la población diana”. En el paciente con ETV estamos lejos de tener una situación saludable y asintomática, por lo que el término *detección activa de casos* o *diagnóstico temprano* probablemente se ajustaría mejor que el de *cribado*.

En la población general, el cribado del cáncer de colon, de cuello uterino y de mama reduce la mortalidad específica por enfermedad (8,9), aunque en algunas situaciones el proceso de cribado sigue estando fragmentado y, a veces, es ineficaz (9). Los clínicos debemos realizar un balance entre el sobrediagnóstico y el infradiagnóstico y evitar el uso inadecuado del cribado. Algunos conceptos que se aplican al cribado del cáncer en la población general también son relevantes en el contexto de la ETV.

Para optimizar el proceso de cribado, el consorcio PROSPR (investigación basada en la población que optimiza el cribado a través de regímenes personalizados, del inglés Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regimens) introdujo un marco conceptual que puede aplicarse esencialmente a cualquier estrategia de cribado (10). El modelo se centra en los siguientes pasos del cribado: evaluación de riesgos, detección, diagnóstico y tratamiento (Fig. 1). Al trasladar el primer paso de este modelo al entorno de la ETV, es importante que los clínicos ofrezcan el cribado del cáncer solo a los pacientes



Figura 1. Proceso del cribado.

en los que es probable que los beneficios superen a los riesgos asociados a los procedimientos de diagnóstico intervencionistas, a las consecuencias negativas del sobrediagnóstico y a los efectos psicológicos y emocionales de los falsos positivos.

Para la fase de detección, es importante que la sensibilidad y el valor predictivo negativo de un enfoque de cribado sean lo suficientemente altos como para evitar falsos negativos, mientras que se necesita una alta especificidad y un valor predictivo positivo para limitar el número de pruebas de diagnóstico adicionales. Esta situación es diferente del cribado poblacional con una baja prevalencia de cáncer, en el que la especificidad de las pruebas de cribado es más importante que la sensibilidad para minimizar los resultados falsos positivos. Con respecto al diagnóstico y al tratamiento en el modelo PROSPR, es importante que un diagnóstico de cáncer después de resultados de cribado anormales confiera mejoras en la morbilidad o en la mortalidad. Los cánceres detectados mediante cribado después de ETV no provocada parecen ser cánceres en estadio III o IV en aproximadamente el 50 % de los casos (4), lo que ha puesto en duda el beneficio potencial del cribado en esta población. Obviamente, es probable que se logre el mayor beneficio cuando se detectan cánceres en etapa más temprana, dado el potencial de curación. Sin embargo, los pacientes con cáncer en etapa tardía también pueden beneficiarse cada vez más de un diagnóstico temprano tanto en términos de morbilidad como de mortalidad en vista de los rápidos avances en el tratamiento del cáncer.

Estrategias basadas en la realización de pruebas de imagen para el cribado de cáncer oculto en pacientes con ETV no provocado

Hay muchos trabajos que han evaluado las estrategias de cribado del cáncer en los pacientes con ETV debido al riesgo de neoplasia en esta población. El cribado, en muchos casos, consistía en la realización de pruebas adicionales además de las “pruebas de cribado limitado” generalmente aceptadas, que consisten en la realización de una buena anamnesis, con los antecedentes médicos, un examen físico completo, pruebas de laboratorio básicas y una radiografía de tórax. La hipótesis es que la detección de cánceres en etapas más tempranas y menos avanzadas tendría con mayor frecuencia resultados de curación y, por lo tanto, menos morbilidad y mejor supervivencia.

Uno de los desafíos del cribado de cáncer oculto en pacientes con ETV no provocado es que la localización del cáncer diagnosticado es amplia. Una revisión sistemática y un metaanálisis de datos de pacientes individuales de más de 2000 pacientes con ETV no provocado mostraron a los doce meses de la ETV más de 25 tipos diferentes de cánceres sólidos o hematológicos, entre los que el colorrectal fue el más frecuente (17 %), seguido del cáncer de pulmón (15 %) y del de páncreas (11 %) (4). Por lo tanto, cualquier estrategia de cribado debe orientarse en diferentes órganos para poder optimizar la sensibilidad. Durante las últimas dos décadas, varios ensayos han comparado las estrategias de cribado extendido (basadas en la realización de pruebas de imagen) frente a un cribado limitado.

El estudio SOMIT fue un ensayo controlado aleatorizado, del grupo italiano, que evaluó, en pacientes con ETV no provocada,

una combinación de múltiples pruebas cribado en comparación con la clínica habitual (la historia clínica, el examen físico, la analítica y la radiografía de tórax) (11). Desafortunadamente, el estudio se terminó cuando se reclutaron 201 pacientes, que era aproximadamente el 20 % del tamaño de la muestra final marcada como objetivo. No obstante, el estudio sugirió un beneficio del cribado extendido, ya que en este grupo hasta un 13 % de los pacientes (n = 13) fueron diagnosticados de cáncer al inicio. Durante un periodo de seguimiento de dos años, se diagnosticó de cáncer a diez pacientes (10 %) del grupo de control (cribado limitado) frente a un solo paciente (1 %) en el grupo de intervención (cribado extendido) ($p < 0,01$).

Más recientemente, un ensayo clínico canadiense, aleatorizado, abierto y con un buen diseño (estudio SOME) tampoco mostró un beneficio clínico del cribado extendido mediante la realización de una TC de abdomen y pelvis en pacientes con un primer episodio de ETV no provocado (12). En el primer año tras la ETV, la prevalencia de cáncer fue solo del 3,9 %, sin encontrar diferencias en la mortalidad.

Un ensayo clínico francés, aleatorizado y abierto (estudio MVTEP), evaluó la exploración por PET (tomografía por emisión de positrones) / TC con 18-FDG para el cribado de cáncer oculto en 399 pacientes con ETV no provocado (13). La conclusión del ensayo fue que, aunque en la valoración basal la exploración por PET/TC no detectó cáncer en una proporción significativamente mayor de pacientes (5,6 %) en el grupo de cribado extendido frente a aquellos aleatorizados a un cribado limitado (2,0 %) ($p = 0,07$), el número de pacientes diagnosticados con cáncer durante los dos años de seguimiento fue menor en el grupo que se realizó PET/TC (0,5 % frente a 4,7 %; $p = 0,01$). La incidencia de cáncer más baja de lo esperado y el número sustancial de pacientes asignados al grupo de intervención (PET/TC) que no se realizaron la prueba de imagen pudieron contribuir a que el estudio no alcanzara el objetivo marcado. Además, el ensayo se habría considerado “positivo” si hubiera utilizado el mismo objetivo primario que en el ensayo SOME. Por lo tanto, el estudio MVTEP deja la puerta abierta a la hora de valorar el papel potencial del PET/TC con 18-FDG en pacientes con ETV no provocada.

El potencial beneficio del cribado extendido se resumió en una revisión sistemática y un metaanálisis de datos de pacientes que incluyó diez estudios prospectivos con un total de 2316 pacientes con ETV no provocada (4). Cuando se consideraron juntas las estrategias de cribado extendido de los estudios Trousseau, SOME y MVTEP, hubo una probabilidad significativa de detección de cáncer dos veces mayor que cuando se utilizó únicamente un cribado limitado (razón de probabilidades [RP], 2,0; IC 95 %, 1,2-3,4). No hubo diferencias en los costes adicionales de la realización de pruebas complementarias ejecutadas para diagnosticar el cáncer: en el cribado extendido y en el limitado fueron del 26 % y del 17 %, respectivamente ($p = 0,11$).

Después de un año de la ETV no provocada, no hubo diferencias significativas entre el cribado limitado (4,2 %) y el extendido (5,6 %) en el número de pacientes a los que se les diagnosticó cáncer (RP, 1,4; IC 95 %, 0,89-2,1). Además, tras analizar 1830 pacientes del estudio Trousseau, SOME y MVTEP, no se demostró que el cribado extendido tuviese un impacto en la supervivencia (14), aunque cuando se comparó la mortalidad

global en pacientes cuyo cáncer se diagnosticó en el seguimiento, se encontró una tendencia hacia una reducción del 41 % en la mortalidad a favor del cribado extendido (CR: 0,59; IC 95 %: 0,22-1,57; $p = 0,29$). Una revisión sistemática Cochrane reciente también concluyó que, en pacientes con ETV no provocada, la evidencia actual de la efectividad del cribado del cáncer en la reducción de la morbilidad o de la mortalidad relacionada con el cáncer es insuficiente (15).

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, en todos los ensayos clínicos realizados más recientemente y que evaluaron el cribado del cáncer basado en pruebas de imagen, la incidencia de cáncer fue sustancialmente menor de lo esperado. Mientras que el riesgo a un año de un diagnóstico de cáncer después de ETV no provocado era del 10 % en estudios anteriores (3), esta cifra se redujo a aproximadamente el 5 % cuando analizamos los estudios más contemporáneos realizados después del año 2000 (4).

Factores de riesgo para la presencia de cáncer oculto en pacientes con ETV

El riesgo de una neoplasia maligna subyacente varía mucho entre los diferentes grupos de edad: desde el 1 % en pacientes menores de 50 años hasta el 7 % en pacientes ≥ 50 años (RP, 7,1; IC 95 %, 3,1-16) (4). Además de la edad avanzada, un análisis *post-hoc* del estudio MVTEP mostró que el riesgo de cáncer oculto era mayor en los hombres y en pacientes con cifras elevadas de plaquetas o leucocitos (16). Un análisis *post-hoc* del ensayo SOME reveló que el ETV provocado previamente y el tabaquismo activo se asociaban también a la presencia de cáncer oculto (17). Un antecedente de cáncer también debería alertarnos sobre la posibilidad de que haya un cáncer (recurrencia del previo o nuevo) (18). Por último, los niveles de dímero D al diagnóstico de la ETV también parecen tener una correlación positiva con el riesgo del cáncer oculto (9). El riesgo de un cáncer oculto no parece tener relación con la localización o la extensión de la ETV, con tasas similares observadas en pacientes que presentan tromboembolia de pulmón o trombosis venosa profunda proximal o distal (4). Los factores de riesgo de cáncer se resumen en la **tabla I**.

Además de los factores de riesgo que hemos comentado y que pueden incrementar la probabilidad de cáncer, la utilización de un enfoque más estructurado que combine diferentes factores de riesgo podría ser útil para identificar a los pacientes con ETV en los que el riesgo de tener o de desarrollar un cáncer sea alto. Idealmente, dicha herramienta debería usarse después de que un cribado limitado de cáncer sea negativo para poder guiarnos en aquellos pacientes que pueden beneficiarse de cribado extendido. La escala RIETE se creó con este propósito y las variables que conformaron el modelo fueron: sexo masculino (+1 punto), edad > 70 años (+2 puntos), enfermedad pulmonar crónica (+1 punto), anemia (+2 puntos), trombocitosis (+1 punto), ETV previa (-1 punto) y cirugía reciente (-2 puntos) (6). Con esta escala, aproximadamente el 29 % de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo (≥ 3 puntos). Aunque la discriminación general de la escala fue modesta (estadístico C: 0,64), el riesgo de un diagnóstico de cáncer fue aproximadamente dos veces mayor en los pacientes catalogados como de alto riesgo (≥ 3 puntos) (12 %) que en aquellos con una escala de bajo riesgo (< 3 puntos) (5,8 %).

Tabla I. Factores asociados con cáncer oculto en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Riesgo relativo o razón de probabilidad para el diagnóstico de cáncer en análisis univariante
Enfermedad tromboembólica venosa no provocada	3,3-4,0
Varón	1,3-3,7
Edad > 50 años	7,1-9,0
Edad > 60 años	2,9
Edad > 70 años	1,9-4,0
Enfermedad pulmonar crónica	1,7-4,0
Tabaco	1,5-2,2
Diabetes <i>mellitus</i>	2,9
Hipertensión arterial	2,1
Anemia	1,7
Leucocitosis	1,2-3,4
Trombocitosis	1,4-3,1
Cirugía reciente	0,3-0,6
Tratamiento hormonal	0,2-0,4
Antecedente personal de enfermedad tromboembólica venosa	0,7
Antecedente personal de enfermedad tromboembólica venosa provocada	3,6
Antecedente personal de cáncer	2,9-5,2

Tras estos hallazgos alentadores, cuatro estudios independientes evaluaron la escala RIETE en más de 10 000 pacientes con ETV provocada en varios entornos, y un metaanálisis de efectos aleatorios sobre el rendimiento de la escala RIETE dicotomizada confirma que el riesgo de cáncer subyacente es aproximadamente dos veces mayor en aquellos con ≥ 3 puntos (RP, 2,2; IC 95 %, 1,56-3,0). Aun así, necesitamos estudios de manejo para poder determinar si el uso de la escala RIETE en la práctica clínica obtendrá como resultado un beneficio clínico.

Biopsias líquidas

Los avances técnicos recientes han llevado al desarrollo de varios ensayos basados en muestras de sangre que tienen como objetivo revelar directa o indirectamente la presencia de cáncer. La esperanza es que estos métodos, que se denominan colectivamente *biopsias líquidas*, puedan proporcionar una forma sencilla, económica y no invasiva de diagnosticar o detectar el cáncer, identificar la recidiva del cáncer después de la cirugía o evaluar

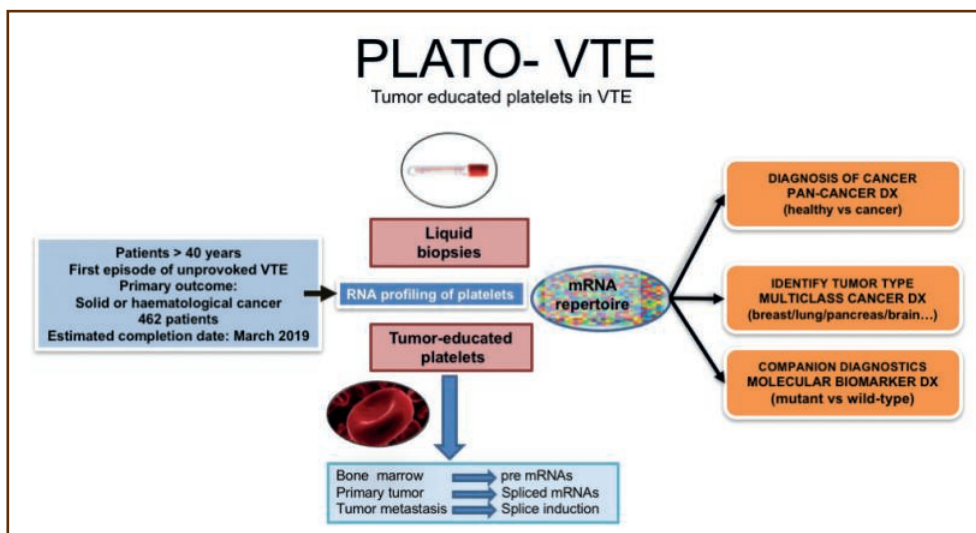


Figura 2. Diseño del estudio PLATO.

la respuesta al tratamiento oncológico. Como ejemplos de biopsias líquidas se incluyen las células tumorales circulantes, el ADN tumoral libre de células (ADNc), la proteómica y la secuenciación de ARNm de plaquetas. En el contexto del cribado del cáncer en pacientes con ETV, las biopsias líquidas podrían reemplazar por completo a las pruebas de cribado actuales o podrían servir como una prueba complementaria. Ambos escenarios deben tener una alta sensibilidad para detectar incluso el cáncer en estadio precoz, así como una buena especificidad para reducir el número de falsos positivos (18).

Estudios en marcha y observaciones finales

En el campo del cáncer oculto en la ETV no provocada merece la pena destacar tres estudios interesantes en marcha. El estudio PLATO-VTE (NCT02739867) es un estudio de cohorte observacional prospectivo internacional que incluye pacientes consecutivos ≥ 40 años con ETV sintomático no provocado (Fig. 2). Este estudio evaluará si la secuenciación del ARNm de plaquetas podría servir como una herramienta de diagnóstico de pancáncer, lo que permitiría posiblemente avances clínicos en las biopsias líquidas en sangre periférica. Otros biomarcadores que se evaluarán incluyen ADNc y un enfoque basado en proteómica. El estudio tiene como objetivo incluir a 462 pacientes con un seguimiento de doce meses.

El estudio SOME-RIETE es un ensayo controlado aleatorizado abierto (NCT03937583) que utiliza la escala RIETE para seleccionar pacientes con ETV no provocado con alto riesgo de cáncer (≥ 3 puntos). Los pacientes con una puntuación de alto riesgo serán asignados al azar a un cribado limitado o extendido (incluido PET/TC con 18-FDG) y se les hará un seguimiento durante dos años. El objetivo principal es la cantidad de cánceres diagnosticados mediante exámenes de cribado extendido. El estudio comenzó el reclutamiento de pacientes en septiembre de 2019 y tiene un tamaño de muestra objetivo de 650 pacientes (Fig. 3).

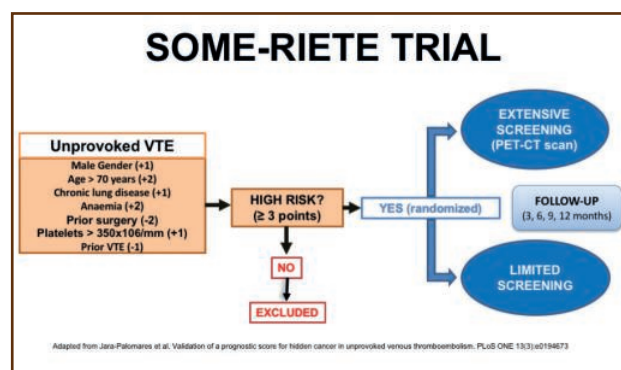


Figura 3. Diseño del estudio SOME-RIETE.

Finalmente, el estudio MVTEP2-SOME2 es un ensayo controlado aleatorio abierto, realizado por el grupo franco-canadiense, que evaluará la exploración por PET/TC con 18-FDG en pacientes mayores de 50 años con un primer episodio de ETV no provocado. Los pacientes del grupo de control recibirán pruebas de cribado limitado, incluido el cribado específico por edad y sexo. El objetivo primario del estudio es el número de resultados falsos negativos (es decir, cánceres “perdidos”) en ambos grupos. El tamaño objetivo de la muestra es de 1276 pacientes. Se espera que el reclutamiento comience en el segundo semestre de 2020 (Fig. 4).

Estos estudios, sin duda, proporcionarán información valiosa y clínicamente relevante sobre el rendimiento y la utilidad clínica (potencial) de varias pruebas de cribado. Mientras esperamos los resultados de los estudios en curso, los clínicos deben utilizar un examen físico y un historial médico completo, pruebas básicas de laboratorio, radiografía de tórax y pruebas específicas de cribado para la edad y el sexo, y solo en el caso de que haya una alta sospecha de cáncer, se harán más pruebas complementarias en función de la clínica y las pruebas complementarias realizadas.

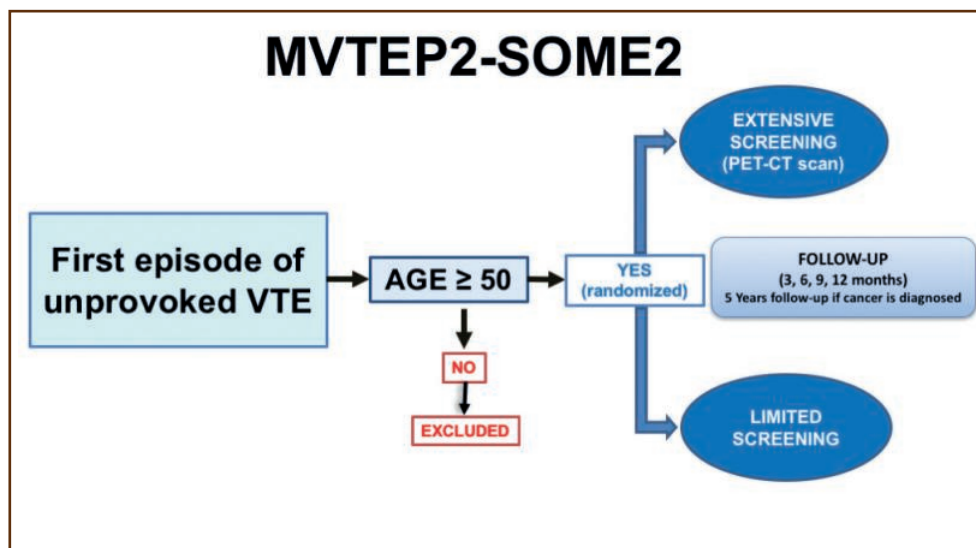


Figura 4. Diseño del estudio SOME2-MVTEP2.

Bibliografía

- Rézig S, Mao RL, Couturaud F, Lacut K, Delluc A. Incidence of cancer after a second unprovoked venous thromboembolic event. *Thromb Haemost* 2019;119(03):490-5.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(07):1480-3.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149(05):323-33.
- van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167(06):410-7.
- Marks MA, Engels EA. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(05):774-83.
- Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al; RIETE Investigators. Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE. *Chest* 2017;151(03):564-71.
- Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327(16):1128-33.
- Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Colorectal cancer screening: health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006;31:8-9.
- Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May (Evidence Syntheses, No. 86).
- Beaber EF, Kim JJ, Schapira MM, Tosteson AN, Zauber AG, Geiger AM. Population-based research optimizing screening through personalized regimens consortium. Unifying screening processes within the PROSPR consortium: a conceptual model for breast, cervical, and colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv120.
- Piccioli A, Prandoni P. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2271-2.
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al; SOME Investigators. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373(08):697-704.
- Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accessat S, Roy PM, Couturaud F, et al. MVTEP Study Group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(02):193-9.
- Robin P, Otten HM, Delluc A, van Es N, Carrier M, Salaün PY, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;171(August):92-6.
- Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11(11):CD010837.
- Robin P, Le Roux PY, Tromeur C, Planquette B, Prévot-Bitot N, Lavigne C, et al. Risk factors of occult malignancy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2017;159(September):48-51.
- Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Zarychanski R, Tagalakis V, et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2016;127(16):2035-7.
- Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics. *Cancer Cell* 2015;28(05):666-76.

CS-13. El efecto pleiotrópico del MIR-146a causa hiperreactividad plaquetaria y trombosis mediante reprogramación metabólica

Águila S¹, García-Cañaveras JC², Arroyo AB¹, García-Barberá N¹, de los Reyes-García AM¹, Reguilón-Gallego L¹, Zapata-Martínez L¹, Lorente-Ruiz I¹, Vicente V¹, Rivera J¹, Gratacap MP³, Lahoz A², González-Conejero R¹, Martínez C¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Murcia, España. ²Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión (UBYMP). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. ³INSERM. U1048. Université Toulouse III. Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC). Toulouse, Francia

Introducción

miR-146a es crítico para frenar la inflamación por lo que la reducción de sus niveles debida a miR-SNP ha sido asociada a enfermedades tromboinflamatorias. Las plaquetas tienen un papel crucial en las enfermedades trombóticas y su activación requiere procesos muy demandantes energéticamente presentando un metabolismo de gran plasticidad a través de la fosforilación oxidativa, la glicólisis y la β -oxidación de ácidos grasos. En este contexto, el papel del miR-146a en la función plaquetaria o en el control metabólico no ha sido estudiado.

Objetivo

Evaluar la influencia de la deficiencia del miR-146a en el metabolismo y función plaquetaria.

Métodos

La activación de plaquetas procedentes de la sangre de ratones *wild-type* (WT) y miR-146a^{-/-} fue estudiada mediante citometría de flujo, agregación y ensayos de microfluídico. También se analizó el *spreading* plaquetario. El metabolismo plaquetario fue caracterizado empleando el Seahorse Analyzer y técnicas de metabolómica no dirigidas. El impacto patológico de la deficiencia de miR-146a fue testado en el modelo de ratón deficiente mediante sangrado de cola y tromboembolismo pulmonar.

Resultados

Las plaquetas miR146a^{-/-} presentaron hiperreactividad con distintos agonistas, excepto con ADP+U46619. Además, mostraron una mayor producción de ROS y exposición de fosfatidilserina, tras la estimulación con trombina (Thr). El consumo de oxígeno (OCR) fue más elevado en plaquetas deficientes tratadas

o no con distintos agonistas (CRP, PAR4, Thr) dando lugar a una mayor capacidad respiratoria máxima y una capacidad respiratoria de reserva más elevada. Estudios de metabolómica profunda mostraron que las plaquetas miR146a^{-/-} presentaron mayor contenido en carnitinas, y una disminución en el contenido de ácidos grasos indicando un aumento en la β -oxidación de ácidos grasos. Estos resultados fueron validados utilizando palmitato y etomoxir (inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT1a) y, por tanto, de la oxidación de ácidos grasos) donde se observó un aumento muy marcado en el OCR en presencia de palmitato si comparamos plaquetas deficientes y WT. Estas diferencias se redujeron con el uso de etomoxir. La deficiencia del miR-146a a su vez provocó un aumento en TOM20 observado mediante *western blot* mostrando un mayor contenido de mitocondria en estas plaquetas. En los ensayos *ex vivo*, observamos como las plaquetas miR146a^{-/-} formaron agregados más rápidamente y de mayor tamaño en superficie cubierta con colágeno (1100s⁻¹ y 4000s⁻¹) que las plaquetas de ratones WT. Además, los ensayos *in vivo* apoyaron la mayor hiperreactividad de las plaquetas deficientes, ya que estos ratones miR146^{-/-} presentaron un tiempo acortado en el sangrado de cola, y una oclusión pulmonar más severa junto a una mayor mortalidad en el modelo de tromboembolismo pulmonar.

Conclusiones

1. Las plaquetas miR146^{-/-} son hiperreactivas probablemente debido a un metabolismo derivado a la β -oxidación de ácidos grasos, un mayor contenido mitocondrial y una mayor producción de ROS.
2. Todos estos factores desencadenaron un fenotipo protrombótico en el modelo de ratón.
3. Estos hallazgos abren la puerta al estudio de los niveles de este miRNA y su relación con una clínica protrombótica en los pacientes con diferentes enfermedades.

Laboratorio 2021. Desde la clínica a la genética. Nuevos biomarcadores

COORDINADORES: Dr. José M.^a Bastida Bermejo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca, España
Dra. Teresa Sevivas. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Desvelando la base genética de las coagulopatías congénitas. La NGS como llave maestra

Corrales Insa I.¹, Vidal Pérez F.^{1,2}

¹Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Grupo de Medicina Transfusional. Instituto de Investigación del Hospital Vall d'Hebron (VHIR-UAB). Barcelona.

²CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Madrid

La introducción de la genética en el diagnóstico de las coagulopatías congénitas

Los primeros análisis moleculares de la hemofilia se basaban en estudios indirectos para establecer la relación entre dos o más marcadores y el cromosoma portador de la mutación (1,2) o en métodos de cribado de mutaciones (3,4), ya que los genes *F8* y *F9* se consideraron demasiado grandes para ser abordados mediante secuenciación de *Sanger* (5).

Uno de los principales objetivos de nuestro laboratorio ha sido diseñar estrategias optimizadas de diagnóstico molecular basadas en la secuenciación de diferentes genes relacionados con las coagulopatías congénitas. Con este objetivo diseñamos varios protocolos basados en placas para amplificar simultáneamente todos los exones y sus regiones intrónicas flanqueantes, secuenciar todo el gen y realizar un análisis automatizado alineando las secuencias obtenidas con la secuencia consenso (6,7). La identificación de la mutación en los pacientes, además de brindar información sobre el pronóstico de la enfermedad, permite ofrecer a estas familias un consejo genético y un diagnóstico prenatal. A pesar de ello, el coste de la secuenciación de *Sanger* ha sido, en muchos casos, el factor limitante para que la secuenciación fuera una prioridad diagnóstica.

Llegada de la secuenciación masiva o NGS

La aparición de las plataformas de NGS (Next-Generation Sequencing) en 2005 generó un cambio de paradigma en el diagnóstico de enfermedades genéticas, ya que implicó una evolución desde la lectura base a base hasta la secuenciación de millones de fragmentos de manera simultánea (8). Durante los primeros años, la aplicación más extendida de la NGS fue la secuenciación de genomas con el objetivo de mejorar el conocimiento acerca de cómo las diferencias genéticas afectan a la salud y provocan enfermedad, pero la rápida evolución de esta tecnología ha permitido una reducción extraordinaria de los costes de secuenciación y ha llevado al desarrollo de plataformas capaces de adaptarse fácilmente al diagnóstico de rutina. Una de sus aplicaciones más extendidas es el diagnóstico de enfermedades hereditarias y la

identificación de los factores genéticos de riesgo en enfermedades complejas (9). Este hecho se ve reflejado en el número de mutaciones registradas en la Human Gene Mutation Database, que ha crecido de modo exponencial desde la llegada de esta tecnología (Fig. 1).

Aplicación de la NGS al diagnóstico genético de las diátesis hemorrágicas

Los trastornos hemorrágicos se caracterizan por defectos en la hemostasia que conducen a una mayor susceptibilidad al sangrado. Principalmente son causados por trastornos plaquetarios (hemostasia primaria), defectos de la coagulación (hemostasia secundaria) o, en algunos casos, una combinación de ambos. Aunque algunos de ellos pueden identificarse clínicamente, en muchos otros la base molecular es difícil de identificar, ya que son muchos los actores (estructurales y funcionales) que pueden estar implicados.

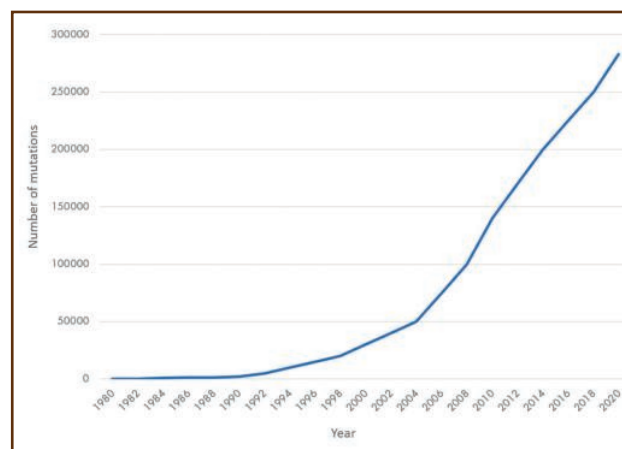


Figura 1. Entradas en la Human Gene Mutation Database (HGMD Professional). Desde la introducción de la NGS en 2005, el crecimiento de mutaciones de la línea germinal publicadas por año ha crecido exponencialmente y se ha más que duplicado desde 2010 (www.quiagen.com).

El estudio molecular de las coagulopatías ha evolucionado desde el diagnóstico de las hemofilias A (HA) y B (HB) al abordaje de la enfermedad de Von Willebrand (VWD) (6,7) y, finalmente, al estudio de las coagulopatías congénitas menos frecuentes. Todo ello se ha visto determinantemente favorecido por el desarrollo de las técnicas de biología molecular y, sobre todo, en los últimos años, por los avances en la capacidad para estudiar el ADN gracias a la aparición de la NGS. Esta tecnología ha permitido llevar a cabo desde estudios de grandes cohortes hasta el diseño de paneles de genes para el estudio integral y simultáneo de todos los factores de la cascada de la coagulación (10,11). De hecho, esto ha solventado el estudio molecular de la mayoría de las coagulopatías más raras, que anteriormente no podía ser ofrecido de manera rutinaria por el elevado coste de la tecnología tradicional. El impacto de la NGS ha cambiado el paradigma del diagnóstico de estas enfermedades, incluso la secuenciación ha llegado a plantearse como una de las pruebas de primera línea diagnóstica (12,13).

Estudio de uno o pocos genes en grandes cohortes

El diagnóstico de la VWD fue la primera coagulopatía congénita en ser abordada mediante NGS (14), hecho que permitió su aplicación al proyecto nacional “Perfil clínico y molecular de la enfermedad de Von Willebrand. Registro español” (PCM-EVW-ES), que se inició en 2010. Este estudio implicó el desarrollo de un protocolo basado en la tecnología de microfluidos de Fluidigm, que permite la amplificación de todos los exones del *VWF* y sus regiones intrónicas flanqueantes de 48 pacientes en un solo chip (15). La PCR de fusión hace posible construir librerías fácil y rápidamente mediante la amplificación del gen y la adición simultánea de índices y de adaptadores, lo que permite una reducción drástica, tanto del volumen de reactivos y de consumibles utilizados como de tiempo y costes. Actualmente, muchos laboratorios han incorporado la NGS como herramienta diagnóstica y están llevándose a cabo múltiples estudios poblacionales para desvelar la base molecular de las coagulopatías congénitas, sobre todo en países que no habían podido caracterizar a sus pacientes mediante secuenciación tradicional (16,17).

Paneles de genes

Los paneles de genes son herramientas muy adaptables y suelen utilizarse para identificar mutaciones en conjuntos de genes con asociaciones conocidas a una enfermedad o fenotipo en estudio. En nuestro laboratorio, desde 2014 hemos desarrollado tres paneles personalizados para NGS aplicados a las coagulopatías congénitas con diferentes características en función de las necesidades de la rutina diagnóstica y de los proyectos de investigación (18). Esta estrategia permite procesar todas las muestras mediante un único protocolo, lo que simplifica la logística del laboratorio y aporta información sobre todos los genes de la cascada de la coagulación. Esto es especialmente útil en el caso de fenotipos superpuestos (como HA leve y VWD tipo 2N) o de sospecha de múltiples déficits (11,19).

Secuenciación del exoma

La secuenciación del exoma clínico (CES), que permite la captura de 6794 genes relacionados con trastornos mendelianos,

ha sido una herramienta muy útil para diagnosticar afecciones que pueden ser causadas por múltiples genes. Sin embargo, debido a la rápida evolución de nuestra comprensión de la base genética de algunas enfermedades van identificándose nuevos genes que pueden no estar incluidos en el panel. Además, la progresiva reducción de los costes de secuenciación y el desarrollo de protocolos de captura, en muchos casos cada vez más sofisticados, justifican la adopción de la secuenciación del exoma completo (WES) como la estrategia más eficiente y recomendable. Su aplicación al estudio de trombocitopenias y otros trastornos de la coagulación ha demostrado las ventajas de esta aproximación (20,21).

Secuenciación de tercera generación o TGS

La TGS (*Third Generation Sequencing*) se basa en la secuenciación de fragmentos largos de una sola molécula mediante una membrana de nanoporos. Esta tecnología ya ha dado frutos en el estudio de la identificación y de la caracterización de variantes estructurales en HA. Un estudio reciente ha permitido identificar un reordenamiento genómico que interrumpe el F8 utilizando TGS basada en nanoporos (22). La amplificación y la secuenciación de fragmentos largos permitió detectar la presencia de un reordenamiento en el intrón 25. La TGS identificó un transcrito de fusión en el que el exón 26 del F8 estaba reemplazado por un pseudoexón de 742 pb localizado en el extremo telomérico del brazo largo del cromosoma X.

Otra aproximación es la secuenciación del genoma completo (WGS) mediante TGS aplicada al déficit de antitrombina de tipo I, la trombofilia más severa, donde las pruebas moleculares de rutina fueron negativas, ambiguas o no completamente caracterizadas (23). La resolución a nivel de nucleótidos lograda para todas las variantes estructurales permitió el análisis de puntos de ruptura, que reveló un mecanismo basado en la replicación para la mayoría de los casos. Estos estudios destacan el valor de la TGS en aquellos casos en los que los enfoques genéticos convencionales no pueden dar respuesta. Esta tecnología abre la puerta a nuevas posibilidades de estudio para desvelar la base genética de enfermedades que pueden ser causadas por reordenamientos genómicos de difícil detección.

Mutaciones intrónicas

Resulta fácil comprender cómo la presencia de mutaciones en la región codificante de los genes puede tener consecuencias en la función o el procesamiento de las proteínas, pero a menudo aparecen pacientes en los que la correlación genotipo-fenotipo no es clara, dado que, mediante la secuenciación de los exones y las regiones intrónicas flanqueantes, no se identifica ninguna mutación potencialmente causante de la patología. La capacidad de análisis de la NGS ha facilitado el estudio completo de genes, lo que ha permitido investigar las regiones intrónicas profundas. Se ha demostrado que mutaciones muy alejadas de las regiones codificantes pueden tener implicaciones en el procesamiento de las proteínas, fortaleciendo o creando nuevos sitios de splicing o eliminando los existentes. La NGS ha permitido abordar fácilmente el estudio de estas regiones y dilucidar mecanismos previamente desconocidos relacionados con los déficits de la coagulación (24-26).

Estudio de polimorfismos moduladores

Diversos estudios han demostrado cómo los niveles de los factores de la coagulación pueden verse afectados por la presencia de determinados cambios polimórficos. Un ejemplo son los polimorfismos de la región del promotor de los genes *F7* y *F12*, asociados a variaciones en los niveles de expresión (27,28). Identificar estas variantes moduladoras tiene una aplicación directa a nivel farmacológico, dado que la vida media y el aclaramiento de los factores de la coagulación son distintos para cada paciente.

En el caso de la HA, cuyo tratamiento principal consiste en la terapia de reemplazo del FVIII, existe una notable variabilidad en la respuesta farmacocinética a la infusión de factor, donde los niveles de antígeno del VWF, el grupo sanguíneo (ABO) y la edad juegan un papel importante.

En un estudio llevado a cabo con pacientes con HA grave en cuatro hospitales españoles, se reclutaron pacientes sin inhibidor con la mutación en el *F8* identificada en todos los casos y tratados con FVIII recombinante. Se seleccionaron 53 variantes comunes (SNP) en 15 genes potencialmente implicados en la farmacocinética del FVIII y se analizaron mediante NGS. Se detectaron asociaciones entre la vida media del FVIII y del SNP en *ABO*, *CLEC4M*, *SIGLEC5* y *STXBP5*, y entre el aclaramiento y *ABO*, *TMLHE* y *VWF*. Estos resultados aportan evidencias sobre la contribución de los polimorfismos en la vida media y el aclaramiento del FVIII infundido en pacientes con HA grave (29), lo que pone de manifiesto el interés y la necesidad de profundizar en el estudio de estos y de otros factores genéticos potencialmente implicados en la farmacocinética del FVIII con el objetivo de mejorar la precisión del pronóstico, adecuar el régimen profiláctico y optimizar el tratamiento de estos pacientes.

Predictores genéticos de los inhibidores

En pacientes con hemofilia, en los que el FVIII/FIX endógeno está ausente o funcionalmente inactivo, los aloanticuerpos (inhibidores) se producen como parte de la respuesta inmune del individuo a un antígeno extraño después de la terapia de reemplazo y causan la neutralización de la actividad coagulante del factor FVIII/FIX. Se ha demostrado que ciertos factores genéticos juegan un papel importante en este complejo proceso. En 2016 se realizó por primera vez un análisis completo de exomas para descubrir nuevas mutaciones que predispusieran al desarrollo de aloanticuerpos en HA grave (30). Un primer análisis identificó 28 variantes patogénicas en genes inmunorreguladores ya conocidos (espectro HLA, Ig, citocinas e IL), incluyendo tres variantes nunca descritas (en los genes *CD83*, *CD109* y *CX3CR1*) asociadas a riesgo o protección frente a la generación de inhibidores aloantigénicos. La identificación de factores que favorezcan el desarrollo de inhibidores permitirá estratificar la terapia de los pacientes por riesgo de inhibidor y tendrá un gran impacto clínico y económico.

Diagnóstico prenatal

A fines de la década de 1990, la determinación del sexo fetal en la semana 15 o 16 de gestación a través de la amniocentesis representó una gran ayuda para las familias que deseaban

un diagnóstico prenatal (DP). Sin embargo, esto también significó que el 50 % de los fetos masculinos podrían descartarse a pesar de ser sanos (31). La posibilidad de identificar la mutación causante de la enfermedad en cada familia permite llevar a cabo el DP a partir de ADN fetal obtenido tanto por amniocentesis como por biopsia corial. Esta última es la procedencia más habitual, dado que puede realizarse en fases tempranas de la gestación. El descubrimiento de la presencia de ADN fetal libre de células en el plasma de la gestante ha sido clave para el desarrollo de técnicas que permiten el diagnóstico prenatal no invasivo (NIPD) (32). Esto es muy ventajoso en el caso de las mujeres portadoras, ya que es posible detectar la presencia de cromosoma Y a partir de la novena semana de gestación con una muestra de sangre periférica de la madre y una prueba de PCR a tiempo real, de modo que un método invasivo solo estará indicado en los casos en los que el feto es varón (33).

Este conocimiento ha permitido el desarrollo de pruebas no invasivas para diagnosticar si el feto ha heredado la mutación causante de hemofilia. Una de las estrategias se basa en un enfoque de dosis de mutación relativa mediante PCR digital, que se utiliza para deducir si un feto masculino ha heredado una mutación al detectar si la concentración del alelo mutante o salvaje está sobrerrepresentada en el plasma de mujeres portadoras (34). Con el advenimiento de la NGS se han desarrollado métodos diagnósticos aplicados a plasma materno obtenido a las ocho semanas de gestación de pacientes portadoras de HA y HB, con lo que ha podido determinarse con éxito el genotipo fetal (35,36). Las nuevas aproximaciones revolucionarán sin duda las posibilidades y la práctica del consejo genético. En el futuro no es descartable que se utilicen para analizar, no únicamente mutaciones potencialmente responsables de trastornos genéticos, sino también otras variantes responsables de susceptibilidades u otras características heredables bien definidas.

Conclusiones

Desde la irrupción de la NGS, el conocimiento de la base genética de las coagulopatías congénitas, del mismo modo que para otras enfermedades hereditarias, ha crecido exponencialmente. La versatilidad de esta tecnología permite escalar la secuenciación desde un único gen hasta genomas completos, lo que permite aplicar cada una de estas aproximaciones en función de las necesidades diagnósticas. La reducción de los costes y la gran capacidad de estas plataformas han planteado un cambio en el paradigma diagnóstico de las coagulopatías congénitas, hasta llegarlas a proponer como una prueba de primera línea. La posibilidad de profundizar en la base molecular de estas enfermedades identificando mutaciones intrónicas, polimorfismos moduladores, variantes estructurales o variantes en otros genes que pueden relacionarse con los niveles de factor o con el desarrollo de inhibidor abre un abanico hasta ahora insospechado para desvelar la correlación genotipo-fenotipo en estas enfermedades.

Agradecimientos: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCIV), co-fundada por ERDF, "A way to make Europe". Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Bibliografía

1. Vidal F, Julia A, Altisent C, Puig L, Gallardo D. Von Willebrand gene tracking by single-tube automated fluorescent analysis of four short tandem repeat polymorphisms. *Thromb Haemost* 2005;93(5):976-81.
2. Kochhan L, Lalloz MR, Oldenburg J, McVey JH, Olek K, Brackmann HH, et al. Haemophilia A diagnosis by automated fluorescent ADN detection of ten factor VIII intron 13 dinucleotide repeat alleles. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5(4):497-501.
3. Berber E, Leggo J, Brown C, Berber E, Gallo N, Feilotter H, et al. ADN microarray analysis for the detection of mutations in hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1756-62.
4. Hashemi Soteh M, Peake IR, Marsden L, Anson J, Battle J, Meyer D, et al. Mutational analysis of the von Willebrand factor gene in type 1 von Willebrand disease using conformation sensitive gel electrophoresis: a comparison of fluorescent and manual techniques. *Haematologica* 2007;92(4):550-3.
5. Goodeve AC. Laboratory methods for the genetic diagnosis of bleeding disorders. *Clin Lab Haematol* 1998;20(1):3-19.
6. Vidal F, Farssac E, Altisent C, Puig L, Gallardo D. Rapid hemophilia A molecular diagnosis by a simple ADN sequencing procedure: identification of 14 novel mutations. *Thromb Haemost* 2001;85(4):580-3.
7. Corrales I, Ramírez L, Altisent C, Parra R, Vidal F. Rapid molecular diagnosis of von Willebrand disease by direct sequencing. Detection of 12 novel putative mutations in VWF gene. *Thromb Haemost* 2009;101(3):570-6.
8. Metzker ML. Emerging technologies in ADN sequencing. *Genome Res* 2005;15(12):1767-76.
9. Casals F, Idaghdour Y, Hussin J, Awadalla P. Next-generation sequencing approaches for genetic mapping of complex diseases. *J Neuroimmunol* 2012;248(1-2):10-22.
10. Borràs N, Corrales I, Ramírez L, Altisent C, Parra R, Vidal F, editors. Diseño, optimización y validación de un panel de secuenciación de 23 genes como herramienta de diagnóstico e investigación de las coagulopatías congénitas. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2015 October; Valencia, Spain: Thrombosis and Haemostasis.
11. Bastida JM, Del Rey M, Lozano ML, Sarasquete ME, Benito R, Fontecha ME, et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia* 2016;22(4):590-7.
12. Srivastava A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders - Is a new paradigm needed? *Haemophilia* 2021;(Suppl.27)3:14-20.
13. Battle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo A, Loures E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost* 2016;115(1):40-50.
14. Corrales I, Catarino S, Ayats J, Arteta D, Altisent C, Parra R, et al. High-throughput molecular diagnosis of von Willebrand disease by next generation sequencing methods. *Haematologica* 2012;97(7):1003-7.
15. Borràs N, Battle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo A, Loures E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica* 2017;102(12):2005-14.
16. Villarreal-Martínez L, Ibarra-Ramírez M, Calvo-Anguiano G, Lugo-Trampe JJ, Luna-Zaizar H, Martínez-de-Villarreal LE, et al. Molecular genetic diagnosis by next-generation sequencing in a cohort of Mexican patients with haemophilia and report of novel variants. *Blood Cells Mol Dis* 2020;83:102423.
17. Chen J, Li Q, Lin S, Li F, Huang L, Jin W, et al. The spectrum of FVIII gene variants detected by next generation sequencing in 236 Chinese non-inversion hemophilia A pedigrees. *Thromb Res* 2021;202:8-13.
18. Borràs N, Corrales I, Ramírez L, Comes N, Vidal F. Comparative analysis of three custom gene panels based on next generation sequencing for diagnostic of inherited coagulation bleeding disorders. *ISTH Virtual Congress* 2020.
19. Lyu C, Xue F, Liu X, Liu W, Fu R, Sun T, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia* 2016;22(5):e427-34.
20. Leinoe E, Zetterberg E, Kinalis S, Ostrup O, Kampmann P, Norstrom E, et al. Application of whole-exome sequencing to direct the specific functional testing and diagnosis of rare inherited bleeding disorders in patients from the Oresund Region, Scandinavia. *Br J Haematol* 2017;179(2):308-22.
21. Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, Gebhart J, Hofer S, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2019;134(23):2082-91.
22. Chatron N, Schluth-Bolard C, Fretigny M, Labalme A, Vilchez G, Castet SM, et al. Severe hemophilia A caused by an unbalanced chromosomal rearrangement identified using nanopore sequencing. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1097-103.
23. Long-read sequencing resolves structural variants in SERPINC1 causing antithrombin deficiency and identifies a complex rearrangement and a retrotransposon insertion not characterized by routine diagnostic methods [press release]. *bioRxiv*2020.
24. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost* 2015;114(4):757-67.
25. Deng J, Li D, Mei H, Tang L, Wang HF, Hu Y. Novel deep intronic mutation in the coagulation factor XIII a chain gene leading to unexpected RNA splicing in a patient with factor XIII deficiency. *BMC medical genetics* 2020;21(1):9.
26. Ferraresi P, Balestra D, Guittard C, Buthiau D, Pan-Petesh B, Maestri I, et al. Next-generation sequencing and recombinant expression characterized aberrant splicing mechanisms and provided correction strategies in factor VII deficiency. *Haematologica* 2020;105(3):829-37.
27. Sabater-Lleal M, Chillon M, Howard TE, Gil E, Almasy L, Blangero J, et al. Functional analysis of the genetic variability in the F7 gene promoter. *Atherosclerosis* 2007;195(2):262-8.
28. Corvillo F, de la Morena-Barrio ME, Marcos-Bravo C, López-Trascasa M, Vicente V, Emsley J, et al. The FXII c.-4T>C Polymorphism as a Disease Modifier in Patients With Hereditary Angioedema Due to the FXII p.Thr328Lys Variant. *Frontiers in genetics* 2020;11:1033.
29. García-Martínez I, Borràs N, Martorell M, Parra R, Altisent C, Ramírez L, et al. Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. *Thromb Haemost*; 2020.
30. Gorski MM, Blighe K, Lotta LA, Pappalardo E, Garagiola I, Mancini I, et al. Whole-exome sequencing to identify genetic risk variants underlying inhibitor development in severe hemophilia A patients. *Blood* 2016;127(23):2924-33.
31. Tedgard U. Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia-utilisation and psychological consequences. *Haemophilia* 1998;4(4):365-9.
32. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal ADN in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62(4):768-75.
33. Mokari-Zadeh N, Mesbah-Namin SA. Evaluation of an Improved Non-invasive Fetal Sex Determination in Haemophilia A Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic research. JCDR* 2015;9(7):GC01-4.
34. Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, Chi C, Mellars G, Tuddenham EG, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma ADN. *Blood* 2011;117(13):3684-91.
35. Hu P, Qiao F, Yuan Y, Sun R, Wang Y, Meng L, et al. Noninvasive prenatal diagnosis for X-linked disease by maternal plasma sequencing in a family of Hemophilia B. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017;56(5):686-90.
36. Chen C, Sun J, Yang Y, Jiang L, Guo F, Zhu Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia A by a haplotype-based approach using cell-free fetal ADN. *Biotechniques* 2020;68(3):117-21.

Búsqueda de marcadores tromboinflamatorios: una nueva cruzada para una vieja batalla

Águila Martínez S.

Grupo de Hematología y Oncología Clínico Experimental. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Murcia

Cada día va adquiriendo más relevancia el papel que las células del sistema inmunitario juegan en los procesos trombóticos o en los eventos cardiovasculares. Los neutrófilos son la primera línea de defensa del organismo contra las infecciones y la inflamación, y como tales, son los primeros efectores del sistema inmunitario innato. Estas células se encargan de eliminar patógenos mediante fagocitosis y otros mecanismos intracelulares, aunque también son capaces de eliminar patógenos o de impedir su diseminación por el organismo, liberando su contenido nuclear y granular (mecanismos extracelulares) y formando trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Este proceso, denominado NETosis, consiste en la expulsión de redes formadas por cromatina descondensada y decoradas con histonas y proteínas antimicrobianas, como la elastasa (NE) y la mieloperoxidasa (MPO), provenientes de los gránulos ubicados en el citoplasma de estas células (1). Sin embargo, la liberación de estas trampas tras la ruptura del núcleo no solo se activa por la presencia de patógenos, también puede verse activada por citoquinas (IL-8), colesterol o plaquetas activadas, entre otros. De esta forma existen dos tipos de NETosis: estéril y no estéril, dependiendo del estímulo desencadenante.

Hasta hace unos años se pensaba que la captura y la eliminación de los patógenos para evitar su invasión era la única función de las NET, pero se descubrió que, además, tienen una función fisiológica muy importante denominada inmunotrombosis (2). La inmunotrombosis consiste en la liberación de NET, que, a su vez, promueven la activación de la coagulación y, consecuentemente, generan pequeños trombos en la microvasculatura para prevenir la diseminación y la invasión de los agentes infecciosos, lo que protege al organismo del daño tisular e incluso puede llegar a eliminar dichos patógenos (2). Esta inmunidad intravascular es protectora y las NET son uno de sus mayores efectores. Sin embargo, esta respuesta puede presentar una activación descontrolada, llegar a ser patológica y, por tanto, dar lugar a trombosis arterial, venosa o a diversos eventos cardiovasculares (1,2). Así fue como se descubrió que las NET son promotoras claves de trombosis bajo diversos estímulos.

La formación de NET depende de la peptidilarginina deiminasa-4 (PAD4), enzima que cataliza la conversión de histona asociada a arginina en citrulina, lo que induce la descondensación de la cromatina. La MPO y la NE contenidas en los gránulos también median en este proceso de descondensación de la cromatina (1), aunque en la conferencia Neutrophil 2021 (theneutrophil.com) también se ha sugerido que podría existir NETosis independiente de PAD4 promovidas por estrés (datos no publicados).

La formación de NET no tiene por qué finalizar con la muerte del neutrófilo. Este tipo de NETosis es estimulada a través de TLR4 y TLR2 y se produce a través de evaginaciones de la membrana nuclear y de vesículas (3). Existen dos tipos de NETosis: NADPH oxidasa dependiente o independiente. La formación

de NET dependiente de NADPH oxidasa se inicia con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la enzima NADPH oxidasa (Nox2). Esta generación de ROS activa la PAD4, la degradación de la membrana nuclear por la MPO y la liberación del contenido nuclear y celular. Este tipo de NETosis suicida es activada por PMA (activador de la proteína quinasa C) o bacterias como *S. aureus* (3). La producción de ROS es crucial para la formación de NET, ya que los neutrófilos de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (deficiencia en NADPH oxidasa) no forman NET frente a ciertos estímulos (4). Sin embargo, la NETosis independiente de NADPH oxidasa es más rápida y se activa por la movilización de calcio promovida por ciertos estímulos, como el ionóforo. En este tipo de NETosis es clave la movilización del calcio almacenado, pero también la formación de ROS por parte de la mitocondria (5).

En nuestra investigación hemos encontrado que los neutrófilos deficientes en miR-146a están preparados para una mayor formación de NET en modelos murinos. A su vez, el SNP rs2431697 que disminuye los niveles de este miRNA en humanos también conlleva un aumento de la NETosis y se ha descrito que está asociado a eventos trombóticos en enfermedades tromboinflamatorias, como la sepsis o la fibrilación auricular (6-8). La deficiencia en este miRNA en un modelo murino promueve una mayor producción de ROS y mayor fosforilación de MAPK que neutrófilos *wild-type*, lo que promueve un incremento en la producción de NET y un estado protrombótico. Esta mayor activación de la NADPH oxidasa se sustenta en una alteración metabólica, por lo que, como puede verse en este ejemplo, el metabolismo y su reprogramación debido a factores genéticos, epigenéticos o ambientales son claves en la formación de NET y, por lo tanto, en el proceso de tromboinflamación (datos sin publicar).

Uno de los efectos de las NET en la cascada de coagulación es provocado por la NE secretada por los neutrófilos, ya que puede cortar al TFPI y favorece la formación de fibrina, lo que reduce el daño tisular y la diseminación del agente patogénico. Las NET también pueden activar el factor tisular o el FXII. Además, los componentes de las NET por separado son unos activadores muy potentes (1,3). Así, las histonas activan la agregación plaquetaria de manera directa o indirecta y son citotóxicas. El ADN libre también puede estimular la coagulación, aunque, como ya he mencionado previamente, esta y otras reacciones desencadenadas por las NET pueden ser deletéreas, lo que da lugar a graves complicaciones, como la coagulación intravascular diseminada en sepsis o la microtrombosis en COVID-19 (9-11).

Por otro lado, están las plaquetas, células claves en la regulación de la hemostasia y principales activadoras de los neutrófilos, que promueven ciertas funciones de los neutrófilos, como la fagocitosis, la producción de ROS y la formación de NET, así como el aumento de su adhesión y la trans migración en el endo-

telio, sobre todo bajo condiciones de alto flujo. Dicha interacción puede ser de forma directa, mediada por la unión de P-selectin/PSGL-1, GpIb α /Mac-1 y CD40L/CD40, o indirecta, a través de mediadores como CCL5, HMGB1 y PF4, producidos por las plaquetas o catepsina G y elastasa secretados por los neutrófilos (12). La presencia elevada de estos complejos neutrófilos-plaquetas en circulación indica un estado protrombótico o proinflamatorio. A su vez, estas dos células están conectadas por el factor Von Willebrand (FVW), proteína crucial en hemostasia. Como es ampliamente conocido, las plaquetas son reclutadas por esta proteína multimérica uniéndose a su dominio A1 a través de la GpIb α ; a su vez, los neutrófilos interactúan con las plaquetas, pero los neutrófilos también pueden interactuar directamente con el FVW (13).

La enzima que regula la funcionalidad del FVW es ADAMTS13. El ADAMTS13 corta al FVW en su dominio A2, lo que reduce el tamaño de los multímeros y, por tanto, su capacidad trombogénica (13). El FVW es secretado por el endotelio de manera constitutiva; sin embargo, tras un daño endotelial o señales inflamatorias aumenta su secreción de forma masiva, lo que, a su vez, inicia la formación del coágulo a través de la unión y de la activación de plaquetas-neutrófilos. Además, las NET también intervienen en el reclutamiento y en la agregación de plaquetas, de glóbulos rojos y de otras células sanguíneas, y el FVW, clave en la activación y en el reclutamiento plaquetario, también puede interactuar con las NET debido a su carga negativa (14). Así se crea un círculo vicioso de activación entre ambos tipos celulares (plaquetas y neutrófilos). Curiosamente, los neutrófilos también secretan enzimas que regulan negativamente la activación plaquetaria y que son capaces de proteolizar al FVW, como la NE, la ca-

tepsina G, PR3, etc. (15), aunque otras, como las α -defensinas o los oxidantes producidos por los neutrófilos, impiden su corte por ADAMTS13, lo que bloquea su interacción o por modificación del FVW, respectivamente (16-18).

Cuando se produce una respuesta inflamatoria, el receptor PSGL-1 de los neutrófilos interactúa con la selectina-P de las plaquetas activadas y del endotelio, lo que favorece su *rolling* (Fig. 1). A su vez, la integrina β 2 de los leucocitos se une a ICAM-1 en el endotelio y a otros receptores plaquetarios. Esto hace que se active la cascada de señalización de MAPK, lo que genera en último término IL-8, entre otras citoquinas y quimioquinas. Sin embargo, estos receptores de neutrófilos, como el PSGL-1, las integrinas β 2 y α ν β 3, no solo se unen a las plaquetas, sino que pueden unirse directamente al FVW, lo que favorece su adhesión estable (16). Uno de los receptores más destacados en esta interacción neutrófilo-plaqueta es Mac-1 (CD11b/CD-18), que se une a GpIb α , que es clave en la formación del trombo arterial, como se demostró en un estudio realizado en ratones deficientes en Mac-1 (19) (Fig. 1). SLC44A2 es otra proteína localizada en la superficie del neutrófilo que se une al FVW, participando en la activación de los neutrófilos (20). Sin embargo, posteriormente se observó que SLC44A2 también interactúa con la integrina α IIb β 3 plaquetaria (21).

Cuando los neutrófilos interactúan con plaquetas activadas empiezan a formar NET, lo que aumenta el reclutamiento de células sanguíneas y de proteínas, que contribuyen a la formación y estabilización del trombo. La presencia del polimorfismo rs2288904-A en el gen de la proteína SLC44A2 provoca que los neutrófilos interactúen con las plaquetas de forma más débil, lo que protege, al 22 % de los individuos que lo presentan, del desarrollo de trombosis venosa profunda (22). Además, se ha des-

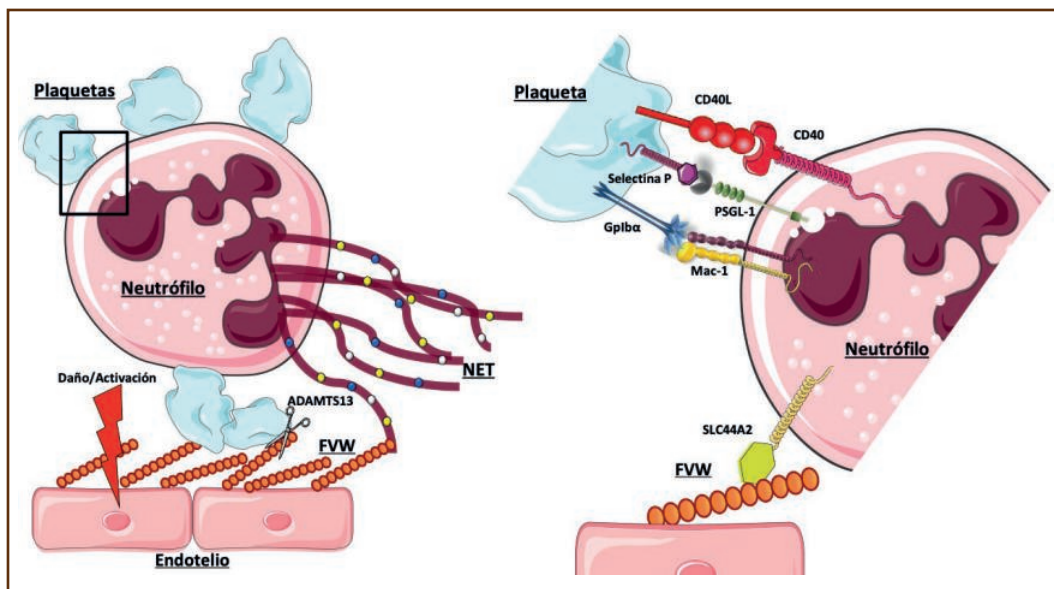


Figura 1. Resumen gráfico de las principales interacciones neutrófilo-plaqueta a través de la representación de algunos de los receptores involucrados. Muchos de estos receptores presentes en neutrófilos y plaquetas también se unen de forma directa con el factor Von Willebrand (FVW), aunque en el esquema solo se ha representado la interacción con SLC44A2. Todas estas interacciones causan la activación de distintas vías intracelulares en los diferentes tipos celulares implicados, lo que causa la formación de NET, entre otros procesos.

critico recientemente que SLC44A2 transporta la colina dentro de la mitocondria, lo que promueve un aumento en el consumo de oxígeno, en la producción de ATP y en la activación plaquetaria (22). Zirka y cols. han demostrado que la unión FVW-SLC44A2 da lugar a la formación de NET en neutrófilos preactivados por inflamación sometidos a un flujo venoso (23) (Fig. 1).

Por todo lo expuesto, puede concluirse que las interacciones y las regulaciones entre los elementos FVW-plaqueta-neutrófilo-NET son más complejas de lo que podría parecer y que todavía queda mucho por averiguar sobre la red de uniones y de mecanismos de activación/inhibición entre el sistema inmunitario y hemostático en procesos tromboinflamatorios, muchos de ellos mediados por cambios metabólicos en las células implicadas.

Bibliografía

- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18(2):134-47.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):34-45.
- Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood* 2013;122(16):2784-94.
- Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood* 2009;114(13):2619-22.
- Douda DN, Khan MA, Grasemann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(9):2817-22.
- Roldán V, Arroyo AB, Salloum-Asfar S, et al. Prognostic role of MIR146A polymorphisms for cardiovascular events in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014;112(4):781-8.
- Arroyo AB, De los Reyes-García AM, Rivera-Caravaca JM, et al. MiR-146a Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation That Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):892-902.
- Arroyo AB, Fernández-Pérez MP, Del Monte A, et al. miR-146a is a pivotal regulator of neutrophil extracellular trap formation promoting thrombosis. *Haematologica* 2021;106(6):1636-46.
- Fernández-Pérez MP, Águila S, Reguillón-Gallego L, et al. Neutrophil extracellular traps and von Willebrand factor are allies that negatively influence COVID-19 outcomes. *Clin Transl Med* 2021;11(1):e268.
- Veras FP, Cornejo Pontelli M, Meirelles Silva C, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med* 2020;217(12):e20201129.
- McDonald B, Davis RP, Kim S-J, et al. Platelets and neutrophils extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood* 2017;129(10):1357-67.
- Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res* 2018;371(3):567-76.
- Crawley JTB, De Groot R, Xiang Y, et al. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2011;118(12):3212-21.
- Grässle S, Huck V, I Pappelbaum K, et al. Von Willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(7):1382-9.
- Raife TJ, Cao W, Atkinson BS, et al. Leukocyte proteases cleave von Willebrand factor at or near the ADAMTS13 cleavage site. *Blood* 2009;114(8):1666-74.
- Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. von willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost* 2017;15(7):1285-94. DOI: 10.1111/jth.13696
- Pillai VG, Bao J, Zander CB, et al. Human neutrophil peptides inhibit cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13: a potential link of inflammation to TTP. *Blood* 2016;128(1):110-9.
- Chen J, Fu X, Wanget Y, al. Oxidative modification of von Willebrand factor by neutrophil oxidants inhibits its cleavage by ADAMTS13. *Blood* 2010;115(3):706-12.
- Wang Y, Gao H, Shi C, et al. Leukocyte integrin Mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelets GPIIb/IIIa. *Nat Commun* 2017;8:15559.
- Bayat B. Choline Transporter-Like Protein-2: New von Willebrand Factor-Binding Partner Involved in Antibody-Mediated Neutrophil Activation and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(7):1616-22.
- Constantinescu-Bercu A. Activated α IIb β 3 on platelets mediates flow-dependent NETosis via SLC44A2. *Elife* 2020;9:e53353.
- Bennett JA, Mastrangelo MA, Ture SK, et al. The choline transporter Slc44a2 controls platelet activation and thrombosis by regulating mitochondrial function. *Nat Commun* 2020;11(1):3479.
- Zirka G, Robert P, Tilburg J, et al. Impaired adhesion of neutrophils expressing Slc44a2/HNA-3b to VWF protects against NETosis under venous shear rates. *Blood* 2021;137(16):2256-66.

CS-15. Estudio de variantes genéticas raras en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y su asociación con la función plaquetaria global: proyecto RETROVE

Martín-Fernández L¹, García-Martínez I¹, Llobet D², Mojal S², Carrasco M², Vilalta N², Ramírez L¹, Comes N¹, Martínez-Sánchez J³, Soria JM⁴, Díaz-Ricart M³, Vidal F^{1,5}, Souto JC²

¹Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ²Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Hematopatología y Anatomía Patológica. Centre Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁴Endothelium Team. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ⁵Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología común y compleja. La heredabilidad de esta enfermedad se ha descrito en un 60 %, aunque el componente genético sigue siendo en gran parte desconocido. El uso de fenotipos intermediarios ha permitido identificar anteriormente factores de riesgo genéticos relacionados con la ETV. Recientemente, en el proyecto RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROMboembólica VENosa), la función plaquetaria global (test PFA-100) se ha relacionado con el riesgo de padecer ETV y, potencialmente, con un aumento de la adhesividad plaquetaria. El objetivo del presente estudio ha sido abordar la base genética subyacente a los valores del test PFA-100 y su relación con la ETV.

Métodos

Del proyecto RETROVE (n = 800), fueron seleccionados 54 pacientes con ETV y valores cortos de PFA-100, con los cartuchos colágeno-ADP y colágeno-Epinefrina, y 57 controles emparejados por edad y sexo. El estudio del exoma completo fue llevado a cabo mediante el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y secuenciación masiva (NGS), en el sistema NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático fue realizado

con los programas *BWA Enrichment* y *VariantStudio* (Illumina). Las variantes genéticas fueron filtradas por parámetros de calidad y su ubicación en genes candidatos relacionados con las plaquetas (n = 939). La asociación de variantes raras (Frecuencia del Alelo Minoritario, MAF < 1 %), agrupadas por gen, con los valores de PFA-100 y con la ETV fue estudiada mediante el análisis *SNP-set (Sequence) Kernel Association Test* (SKAT). El umbral para la significación estadística fue fijado en p = 0,05 y el método Bonferroni fue aplicado para corregir por múltiples comparaciones.

Resultados

Se han identificado 578 genes candidatos con un mínimo de 1 variante rara y un máximo de 32. Los análisis de asociación con los valores de PFA-100 revelaron 5 genes (*GRAP2*, *SMAD4*, *ARID5B*, *ACTN4* y *CLEC1B*) asociados significativamente tras la corrección de Bonferroni ($p_{\text{Bonferroni}} = 4,33 \times 10^{-5}$) (Tabla I). Todos ellos están involucrados en procesos biológicos de interés, como son la transducción de señal, la degranulación plaquetaria y la activación plaquetaria. Sin embargo, la asociación de estos 5 genes con la ETV no resultó significativa. Por otra parte, 66 genes adicionales mostraron una asociación nominal con los valores de PFA-100 (p < 0,05). De estos, 7 genes estaban asociados también de manera nominal con la ETV (Tabla II).

Tabla I. Asociaciones estadísticamente significativas tras la corrección por Bonferroni entre genes con agrupaciones de variantes raras y los valores del test PFA-100

Gen	Variantes raras (n)	Posición cromosómica*	Inductor	p	GO
<i>GRAP2</i>	2	chr22:40,297,086-40,367,384	EPI	$2,57 \times 10^{-06}$	GO:0007165 <i>Signal transduction</i>
<i>SMAD4</i>	5	chr18:48,556,583-48,611,411	EPI	$1,16 \times 10^{-05}$	GO:0007165 <i>Signal transduction</i>
<i>ARID5B</i>	6	chr10:63,661,013-63,856,707	EPI	$1,31 \times 10^{-05}$	GO:0007165 <i>Signal transduction</i>
<i>ACTN4</i>	12	chr19:39,138,267-39,221,171	EPI	$2,24 \times 10^{-05}$	GO:0002576 <i>Platelet degranulation</i>
<i>CLEC1B</i>	2	chr12:10,145,662-10,151,899	EPI	$2,32 \times 10^{-05}$	GO:0030168 <i>Platelet activation</i>

n: número de variantes raras agrupadas; ADP: adenosina difosfato; EPI: epinefrina; p: valor de p; GO: clasificación en Gene Ontology valorable en el contexto de este estudio; chr: cromosoma. *Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu/>).

Tabla II. Genes con agrupaciones de variantes raras que muestran una asociación estadísticamente significativa con los valores del test PFA-100 y la ETV

Gen	Variantes raras (n)	Posición cromosómica*	Inductor	PFA-100 p	ETV p	GO
<i>NHLRC2</i>	6	chr10:115,614,391-115,672,265	ADP	0,031	0,019	GO:0002576 <i>Platelet degranulation</i>
<i>MYLK</i>	13	chr3:123,331,143-123,603,149	EPI	0,023	0,019	GO:0004687 <i>Myosin light chain kinase activity</i>
<i>PTPRJ</i>	9	chr11:48,002,110-48,192,394	EPI	0,008	0,022	GO:0007165 <i>Signal transduction</i>
<i>PDGFC</i>	4	chr4:157,682,763-157,892,546	ADP	0,007	0,03	GO:0007165 <i>Signal transduction</i>
<i>MLPH</i>	6	chr2:238,395,878-238,463,961	EPI	0,018	0,038	GO:0051648 <i>Vesicle localization</i>
<i>EXOC3L2</i>	5	chr19:45,715,879-45,737,469	ADP	0,040	0,048	GO:0006887 <i>Exocytosis</i>
<i>JMJD1C</i>	14	chr10:64,926,988-65,225,722	ADP	0,049	0,048	GO:0140110 <i>Transcription regulator activity</i>

n: número de variantes raras agrupadas; ADP: adenosina difosfato; EPI: epinefrina; p: valor de p; GO: clasificación en Gene Ontology valorable en el contexto de este estudio; chr: cromosoma. *Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu/>).

Conclusiones

1. El estudio del exoma completo de los pacientes y controles del proyecto RETROVE ha permitido identificar genes candidatos potencialmente relacionados con la variación de los niveles de PFA-100.
2. El estudio de estos genes en toda la cohorte (n = 800) permitirá profundizar en los resultados obtenidos y aportará mayor poder estadístico para valorar su implicación con la ETV.
3. Además, la obtención de información genética del exoma completo permite ampliar y modificar el panel de genes candidatos de estudio, aportando una ventaja técnica

para el estudio de enfermedades complejas y la evaluación de nuevas hipótesis.

4. Asimismo, la realización de análisis de asociación adicionales de variantes comunes y la aplicación de estrategias analíticas avanzadas, basadas en algoritmos de aprendizaje automatizado, ayudarán a esclarecer la base genética subyacente implicada en la variación de los valores del test PFA-100 y su relación con la ETV.

Financiación: ISCIII (PI18/00434 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe".

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Sesión Plenaria

Coordinadores: **Dr. Ramón García Sanz**

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Salamanca.
Presidente de la SEHH*

Dr. Joan Carles Reverter Calatayud

*Hospital Clínic. Barcelona.
Presidente de la SETH*

Dr. Francesc Bosch Albareda

*Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Presidente del Comité Científico de la SEHH*

Dr. Víctor Jiménez Yuste

*Hospital Universitario La Paz/IdiPaz. Madrid.
Presidente del Comité Científico de la SETH*

SP-01 La cuantificación de células tumorales circulantes es el factor pronóstico más relevante al diagnóstico en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante

Garcés JJ¹, Cedena MT², Puig N³, Burgos L¹, Flores-Montero J³, Oriol A⁴, Blanchard MJ⁵, Ríos R⁶, Martín J⁷, Martínez-Martínez R⁸, Bargay J⁹, de la Rubia J¹⁰, Hernández MT¹¹, Orfao A³, Mateos MV³, Martínez-López J², Lahuerta JJ², Rosiñol L¹², Blade J², San-Miguel JF¹, Paiva B¹

¹Clínica Universidad de Navarra. CIMA. Pamplona. ²Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ³Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria. Granada. ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Sevilla. ⁸Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. ⁹Hospital Universitario Son Llàtzer. Institut d'investigació Illes Balears (IdISBa). Palma. ¹⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ¹¹Hospital Universitario de Canarias. Las Palmas. ¹²Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Introducción: Hay gran expectación en el empleo de biopsias líquidas para estratificar pacientes con cáncer. Estas técnicas serían de gran utilidad en mieloma múltiple (MM) puesto que, a pesar de su infiltración medular típicamente parcheada y/o posible enfermedad extramedular, la cuantificación tumoral se sigue realizando en médula ósea (MO). Sin embargo, no hay estudios basados en métodos de nueva generación o con un número elevado de pacientes homogéneamente tratados, analizando el valor pronóstico de la biopsia líquida.

Objetivo: Determinar el valor clínico de la cuantificación de células tumorales circulantes (CTCs) en sangre periférica (SP) y definir puntos de corte para estratificar pacientes con MM de nuevo diagnóstico.

Métodos: El estudio incluye 374 pacientes candidatos a trasplante reclutados en el ensayo clínico GEM2012MENOS65.

El tratamiento ha consistido en inducción con VRD seguido de un trasplante autólogo y consolidación con VRD, posteriormente los pacientes continuaron con mantenimiento (GEM2014MAIN). Se usó citometría de flujo de nueva generación (EuroFlow) para cuantificar las CTCs en SP (al diagnóstico) y la EMR en MO (a lo largo de todo el tratamiento). Los puntos de corte se definieron en base a la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de seguimiento es de cinco años.

Resultados: Se detectaron CTCs en el 92 % (344/374) de los pacientes. La correlación entre el porcentaje de CTCs en SP y la carga tumoral en MO fue no lineal ($p \geq 0.41$, $p < 0.001$). Estos datos sugerirían que el porcentaje de CTCs en SP podría ser indicativo de la carga tumoral total más allá de la cuantificada en un único aspirado medular. Así mismo, en un análisis multivariable, la enumeración de CTCs superó la cuantificación de la carga tumoral en MO por morfología o citometría, que carecía de valor pronóstico. Los pacientes se estratificaron en tres grupos según el porcentaje de CTCs (0 %, > 0 % a < 0.24 %, y ≥ 0.24 %) mostrando medianas de SLP (no alcanzada vs. 78 y 44 meses) y tasas de supervivencia global (SG) a 5 años (100 %, 81 % y 67 %) significativamente distintas ($p \geq 0.001$). Además, el porcentaje de CTCs fue el biomarcador diagnóstico con mayor valor pronóstico independiente en una regresión multivariable que incluía el ISS, el LDH y la citogenética (HR $\geq 3,5$). A continuación, investigamos cuál era el grado de profundidad de respuesta al tratamiento capaz de remitir el mal pronóstico asociado a las CTCs. Los pacientes con presencia de CTCs (especialmente ≥ 0.24 %) mostraron una SLP significativamente inferior ($p = 0.004$) frente a los casos sin CTCs, incluso tras haber alcanzado RC. Por el contrario, alcanzar EMR negativa prácticamente eliminaba el valor pronóstico adverso de las CTCs ($p = 0.12$). Independientemente de la profundidad de respuesta, aquellos pacientes sin CTCs al diagnóstico presentaron un pronóstico excepcional, señalando la utilidad de este biomarcador para identificar pacientes con fenotipo MGUS-like (Fig. 1).

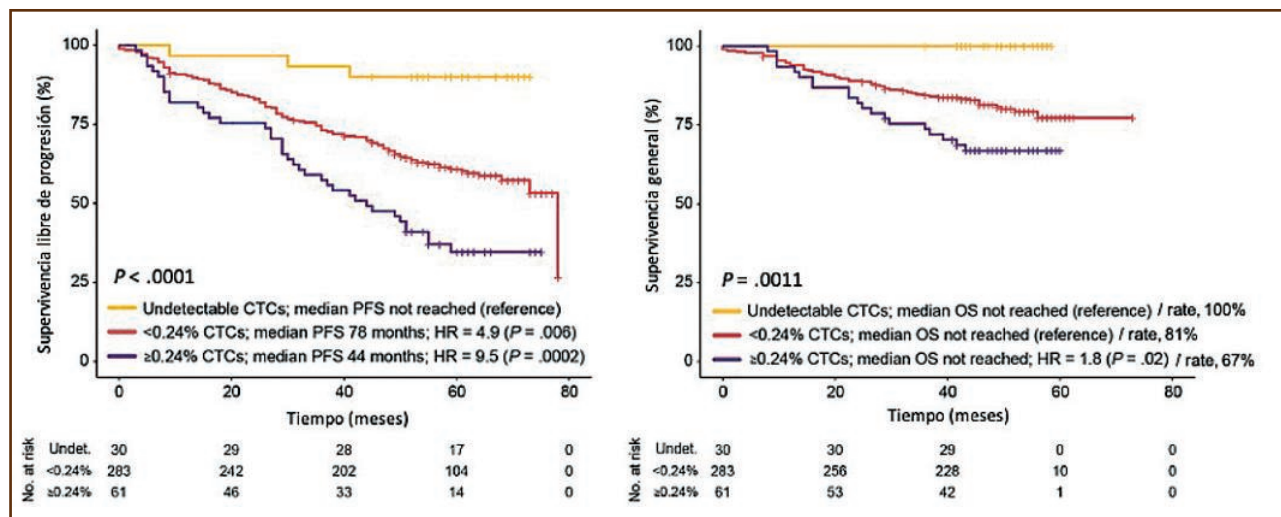


Figura 1.

Conclusiones:

1. La enumeración de CTCs superó la cuantificación de la carga tumoral en MO, siendo el factor pronóstico más relevante al diagnóstico.
2. Alcanzar EMR negativa, en contraposición a la RC, podría considerarse como el objetivo del tratamiento en pacientes con altos niveles de CTCs.
3. Aquellos casos sin CTCs al diagnóstico y EMR negativa tras consolidación, mostraron tasas de supervivencia muy prolongadas (94 % SLP y 100 % SG a 5 años) tras mantenimiento de duración limitada.

SP-02 Alto rendimiento diagnóstico de los trastornos plaquetarios congénitos mediante secuenciación de última generación. Estudio prospectivo multicéntrico español

Bastida JM¹, Lozano ML², Marín-Quílez A³, Rodríguez-Alén A⁴, Butta N⁵, Fernández-Mosteirin N⁶, Sevivas T⁷, Palma-Barqueros V², Marco-Rico A⁸, Revilla N⁹, Huertas-Aragonés J¹⁰, Marcellini S¹¹, Velasco P¹², Nieto MM¹³, Sierra-Aisa C¹⁴, Alonso MN¹⁵, López-Fernández MF¹⁶, Benito R³, González-Porras JR¹, Rivera J²

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. IBSAL. Universidad de Salamanca. Salamanca, España. ²Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB. Murcia, España. ³Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. CIC. Salamanca, España. ⁴Complejo Asistencial de Toledo. Toledo, España. ⁵Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Miguel Serevet. Zaragoza, España. ⁷Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra. Coimbra, Portugal. ⁸Hospital General de Alicante. Alicante, España. ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. ¹⁰Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid, España. ¹¹Hospital General de Segovia. Segovia, España. ¹²Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. ¹³Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén, España. ¹⁴Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia. España. ¹⁵Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz, España. ¹⁶Complejo Hospitalario Universitario Asistencia A Coruña. A Coruña, España

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras. Se clasifican en trombocitopenias hereditarias (TH) y trombocitopatías hereditarias (TFPH). En España, existe un Proyecto coordinado cuyo objetivo es la identificación precisa de los TPC empleando técnicas como la secuenciación masiva de alto rendimiento (HTS). En este estudio hemos evaluado el rendimiento diagnóstico de los TPC aplicando las estrategias de HTS de panel de genes y exoma completo (WES).

Métodos: Se incluyeron 256 *propositus* con TPC (TH = 194, TFPH = 62) con una mediana de edad de 30 años (0-74), 58 % mujeres, escala de sangrado (ISTH-BAT) de 3 (0-35) y cifra de plaquetas de $90 \times 10^9/L$ ($2-671 \times 10^9/L$). Los TPC se clasificaron según su fenotipo en específico (n = 69) (alta sospecha de gen candidato) o incierto (n = 187) (ausencia de sospecha del gen candidato). En todos los pacientes se analizó el perfil molecular mediante secuenciación con un panel HTS de 85 genes candida-

tos (plataformas Illumina e Ion Torrent). Si el resultado del panel HTS fue negativo y el fenotipo era específico y/o sindrómico se analizaron las *copy number variations* (CNVs). En el resto de casos se secuenció y analizó el WES (10 familias). Las variantes se clasificaron según criterios ACMG/AMP en patogénicas (PV), probablemente patogénicas (LPV) o significado incierto (VUS). El estudio fue aprobado por el comité ético (CAUSA – IBSAL, Salamanca, HU Reina Sofía, Murcia).

Resultados: El diagnóstico molecular se alcanzó en 167 pacientes (65 %) con un rendimiento global en los TPC con fenotipo específico de 91 % (63/69) y en los TPC con fenotipo incierto de 56 % (104/187). Identificamos la variante genética en todas las TH con fenotipo específico (36) y en el 82 % (27/33) de los TFPH de fenotipo específico. Los diagnósticos más frecuentes fueron: Trombastenia de Glanzmann (TG), enfermedad relacionada (RD) con MYH9 (MYH9-RD), síndrome de Bernard Soulier (SBS) o TPC con predisposición a leucemia aguda (FPD/AML). En el grupo de TH con fenotipo incierto, el rendimiento diagnóstico fue de 60 % (95/158) mientras que en los TFPH inciertos el diagnóstico se alcanzó en un tercio de los pacientes (9/29). En estos grupos se confirmaron los diagnósticos más frecuentes de trombocitopenia relacionada (RT) con *TUBB1*, SBS monoalélico, o *ITGA2B/ITGB3*-RT, entre otros. El estudio de las CNVs sirvió para definir 6 casos: síndrome de DiGeorge (2), trombocitopenia con ausencia de radio (1), FPD/AML (2), y FLNA-RD (1). Además, mediante WES hemos confirmado el diagnóstico de 2 enfermedades relacionadas con *GALE* y una trombocitopenia relacionada con *TPM4*. Se identificaron 177 variantes (71 no descritas previamente) en 45 genes distintos. Fueron clasificadas como PV (33 %), LPV (44 %) y VUS (23 %) (Fig. 1 en página siguiente).

Conclusiones:

1. Nuestro estudio demuestra que la detección de variantes germinales y CNVs mediante HTS de paneles y WES ofrece un alto rendimiento diagnóstico de los TPC, siendo especialmente útil en las TH, tanto con fenotipos específicos como inciertos, aunque no es tan precisa en TFPH inciertos.
2. Además, permite establecer diagnósticos de TPC ultra-raros facilitando la identificación de los primeros casos en España de enfermedades relacionadas con *GALE*, *TPM4*, *DIAPH1*, *SRC*, *GATA1*, o sitosterolemia, entre otras.

Financiación: ISCIII (PI17/01966, PI20/0926), FMM (AP172142019), SETH-FETH Premio López Borrasca 2019.

SP-03 Las mutaciones en ZMYM3 desregulan la apoptosis en células de LLC y confieren mayor sensibilidad a inhibidores de BCL2 y BCL-XL

Rodríguez Sánchez A¹, Quijada Álamo M¹, Pérez Carretero C¹, Corchete Sánchez LA¹, Hernández Sánchez M¹, Rodríguez Vicente AE¹, Santos Mínguez S¹, Miguel García C¹, Lumberras

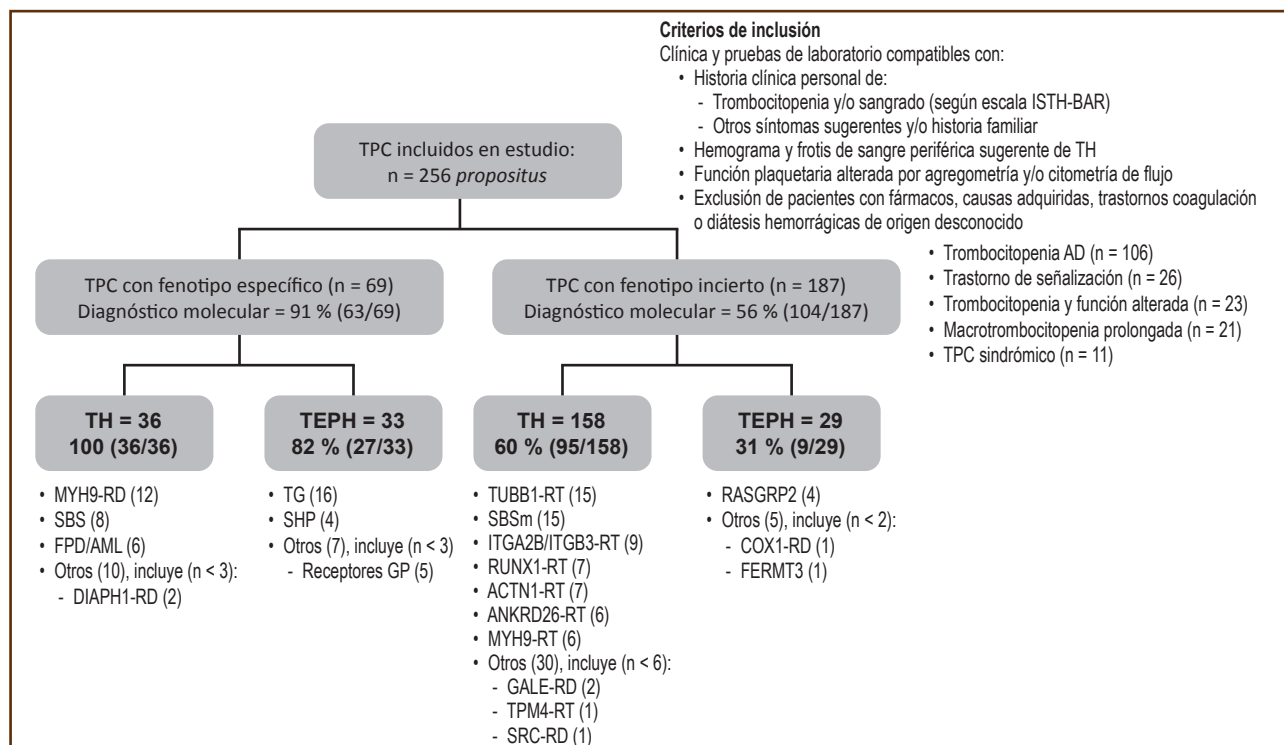


Figura 1. Rendimiento diagnóstico de los TPC según fenotipo (específico vs. incierto) y presencia de trombocitopenia hereditaria (TH) o trombocitopatía hereditaria (TFPH).

González E¹, Pujante Fernández S¹, Díaz Martín AB¹, Simón Muñoz AM¹, García de Coca A², Aguilar Franco C³, Galende del Canto J⁴, González Gascón y Marín I⁵, Hernández Rivas JÁ⁵, Ordóñez García JL, Benito Sánchez R¹, Hernández Rivas JM¹

¹Universidad de Salamanca. IBSAL. IBMCC. CSIC. Centro de Investigación del Cáncer. Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ²Servicio de Hematología. Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid. ³Servicio de Hematología. Hospital Santa Bárbara. Soria. ⁴Servicio de Hematología. Hospital del Bierzo. Ponferrada, León. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Introducción: Los estudios de secuenciación del exoma han permitido identificar más de 50 genes como posibles *driver* de la leucemia linfática crónica (LLC), muchos de los cuales aparecen mutados con bajas incidencias. Uno de estos genes es *ZMYM3*, que aparece mutado en el 2-3 % de los pacientes de LLC. Por este motivo, las implicaciones clínicas y biológicas de las mutaciones en este gen en la LLC son muy poco conocidas.

Objetivos: Determinar el impacto clínico y analizar el efecto de las mutaciones en *ZMYM3* en la patogénesis y en la respuesta al tratamiento en la LLC.

Métodos: Se analizó mediante secuenciación un panel de 54 genes personalizado en 317 pacientes de LLC, de los que se recogieron las principales variables clínicas y biológicas. Para los estudios *in vitro* se generaron líneas celulares de LLC (HG3) mediante CRISPR-Cas9 con mutaciones truncadoras en *ZMYM3* (*ZMYM3*^{MUT}) que reproducen las observadas en pacientes. Se rea-

lizó un análisis transcriptómico global mediante RNAseq de estas células en comparación con células sin mutación (*ZMYM3*^{WT}) y se estudió el efecto de las mutaciones en *ZMYM3* en apoptosis, ciclo celular, proliferación y respuesta a fármacos.

Resultados: Se identificaron 14 pacientes con *ZMYM3*^{MUT} (4,4 %), de los cuales el 80 % presentaron mutaciones de pérdida de función proteica y tenían una mayor media de mutaciones en genes *driver* (3,71 vs. 1,91, $p < 0,001$), indicativo de una mayor inestabilidad genética. El 85,7 % de ellos presentó mutaciones concurrentes en *NOTCH1* ($p < 0,0001$) y en otros genes de esta vía como *MED12*, *FBXW7* y *SPEN* ($p < 0,05$). Los enfermos con *ZMYM3*^{MUT} tenían tendencia a tener un intervalo hasta primer tratamiento más corto (34 vs. 53 meses, $p = 0,1$) y menor supervivencia global (90 vs. 150 meses, $p = 0,09$). Además, el 43,8 % (7/16) de las mutaciones en *ZMYM3* eran de carácter clonal, y su presencia se asoció con un menor tiempo hasta primer tratamiento (12 vs. 53 meses, $p = 0,02$). Los análisis transcriptómicos revelaron la infraexpresión de genes implicados en procesos biológicos como el ciclo celular y la apoptosis (FDR < 0,0001) en los clones *ZMYM3*^{MUT}. De manera consistente con estos resultados, se apreció una disminución del porcentaje de células *ZMYM3*^{MUT} en fase G2/M tanto en condiciones basales como tras irradiación ($p < 0,05$), indicativo del aumento de la inestabilidad genética observada en pacientes debido a fallos en la reparación de daño en el ADN. En paralelo, se observó una disminución de la tasa de apoptosis global ($p < 0,01$) en las células *ZMYM3*^{MUT}, debida principalmente a la sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL2,

MCL1 y BCL-XL y a la infraexpresión de procaspasas iniciadoras (caspasa-8) y ejecutoras (caspasa-7, caspasa-3). Esta disregulación de la apoptosis se tradujo en una mayor tasa de crecimiento de los clones *ZMYM3*^{MUT} ($p < 0,05$). De manera interesante, el incremento de los niveles de BCL2 y BCL-XL en las células *ZMYM3*^{MUT} se correlacionó con un aumento en la sensibilidad a sus respectivos inhibidores venetoclax y A-1331852 ($p < 0,05$).

Conclusiones:

1. En los enfermos con LLC, las mutaciones del gen *ZMYM3* se asocian con inestabilidad genética, mutaciones en la vía *NOTCH1* y un pronóstico desfavorable.
2. *ZMYM3* regula el ciclo celular y su pérdida de función favorece la evasión de la apoptosis.
3. Los pacientes *ZMYM3*^{MUT} podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de proteínas anti-apoptóticas.

Financiación: PI18/01500, PIC2-2020-25, FS/33-2020.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

SP-04 Detección hematimétrica de la triplicación de genes alfa-globina. La importancia de su diagnóstico

Ropero Gradilla P, Peral Rodrigo M, Sánchez Martínez L, González Fernández FA, Villegas Martínez A, Martínez Nieto J, Benavente Cuesta C

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La triplicación de genes alfa-globina ($\alpha\alpha\alpha$) causada por la recombinación homóloga entre los genes alfa-globina duplicados, rara vez cursa con síntomas clínicos detectables ya que los parámetros hematimétricos parecen normales. Hay dos tipos de triplicación de genes α -globina la $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$ y la $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4,2}$. La $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4,2}$ se observa comúnmente en los asiáticos, mientras que la $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$ es más frecuente en las poblaciones africanas, del Medio Oriente y del Mediterráneo. El número de genes α juega un papel muy importante en el fenotipo de la talasemia. La coherencia de una triplicación de genes alfa ($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$) es considerado un factor importante en la severidad de la β -talasemia, exacerbando la expresión fenotípica de la misma, al causar más desequilibrio entre las cadenas de globina, llegando a comportarse como una β -talasemia intermedia que en algunos casos precisan transfusiones periódicas. De modo que la detección de portadores de $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$ sería de gran ayuda para evitar casos graves de talasemia.

Objetivo: Caracterización hematimétrica de la triplicación de genes alfa heterocigota ($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos/control. Cincuenta controles sanos y 48 casos portadores de triplicación de genes alfa ($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}$) en estado heterocigoto. Los parámetros hematológicos y el recuento de reticulocitos se determinaron en un analizador Coulter LH750. Los niveles de HbA₂ y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANTTM), se descartaron aquellos que presentaron Hb A2 elevada compati-

ble con β -talasemia o Hb F aumentada. Sólo fueron seleccionados aquellos sujetos que no presentaron hemoglobinas anómalas mediante electroforesis capilar zonal y HPLC de intercambio iónico. La caracterización molecular se llevó a cabo mediante PCR multiplex con el kit comercial Alpha-Globin StripAssay y se confirmó mediante MLPA.

Resultados: Los resultados se expresan en la tabla I.

Tabla I.			
	$\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}/\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	p-valor
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4,87 \pm 0,82	4,8 \pm 0,4	0,56
Hb (g/dL)	13,22 \pm 2,33	14,2 \pm 1,2	5,4 $\times 10^{-3}$
Hematocrito (%)	40,43 \pm 7,04	41,9 \pm 3,6	0,17
VCM (fL)	82,61 \pm 7,67	88,3 \pm 4,4	5,21 $\times 10^{-6}$
HCM (pg)	27,04 \pm 3,23	29,5 \pm 1,5	4,23 $\times 10^{-6}$
CHCM (g/L)	32,64 \pm 1,74	33,6 \pm 1,2	6,9 $\times 10^{-4}$
RDW (%)	16,81 \pm 5,69	12,5 \pm 0,8	3,57 $\times 10^{-8}$
Retis (%)	2,02 \pm 2,44	1,1 \pm 0,2	0,01
HbA ₂ (%)	2,81 \pm 0,35	2,2 \pm 0,5	6,53 $\times 10^{-16}$
HbF (%)	0,75 \pm 2,07	1 \pm 0,5	0,39

Conclusiones:

1. Este estudio pone de manifiesto que la triplicación de genes α -globina presenta niveles de Hb, VCM, HCM y CHCM disminuidos respecto a los controles y el ADE aumentado, haciendo sospechar de la triplicación de genes α -globina, aunque existe un solapamiento de estos parámetros en el límite bajo de la normalidad con los controles.
2. De forma similar, los niveles de HbA₂ están más elevados, siendo éste el parámetro de mayor significancia estadística.
3. Por tanto ante valores hematimétricos en el límite bajo de la normalidad, con un ADE aumentado y HbA₂ entorno a un 3 % se debe sospechar de la existencia de una triplicación de genes α -globina. Sobre todo en los casos donde se solicite un consejo genético porque la pareja presente una β -talasemia heterocigota y la transmisión de ambas alteraciones agravaría el cuadro clínico.

SP-05 Estudio de los mecanismos de trombogénesis en pacientes con leucemia mieloide crónica bajo tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa

Águla S¹, Cuenca-Zamora E¹, Lis MJ², Noya-Pereira MS³, Gutiérrez-García V⁴, García-Hernández MC⁵, Pérez-López R⁶,

Fernández MJ⁷, Palomera LR⁸, Ortí G⁹, Rosell A¹⁰, Vallansot R¹¹, Angona-Figueras A¹², Xicoy B¹³, Conesa V¹⁴, Puerta JM¹⁵, Pérez-Encinas M¹⁶, Cortés M¹⁷, Hernández-Boluda JC¹⁸, Carreño G¹⁹, Mora E²⁰, Giraldo P²¹, Vicente V¹, Steegman JL²², Ferrer-Marín F¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Murcia. ²Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ³Hospital Teresa Herrera. A Coruña. ⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁵Hospital General de Alicante. Alicante. ⁶Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁷Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ⁸Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁹Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ¹⁰Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. ¹¹Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. ¹²Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Institut Català d'Oncologia. Girona. ¹³Hospital German Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Barcelona. ¹⁴Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. ¹⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ¹⁶Hospital Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. ¹⁷Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona. ¹⁸Hospital Clínico de Valencia. Valencia. ¹⁹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. CIBERER. Zaragoza. ²²Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: En comparación con imatinib, los ITK-2.^o/_{3.}^a G consiguen respuestas más rápidas y profundas, aumentando la probabilidad de remisión libre de tratamiento (RLT) y rescatando a pacientes en fallo. Sin embargo, debido a sus efectos "off target", el riesgo de enfermedad vascular oclusiva está incrementado. Mientras que nilotinib se asocia con una aceleración de la aterogénesis, los mecanismos de trombogénesis asociados al ponatinib no están claros. En el modelo murino se ha demostrado una microangiopatía mediada por activación endotelial y aumento del factor von Willebrand (VWF) (Latifi, Blood_2019). Los estudios en pacientes pH positivos son sin embargo muy escasos. Profundizar en estos mecanismos es importante dada la eficacia de estos fármacos en pacientes refractarios a otros ITK.

Material y métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en citrato y/o EDTA de pacientes con LMC-Fase Crónica seguidos en hospitales de la red del GELMC tratados con imatinib (300-400 mg/día), nilotinib (400 mg/24 h-300/12 h), ponatinib (30-45 mg/día), en RLT y controles sanos (n ≥ 20/grupo) (Tabla I). Evaluamos: i) niveles de VWF antigénico (VWF:Ag; su unión a colágeno (VWF:CB) y ratio VWF:CB/VWF:Ag; ii), actividad de ADAMTS13 mediante FRETS; iii) niveles de histona 3 citru-

Tabla I. Características clínico-biológicas y moleculares de los pacientes con LMC en cada grupo evaluado

	Discontinuados	Ponatinib	Nilotinib	Imatinib
n del estudio	20	21	20	20
Edad (mediana y rango)	52 (33-84)	52 (27-76)	41 (17-72)	65 (43-81)
Sexo (varón), n (%)	10 (50 %)	18 (85,7 %)	11 (55 %)	10 (50 %)
Hemoglobina g/L (media ± SD)	14,7 ±	14,4 ± 2,1	14,2	12,6
Leucocitos x10 ⁹ /L (media ± SD)	6,6	6,5	6,9	8,2
Neutrófilos x10 ⁹ /L (media ± SD)	4,2	3,8	4,0	5,1
Plaquetas x10 ⁹ /L (media ± SD)	201,6	156,3	222,6	216,9
GOT (U/L) (media ± SD)	23,0	27,3	27,1	26,2
GP (U/L) (media ± SD)	28,2	32,1	44,3	22,3
F Alcalina (U/L) (media ± SD)	132,9	130,4	116,9	121,5
Br T (mg/dL) (media ± SD)	0,7	0,8	1,2	0,5
Fase de la enfermedad	Crónica	Crónica	Crónica	Crónica
Respuesta al tratamiento en el momento de obtención de la muestra	n = 20 ≥ RMM	n = 14 ≥ RMM n = 7 RCgC	n = 16 ≥ RMM n = 4 RCgC	n = 17 ≥ RMM n = 3 RCgC
Tiempo de tratamiento (meses)	-	8,5	38,0	34,0
Grupo sanguíneo (O), n (%)	8 (40 %)	12 (57,1 %)	5 (25 %)	10 (50 %)
PFA-100 col-ADP (segundos) (mediana ± RIQ)	108 (82,7-163,7)	126,5 (115,0-162,5)	102 (93,7-129,7)	99 (19,0-114,0)
PFA-100 col-Epi (segundos) (mediana ± RIQ)	164 (124,0-182,0)	270,5* (223,7-300,0)	211,5 (162,0-300,0)	186 (142,0-266,0)

*Significativo comparado con el grupo de discontinuados p < 0,001, y con el grupo de imatinib p < 0,05.

linada (citH3) como marcador de NETs (Trampas Extracelulares de Neutrófilos); iv) reactividad plaquetaria (activación de α IIb β 3 y expresión de P-selectin) en respuesta a agonistas mediante citometría de flujo; v) actividad de la vía GPVI/p-Syk mediante *immunoblotting*; y vi) adhesión plaquetaria mediante PFA-100.

Resultados: Encontramos que los niveles de VWF:Ag y VWF:CB fueron moderadamente más elevados en pacientes tratados con ponatinib (200.2IU/dL y 205.4IU/dL) e imatinib (182.3IU/dL y 195.6IU/dL) que con nilotinib (128.9IU/dL y 155.0IU/dL) o discontinuados (139.7IU/dL y 182.2IU/dL). En comparación a estos últimos, la ratio VWF:CB/VWF:Ag (correlacionada con los niveles de multímeros de alto peso molecular) se encontraba incrementada significativamente en el grupo de ponatinib (1.09 vs. 0.6, $p < 0.05$) (Fig. 1A). Curiosamente, el análisis de la actividad de ADAMTS13, principal regulador del VWF, no mostró diferencias sustanciales entre los grupos. Respecto a la reactividad plaquetaria, en comparación al grupo control, mientras las plaquetas de los pacientes tratados con imatinib no mostraron cambios en su respuesta a los agonistas, las de los tratados con nilotinib mostraban un patrón de hiperreactividad. Por el contrario, las plaquetas de pacientes tratados con ponatinib, mostraron una hiporreactividad global que fue más marcada con los agonistas del receptor PAR1 (45 %) y de GpVI (55 %) y presentaron una menor fosforilación de Syk. En concordancia, observamos un alargamiento de los tiempos de oclusión a colágeno/epinefrina en el PFA-100 (> 300 s) en el grupo de ponatinib ($p < 0.001$). Finalmente, los niveles de citH3 en plasma, en comparación al grupo de discontinuados (0.64 OD), fueron significativamente mayores solo en el grupo de ponatinib, (1.03 vs. 0.64 OD, $p < 0.05$), pero no en el grupo de nilotinib (0.81 OD, $p = 0.56$) o de imatinib (0.58 OD, $p = 0.82$) (Fig. 1B).

Conclusiones:

1. Nuestros resultados sugieren que tanto los mayores niveles de NETs como el aumento de la ratio VWF:CB/VWF:Ag, independiente de la actividad de ADAMTS13, podrían tener un papel relevante en la patogenia de la trombosis asociada al ponatinib, postulándose como biomarcadores de trombosis.
2. Sorprendentemente, las plaquetas bajo el tratamiento con ponatinib, al contrario que con nilotinib, fueron hiporeactivas, no justificándose a priori el uso de antiagregantes en estos enfermos.
3. Nuestros hallazgos aportan valiosa información en la identificación de nuevas dianas en la tromboprofilaxis de pacientes bajo tratamiento con ITK.

SP-06 Valor pronóstico de la enfermedad mínima detectable (EMD) por citometría de 2.ª generación pretrasplante alogénico en pacientes con leucemia aguda mieloblástica

Caballero Velázquez T¹, Pérez López O², Yeguas Bermejo A³, Rodríguez Arbolí E, Colado Varela E⁴, Sempere Talens A⁵, Vidriales Vicente MB³, Quirós Caso C⁴, Reinoso Segura M¹, Prats Martín C¹, Caballero Barrigón MD³, Montesinos Fernández P, Pérez Simón JA¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Asturias. ⁵Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

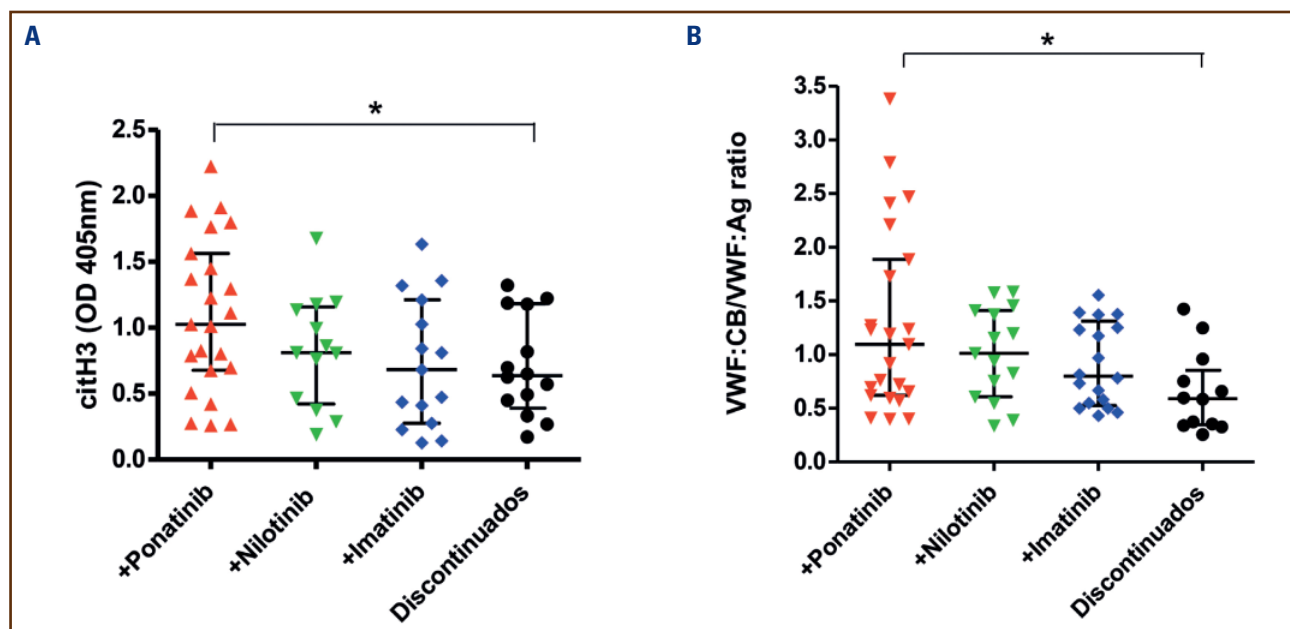


Figura 1. A. Ratio VWF:CB/VWF:Ag [cociente entre los niveles de la unión a colágeno del factor von Willebrand (VWF:CB) y sus niveles antigénicos (VWF:Ag)] en plasma de pacientes con LMC bajo tratamiento con ponatinib, nilotinib, imatinib, y discontinuados. B. Niveles plasmáticos de citH3-DNA en los mismos grupos arriba mencionados. Los complejos histona 3 citrulinada y DNA (citH3-DNA, marcador específico de NET) fueron evaluados mediante ELISA usando anti-citH3 (Abcam) y anti-DNA conjugado con peroxidasa (Cell Death Detection kit, Roche). Las comparaciones se realizaron con Mann-Whitney test y valores de * $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Introducción: El tratamiento de consolidación con trasplante alogénico es la mejor opción terapéutica para muchos pacientes con leucemia aguda mieloblástica en función de su riesgo según ELN2017 y sus comorbilidades. Sin embargo, la recaída de la LMA continúa siendo la principal causa de mortalidad post-trasplante. La presencia de EMD previa al trasplante alogénico podría ser determinante a la hora de establecer estrategias que modifiquen el pronóstico de estos pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo multicéntrico de la EMD pre-trasplante alogénico en 4 centros mediante citometría de flujo de 2.^a generación. La EMD se llevó a cabo con paneles de 8 colores basados en protocolos Euroflow. Las muestras fueron adquiridas en citómetros digitales de 8 colores (FACSCanto II) calibrados y compensados según protocolos de Euroflow.

Resultados: 295 de 318 pacientes fueron evaluados. En la **Tabla I** se reflejan las características de los pacientes. 285 (96,7 %) estaban en remisión completa (RC), 207 tenían EMD negativa, en 21 era menor del 0,1 % y en 57 \geq 0,1 %. A 2 años la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron del 69 % (IC95 63,18-74,18) y 58,4 % (IC 95 % 52,4-63,9), respectivamente. En los pacientes en RC, la SG y SLE fueron significativamente inferiores en aquellos con EMD \geq 0,1 % (76,7 % y 67,6 % en EMD-, 68,5 % y 49,7 % EMD < 0,1 % y 50 % y 36,6 % en EMD \geq 0,1 %, $p < 0,001$) (**Fig. 1**). Así mismo, la EMD \geq 0,1 % también identificó diferentes subgrupos pronósticos entre pacientes con ELN2017 de alto riesgo (SG y SLE de 63,6 % y 52,3 % en EMD- vs. 35,7 % y 18,2 % en EMD+, $p = 0,0085$ y $p = 0,0094$, respectivamente), para el riesgo

Tabla I.					
	Global (n = 318)	EMD negativa (n = 207)	EMD positiva (n = 78)	p valor	
Edad (rango)	51 (2-71)	51 (2-71)	54,5 (18-69)	0,02	
<i>Sexo receptor n (%)</i>					
Hombre	159 (50 %)	102(49,5 %)	40(52,6 %)	0,69	
<i>ELN2017 n (%)</i>					
Favorable	61 (19,2 %)	41 (19,9 %)	17 (22,4 %)	0,596	
Intermedio	152 (47,8 %)	107 (51,9 %)	33 (43,4 %)		
Adverso	91 (28,6 %)	53 (25,7 %)	24 (31,6 %)		
<i>ELN2011 n (%)</i>					
Favorable	49 (15,4 %)	31 (15 %)	15 (19,7 %)	0,318	
Intermedio I	60 (18,9 %)	48 (23,3 %)	8 (10,5 %)		
Intermedio II	118 (37,1 %)	79 (38,4 %)	30 (39,5 %)		
Adverso	77 (24,2 %)	43 (20,9 %)	21 (27,6 %)		
<i>Estado enfermedad al trasplante n (%)</i>					
1 st CR	272 (75,5 %)	176 (85,4 %)	59 (77,6 %)	0,271	
2 nd CR	29 (9,1 %)	17 (8,3 %)	11 (14,5 %)		
Otros RC	28 (8,8 %)	13 (6,3 %)	6 (7,9 %)		
<i>Active disease</i>	15 (4,7 %)	0	0		
Aplasia	6 (1,9 %)	0	0		
<i>Donante n (%)</i>					
Familiar idéntico	153 (48,1 %)	103 (50 %)	31 (40,7 %)	0,082	
Donante no relacionado	124 (39 %)	81 (39,3 %)	29 (38,1 %)		
Haploidéntico	40 (12,6 %)	22 (10,7 %)	15 (19,7 %)		
<i>Acondicionamiento n (%)</i>					
Mieloablatoivo	187 (58,8 %)	118 (57,3 %)	48 (63,2)	0,753	
No mieloablatoivo	131 (41,2 %)	87 (42,2 %)	28 (36,8 %)		
<i>Terapia de acondicionamiento n (%)</i>					
BUcY	58 (18,2 %)	44 (21,3 %)	10 (13,2 %)	0,747	
BUcY + Thiohepa	3 (0,9 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)		
FLUBU	174 (54,7 %)	112 (54,4 %)	43 (56,5 %)		
FLUBU + Cy	9 (2,8 %)	5 (2,4 %)	3 (3,9 %)		
FLUBU + Thiohepa	47 (14,8 %)	33 (16 %)	9 (11,8 %)		
FLUBU + Thiohepa + ATG	4 (1,3 %)	2 (0,9 %)	0 (0 %)		
FLUBU + ATG	2 (0,6 %)	1 (0,4 %)	1 (1,3 %)		
Cy ICT +/- ATG	6 (1,9 %)	2 (0,9 %)	2 (2,6 %)		
FLUMEL +/- Thiohepa	7 (2,2 %)	2 (0,9 %)	4 (5,2 %)		
BUX2	4 (1,3 %)	3 (1,4 %)	1 (1,3 %)		
Otros	4 (1,3 %)	1 (0,4 %)	3 (3,9 %)		
<i>Sexo del donante n (%)</i>					
Hombre	202 (63,5 %)	133 (64,6 %)	49 (64,5 %)		0,986

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.).				
	Global (n = 318)	EMD negativa (n = 207)	EMD positiva (n = 78)	p valor
Sexo donante/receptor n (%)				
Mujer/hombre	57 (17,9 %)	38 (18,4 %)	12 (15,8 %)	0,825
Profilaxis de EICR n (%)				
Tacrolimus+MTX	89 (28 %)	65 (31,6 %)	16 (21 %)	
Tacrolimus+Sirolimus	84 (26,4 %)	63 (30,6 %)	15 (19,7 %)	
Tacrolimus+Sirolimus+MMF	2 (0,6 %)	1 (0,4 %)	1 (1,3 %)	
CsA+MTX	45 (14,2 %)	21 (10,2 %)	11 (14,4 %)	
Tacrolimus/CsA+MTX+ATG	28 (8,8 %)	14 (6,7 %)	13 (17,1 %)	
Tacrolimus/CsA+MMF	25 (7,9 %)	18 (8,7 %)	7 (9,2 %)	
Tacrolimus/CsA+MMF+Cy	25 (7,9 %)	13 (6,3 %)	10 (13,1 %)	
Sirolimus+MMF+Cy	14 (4,4 %)	8 (3,9 %)	2 (2,6 %)	
CsA+Pred	3 (0,9 %)	2 (0,9 %)	0 (0 %)	
Injerto días mediana (rango)				
Neutrófilos (316/318)	16 (8-385)	16 (9-181)	16 (8-385)	0,889
Plaquetas (310/318)	13 (3-1096)	12 (3-1096)	15 (5-171)	0,317
EICR aguda n (%)				
Grado 1	198 (62,3 %)	137 (66,5 %)	41 (53,9 %)	
Grado 2	59 (18,6 %)	45 (21,8 %)	10 (13,2 %)	
Grado 3	108 (34 %)	74 (35,9 %)	28 (36,8 %)	0,149
Grado 4	16 (5 %)	12 (5,8 %)	0 (0 %)	
Grado 4	14 (4,4 %)	8 (3,9 %)	3 (3,9 %)	
EICR crónica n (%)				
Leve	131 (41,2 %)	92 (44,7 %)	26 (34,2 %)	0,269
Moderado/grave	65 (20,4 %)	47 (22,8 %)	12 (15,8 %)	
Moderado/grave	63 (19,8 %)	41 (19,9 %)	14 (18,4 %)	

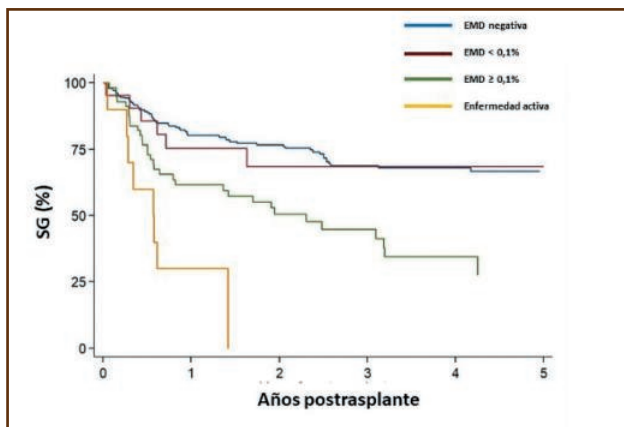


Figura 1. Supervivencia global.

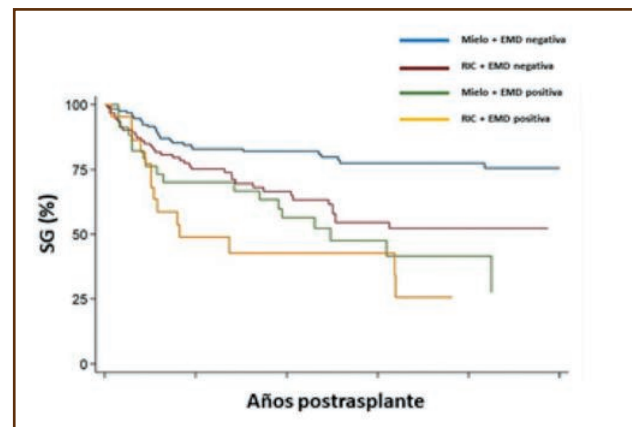


Figura 2. Supervivencia global según régimen de acondicionamiento.

intermedio: EMD- 77 % y 67,6 % vs. EMD+ 67 % y 50,5 %, $p = 0,23$ y $p = 0,056$) y para favorable: EMD- 84 % y 77,7 % vs. 48 % y 39,2 %, $p = 0,0051$ y $p = 0,0341$). Entre los pacientes con EMD negativa pretrasplante, la SG y SLE a 2 años fueron del 82 % y 71,4 % vs. 65 % y 57,6 % entre los que recibieron acondicionamiento mieloablativo vs. intensidad reducida, respectivamente, mientras que entre los que tenían EMD+ pretrasplante la SG y SLE fue del 56 % y 44,4 % en mieloablativo vs. 43 % y 25,5 % en intensidad reducida ($p < 0,001$) (Fig. 2). En análisis multivariante tiempo dependiente, el acondicionamiento (HR 2,23 $p = 0,024$ - 95 % IC 1,078-2,92), el grupo de riesgo adverso

según ELN17 (HR 2,13 $p = 0,033$ IC95 1,54-3,93) y la EMD pretrasplante (HR 3,8 $p < 0,001$ IC95 1,55- 3,93) influyeron significativamente en la supervivencia.

Conclusiones: La presencia pretrasplante de enfermedad mínima detectable mediante citometría de flujo de segunda generación identifica a un grupo de paciente con peor pronóstico y podría ser clave a la hora de seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, incluyendo el tipo de régimen de acondicionamiento.

Estudio financiado por Instituto Carlos III proyecto de investigación de salud PI17/021.

Comunicaciones orales

COVID-19

CO-145 La disfunción endotelial es un rasgo diferencial en la patogenia de la COVID-19 durante el embarazo y la preeclampsia

Palomo M¹, Youssef L², Fernández S³, Torramadé-Moix S⁴, Moreno-Castaño A⁴, Martínez-Sánchez J¹, Bonastre L⁴, Pino M⁴, Gómez-Ramírez P⁴, Martín L⁴, García Mateos E⁴, Sánchez P⁵, Ramos A¹, Crovetto F², Escolar G⁴, Carreras E¹, Castro P³, Gratacos E², Crispi F², Díaz-Ricart M⁴

¹Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona.

²BCNatal. Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ³Unidad de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Escuela de Medicina. Barcelona.

⁴Laboratorio de Hemostasia y Eritropatología. Hematopatología. Departamento de Patología. Centre Diagnòstic Biomèdic (CDB). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. ⁵Departamento de Biología Marina y Oceanografía. Instituto de Ciencias del Mar (ICM). CSIC. Barcelona

Introducción: El daño endotelial es un rasgo patogénico en la infección por SARS-CoV-2 que puede conllevar problemas circulatorios y fallo multiorgánico. La preeclampsia (PE), una complicación del embarazo, también se asocia a daño vascular. Los síntomas de la COVID-19 en mujeres embarazadas pueden derivar en un diagnóstico erróneo de PE y a un parto prematuro electivo. La diferenciación entre estas dos entidades es fundamental para optimizar el manejo de ambos tipos de pacientes.

Métodos: Se obtuvieron muestras de sangre de mujeres embarazadas con COVID-19 leve (n = 10) y grave (n = 9), con PE (n = 13) y sanas normotensas pareadas por edad gestacional (n = 10). El perfil de disfunción endotelial de estas pacientes se caracterizó mediante dos aproximaciones experimentales distintas, a) análisis de los niveles de los marcadores solubles VCAM-1, receptor I del TNF (TNFRI), angiotensina II (ANGII), heparán sulfato (HS), trombomodulina (TM), antígeno, actividad y patrón multimérico de FvW, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), C5b9, PAI-1, α 2-antiplasmina (α 2AP), actividad ADAMTS-13 y los factores angiogénicos fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) y b) evaluación de la respuesta proinflamatoria y vías de señalización intracelulares en cultivos de célula endotelial expuestos al suero de las pacientes.

Resultados: Tanto en las pacientes con COVID-19 grave como en las PE se detectaron niveles significativamente alterados de la mayoría de los biomarcadores analizados, pero con perfiles diferentes (Tabla I). Los casos graves de COVID-19 mostraron alteraciones estadísticamente significativas en los niveles de HS, NETS y PIGF, mientras que en las pacientes con PE fueron detectadas alteraciones significativas en FvW, α 2AP, VCAM-1, TNFRI, ANGIOII, PAI, c5b9 y sFlt-1. Las pacientes con COVID-19 moderado presentaron un perfil de biomarcadores similar al observado en el grupo control. El análisis multivariado no supervisado (análisis de componentes principales) mostró una clara diferencia entre PE y el resto de grupos evaluados (el primer y el segundo componente explicaron el 40,8 % y el 13,5 % de la varianza entre

Tabla I. Resultados de los niveles de biomarcadores de disfunción endotelial analizados en pacientes controles con COVID-19 leve (mCOVID-19) y grave (sCOVID-19) y con preeclampsia (PE)

	Controles (n = 10)	mCOVID-19 (n = 10)	sCOVID-19 (n = 9)	PE (n = 13)
Disfunción endotelial				
VCAM-1 (ng/mL)	167 ± 22,1	183,7 ± 28	272,4 ± 37,9*	437,5 ± 56,2 [§]
TNFRI (pg/mL)	1185,1 ± 192,3	1405,2 ± 64,6	1732,5 ± 143,1*	2732,9 ± 2700,8 [§]
HS (ng/mL)	2469,8 ± 281,8	3347,5 ± 406,4	4315 ± 725,9*	2213,7 ± 370
ANGII (ng/mL)	7715 ± 1183,3	7926,1 ± 1545,1	12036,9 ± 4813,2	18825,1 ± 4537,7*
vWF:Ag	302 ± 24,4	412 ± 39,9*	435 ± 33,4*	108 ± 11,3 ^{§¶}
vWF:Ac	298 ± 28,5	308 ± 33,6	384 ± 35,2	44 ± 8,6 ^{¶§}
vWF:Ag / vWF:Ac	1 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1‡	0,4 ± 0,1 ^{§¶}
NETS (ugr/mL)	19,2 ± 2,1	14,9 ± 1,4	38,6 ± 8,3*‡	45,7 ± 5,1**‡
C5b9 (ng/mL)	30,2 ± 3	29,4 ± 1,3	39,9 ± 3,8	53,2 ± 4,5 [§]
sFlt-1 (pg/mL)	20070 ± 3054	30960 ± 5316	22658 ± 6359	210681 ± 62080* [§]
PIGF (pg/mL)	281,3 ± 50,6	144,2 ± 28,6*	111,53 ± 26,9*	82,7 ± 14*
sFlt-1/PIGF ratio	95,3 ± 22,9	260,7 ± 63,7*	223,9 ± 60	3563,4 ± 1153,2* [§]
ADAMTS-13: Act (%)	100	100	100	100
PAI (ng/mL)	73,419 ± 6,3	77,45 ± 8,3	85,16 ± 8,6	94,4 ± 12,9
TM (ng/mL)	9,9 ± 0,2	9,8 ± 0,1	9,9 ± 0,3	9,7 ± 0,1
α 2AP (5)	101 ± 6,6	103 ± 4	113 ± 10	66 ± 5,8* [§]

Resultados expresados como media ± error estándar de la media (SEM) y p ajustadas (*p < 0,05 y †p < 0,01 frente a control; ‡p < 0,05 y §p < 0,01 frente a COVID-19 leve, y ||p < 0,05 and ¶p < 0,01 frente a COVID-19 grave).

grupos) (Fig. 1). Las principales variables con diferencias significativas entre COVID-19 grave y PE fueron aquellas relacionadas con el FvW. Esta proteína mostró alteraciones cuantitativas y cualitativas con ausencia de multímeros de alto peso molecular y una acumulación de los de bajo peso molecular (Fig. 2),

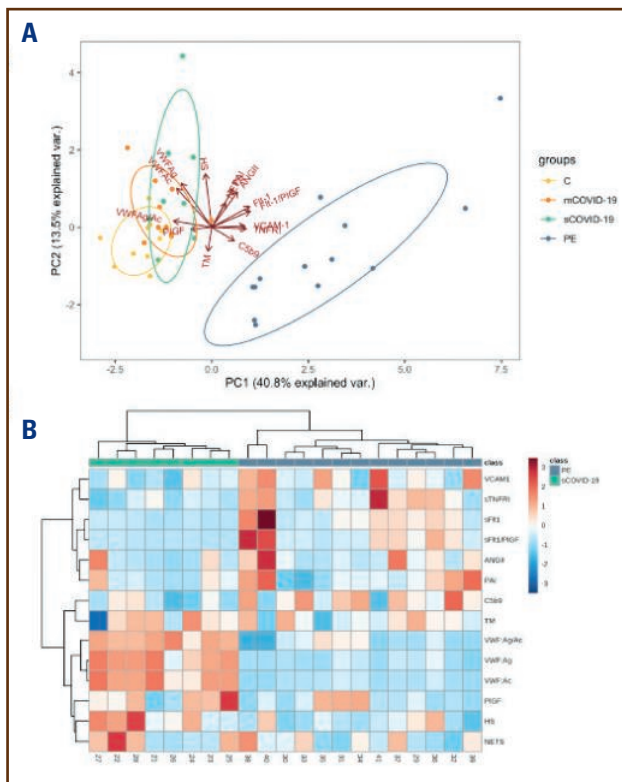


Figura 1. Análisis del perfil diferencial de niveles de marcadores solubles de disfunción endotelial entre las distintas poblaciones analizadas: Control (C), COVID-19 leve (mCOVID-19), grave (sCOVID-19) y preeclampsia (PE). En la figura 2A el resultado del análisis de componentes principales (PCA) en 2 dimensiones y en la figura 2B la agrupación jerárquica no supervisada basada en un análisis univariante que compara el COVID-19 grave con la PE. Para ello se realizó una transformación de puntuación z para la intensidad de cada biomarcador en la variabilidad de todas las muestras y cada puntuación z se muestra en el *heatmap*. Los biomarcadores (en filas) y las muestras (en columnas) se agrupan por distancia euclidiana y enlace de Ward.

asemejando un patrón de enfermedad de von Willebrand adquirida, probablemente relacionada con un desequilibrio en la regulación de la plasmina. Además, los resultados *in vitro* también indicaron que los mecanismos fisiopatológicos son diferenciales entre COVID-19 y PE e involucran la activación de p38MAPK, en la respuesta endotelial al suero de estas dos patologías.

Conclusiones: La COVID-19 grave y la PE presentan daño endotelial con perfiles diferenciales que podrían influir en las decisiones sobre el manejo de las pacientes y, eventualmente, contribuir en el desarrollo de nuevas estrategias para su tratamiento.

Fuentes de financiación: Fundació Clínic (HCB/2020/0401), Fundació La Marató de TV3 (202026-10), German Josà Carreras Leukaemia Foundation (03R/ 2019), JazzPharmaceuticals (IST-16-10355), Instituto de Salud Carlos III (FIS PI19/00888) y Generalitat de Catalunya (2017-SGR675, CERCA), Fundació Catalana de Trasplantament (Beca FCT 2021), Emili Letang - Josep Font 2020 y 2021.

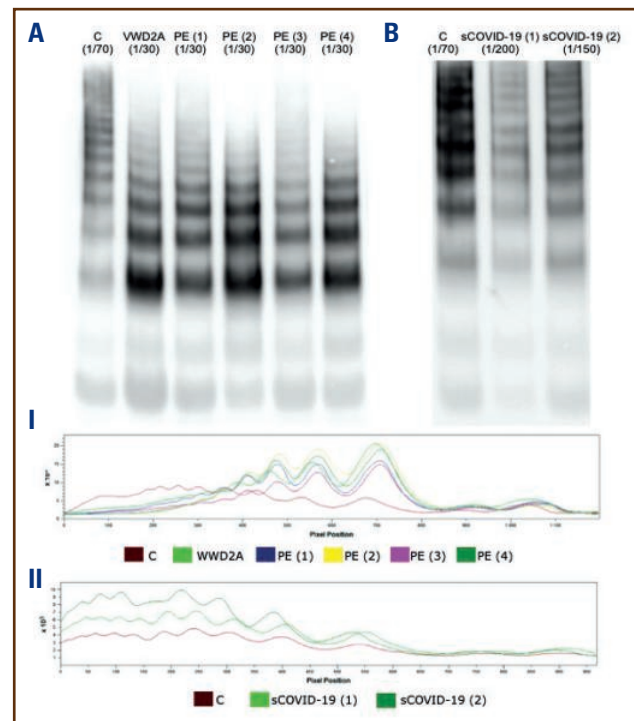


Figura 2. Déficits cuanti y cualitativos de Fw en las pacientes con PE. En el patrón multimérico de las pacientes con PE (Panel A y I) se observa un déficit en los multímeros de alto peso molecular y una acumulación de los de bajo peso comparable con el perfil multimérico de un paciente diagnosticado con enfermedad de WVD tipo 2A. Las pacientes con COVID-19 grave (sCOVID-19) no mostraron alteraciones del patrón multimérico (panel B y II).

CO-146 Perfil distintivo de la endotelio patía en COVID-19 y otros síndromes sépticos e inflamatorios

Moreno-Castaño AB¹, Fernández S², Palomo M³, Martínez-Sánchez J³, Torramadé-Moix S⁴, Pino M¹, Bonastre L¹, Gómez P¹, Martín L¹, García E¹, Téllez A², Ventosa H², Seguí S², Escolar G¹, Carreras E³, Nicolás JM², Richardson E⁵, García-Bernal D⁶, Carlo-Stella C⁷, Moraleda JM⁶, Richardson P⁸, Castro P², Díaz-Ricart M¹

¹Laboratorio de Hemostasia y Eritropatología. Hematopatología. Departamento de Anatomía Patológica. Centre Diagnòstic Biomèdic (CDB). Hospital Clínic. Barcelona, España. ²Unidad Médica de Cuidados Intensivos. Hospital Clínic. Barcelona, España. ³Josep Carreras Leukaemia Research Institute. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona, España. ⁵Frank H. Netter MD School of Medicine. Quinnipiac University. New Haven, Estados Unidos. ⁶Unidad de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia, España. ⁷Humanitas Clinical and Research Center-IRCCS. Rozzano-Milano. Milán, Italia. ⁸Dana-Farber Cancer Institute. Jerome Lipper Multiple Myeloma Center. Harvard Medical School. Boston, Estados Unidos

Introducción: La endotelopatía es un elemento clave en la fisiopatología de COVID-19, que contribuye a su alta morbimortalidad. Aunque también existe disfunción endotelial asociada a síndromes sépticos e inflamatorios, las posibles diferencias entre la endotelopatía en el contexto de la COVID-19 y estas otras entidades no han sido descritas. Nuestro objetivo fue caracterizar los biomarcadores circulares de daño endotelial en diferentes estadios clínicos de la enfermedad COVID-19 en comparación con otros síndromes inflamatorios e infecciosos y controles sanos.

Métodos: Se incluyeron 49 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (pacientes COVID-19), que fueron clasificados en función de su estado clínico en moderados, graves o críticos. También se incluyeron pacientes con otros síndromes sépticos: sepsis (S, n = 7), *shock* séptico (SS, n = 14) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa (NI-SIRS, n = 7). Fueron recolectadas muestras de plasma dentro de las 48-72 h de la hospitalización para analizar: a) sVCAM-1, VWF, ADAMTS-13, trombosmodulina (TM) y receptor de TNF soluble I (sTNFRI) como marcadores de activación endotelial, b) heparán sulfato (HS) como subrogado de la degradación del glicocálix endotelial, c) el depósito del complejo de ataque a la membrana C5b9 sobre cultivo de célula endotelial y C5b9 soluble, como indicadores de la activación del sistema complemento, d) trampas extracelulares de neutrófilos (NET), mediante la cuantificación de DNA circulante de doble cadena, para la evaluación de la activación de la inmunidad innata, y e) α 2-antiplasmina y PAI-1 como parámetros de fibrinólisis. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en donantes sanos como controles (n = 45), entre los tres grupos de COVID-19 y con los pacientes con SS, S y NI-SIRS.

Resultados: Todos los biomarcadores analizados estaban elevados en los pacientes con COVID-19 frente a los controles (p < 0,001), a excepción de la actividad de ADAMTS-13 que fue normal en ambos grupos. Se observó una relación positiva entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de VCAM-1, VWF, sTNFRI y HS (p < 0,05) (Fig. 1). Los pacientes con SS mostraron niveles significativamente más altos de VWF, TM, sTNFRI y NETS, con una actividad de ADAMTS-13 reducida (p < 0,05). Es importante destacar que la actividad de α 2-antiplasmina fue significativamente superior en los pacientes con COVID-19 críticos que en los pacientes SS (p < 0,001) (Fig. 2).

Conclusiones:

1. Los pacientes con COVID-19 presentan un aumento en los biomarcadores circulares de disfunción endotelial, activación del complemento y desregulación fibrinolítica, asociados con la gravedad de la enfermedad. La endotelopatía por COVID-19 difiere de la que se desarrolla en SS, en la que el daño endotelial también es un sustrato fisiopatológico.
2. Estos perfiles de biomarcadores pueden constituir una herramienta para el diagnóstico diferencial y para definir la intervención terapéutica en COVID-19.

Financiación: HCB/2020/0401, IST-16-10355, FIS-PI19/00888, 202026_10, 03R/2019, 2017-SGR675-CERCA, Emili Letang-Josep Font 2020/2021.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente estudio.

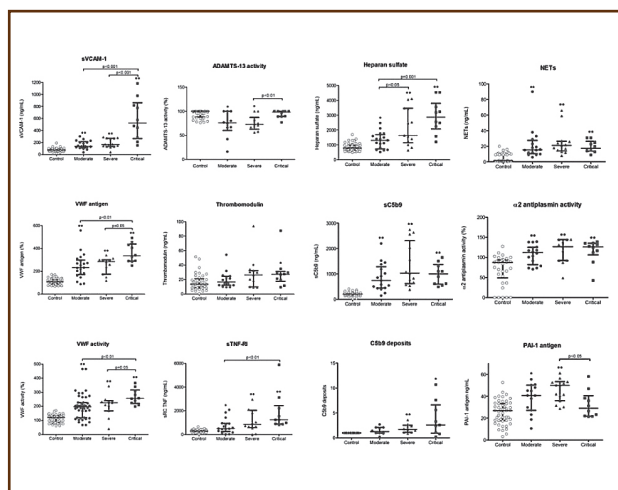


Figura 1. Biomarcadores endoteliales circulantes en pacientes con COVID-19: análisis comparativo entre grupos de gravedad. Los puntos de datos indican mediciones individuales, mientras que las barras horizontales muestran rangos intercuartiles y medianas. *p < 0,05 en comparación con el grupo de control. **p < 0,001 en comparación con el grupo de control. Los nombres de los biomarcadores están definidos por sus acrónimos en inglés (*ADAMTS-13: a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13; NETs: neutrophil extracellular traps; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; sC5b9: soluble C5b9; sVCAM-1: soluble vascular cell adhesion molecule-1; sTNFRI: soluble tumor necrosis factor receptor I; VWF: von Willebrand factor*).

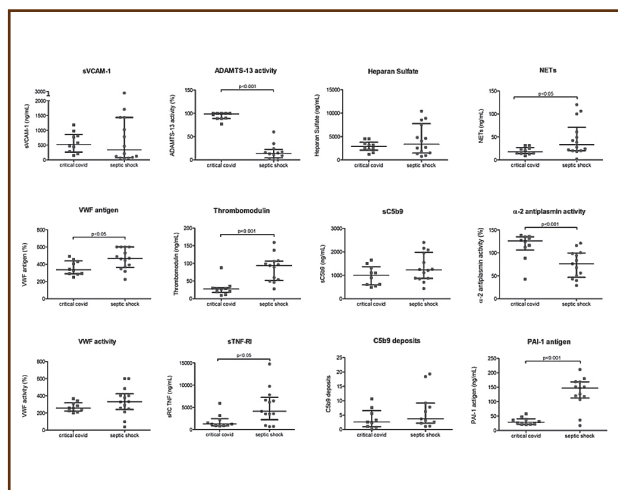


Figura 2. Comparación de biomarcadores endoteliales circulantes entre pacientes críticos con COVID-19 y con *shock* séptico. Los puntos de datos indican mediciones individuales, mientras que las barras horizontales muestran rangos intercuartiles y medianas. Los depósitos de C5b9 se expresan como multiplicativo respecto al valor del control. Los nombres de los biomarcadores están definidos por sus acrónimos en inglés (*ADAMTS-13: a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13; NETs: neutrophil extracellular traps; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; sC5b9: soluble C5b9; sVCAM-1: soluble vascular cell adhesion molecule-1; sTNFRI: soluble tumor necrosis factor receptor I; VWF: von Willebrand factor*).

CO-147 GAS6, una proteína dependiente de vitamina K implicada en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2

Morales A¹, Rojo-Rello S², Cristóbal H¹, Fiz-López A³, Arribas E³, Marí M¹, Tutusaus A¹, de la Cal-Sabater P³, Nicolaes Gerry AF⁴, Ortiz JT⁵, Bernardo D³, García de Frutos P¹

¹IIBB-CSIC. IDIBAPS. Barcelona, España. ²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, España. ³Mucosal Immunology Lab. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid, España. ⁴Department of Biochemistry. Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM). Maastricht University. Maastricht, Países Bajos. ⁵Clinic Cardiovascular Institute. Hospital Clínic. Barcelona, España

Introducción: COVID-19 es actualmente el mayor problema de salud mundial. En este momento, todavía estamos descifrando la forma específica en las que el virus que lo provoca, SARS-CoV-2, interactúa con el sistema inmunológico. Un aspecto importante es que esta respuesta, que incluye procesos inmunitarios y hemostáticos, puede descontrolarse y convertirse en una amenaza para la vida del paciente. Para contrarrestarla, el cuerpo posee mecanismos de curación, activados de manera temprana por patrones moleculares de los propios patógenos y asociados al daño (PAMPs y DAMPs). Uno de estos sistemas está compuesto por proteínas plasmáticas dependientes de vitamina K que son ligandos de los receptores de tirosina quinasa de la subfamilia TAM. El sistema consta de dos ligandos solubles, proteína S (ProS) y GAS6, y tres receptores de proteína quinasa de membrana (Tyro3, AXL y MerTK). Los componentes del sistema GAS6/TAM aumentan en afecciones inflamatorias, que incluyen septicemia y choque séptico, pero también síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) sin infección. La concentración de GAS6 en plasma se ha correlacionado con la gravedad del daño orgánico, ya sea con las puntuaciones SOFA o con el daño de órganos específicos.

Métodos: Mediante técnicas de ELISA, medimos la concentración de GAS6 y de las formas solubles de los receptores AXL y MERTK en plasma de una serie de pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias del Hospital Clínico de Valladolid durante el pico de COVID-19 (27 al 31 de marzo de 2020). Se obtuvieron muestras de 132 individuos y se determinó la presencia de SARS-CoV-2, 52 pacientes dieron negativo al SARS-CoV-2, mientras que 80 dieron positivo al virus.

Resultados: La concentración de GAS6 en plasma fue significativamente mayor en el grupo positivo de SARS-CoV-2 respecto a los negativos o a donantes sanos. Además, el valor de GAS6 se incrementó con la gravedad de la enfermedad. La concentración de GAS6 al ingreso, dividida en cuartiles era también predictiva de la mortalidad en estos pacientes, con los pacientes en el cuartil más alto de concentración de GAS6 al ingreso siendo los de peor pronóstico. En el cuartil más bajo de GAS6, todos los pacientes sobrevivieron. La concentración de sAXL, el producto de la degradación proteolítica del receptor de GAS6. En este caso, solo el grupo de pacientes con el peor pronóstico tuvo una concentración en plasma significativamente mayor en comparación con el resto de los grupos. Aun así, aquellos en el cuartil más alto mostraron una peor supervivencia que los otros grupos.

Conclusiones:

1. Los resultados sugieren que GAS6 es un mecanismo temprano de respuesta a la infección viral por SARS-CoV-2.
2. GAS6 podría representar un mecanismo de control de la respuesta inmune para proteger contra el daño orgánico resultante de la cascada de citoquinas inducida por condiciones inflamatorias intensas.
3. Una de las células diana de GAS6 en este contexto es el endotelio vascular, que demostró reducir la permeabilidad inducida por LPS.
4. GAS6 también es necesario para mantener la respuesta del endotelio vascular durante las condiciones inflamatorias, lo que permite interacciones de las células endoteliales con plaquetas y leucocitos.

CO-148 Elevados niveles de citoquinas plasmáticas en grupo sanguíneo O y su descenso significativo tras seis días de ingreso asocian mejor pronóstico en COVID-19

Tamayo Velasco Á, de la Fuente Graciani I, Pérez González S, Bombín Canal C, Caballero Berrocal JC, Pérez Martínez C, Acevedo García R, García Bacelar A, Herrera Robles KA, Bourgeois García M, Golvano Guerrero E, Cebeira Moro MJ, García de Coca A, Cuello García R, Gómez García LM, Campano García A, Gonzalo Beniro H, Martínez Paz P, Martín Fernández M, Peñarrubia Ponce MJ

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: Un mejor pronóstico en COVID-19 se ha relacionado con el grupo sanguíneo O. Una mayor severidad se ha asociado también a la liberación de citoquinas. Nuestro objetivo es describir el perfil de citoquinas y su evolución durante la hospitalización según el grupo sanguíneo ABO para proporcionar una mayor comprensión de los posibles mecanismos moleculares protectores en el grupo O.

Material y métodos: Estudio prospectivo consecutivo con 108 pacientes adultos diagnosticados de COVID-19 e ingresados en el Hospital Clínico Universitario (Valladolid, España) entre el 24 de marzo y el 11 de abril de 2020. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: i. Grupo O (n = 35), ii. Grupo A/B/AB (n = 73). Se recogieron 2 muestras de sangre de cada paciente: a. Al ingreso en planta, b. Al sexto día de ingreso hospitalario. Se midieron en cada momento 45 citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, por duplicado, utilizando un sistema MAGPIX (Luminex).

Resultados: Encontramos un menor riesgo (2,16 veces) de ventilación mecánica o muerte en pacientes con tipo sanguíneo O [log rank: p = 0,033, hazard ratio: 0,463, IC 95 % (0,213-1,004), p = 0,050] (Fig. 1). En ambos grupos sanguíneos, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Según el perfil analítico, el grupo sanguíneo O mostró niveles plasmáticos más altos de bilirrubina

total ($p = 0,009$) más bajos que el grupo A/B/AB. Al principio, todos los niveles de citoquinas estadísticamente significativos, excepto los de HGF, fueron más altos en los pacientes del grupo sanguíneo O, mientras que al sexto día de ingreso mostraron una caída significativa, entre el 20 y el 40 % (Fig. 2). Por el contrario, el grupo A/ B/AB presentó un mantenimiento de los niveles de citoquinas a lo largo del tiempo. El HGF mostró una asociación significativa con la intubación o el riesgo de mortalidad, especialmente en el grupo sanguíneo O [OR: 8,852, IC 95 % (1,540-50,878), $p = 0,015$].

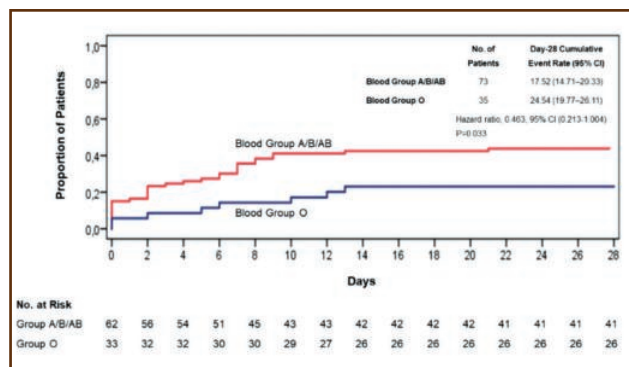


Figura 1. Regresión de Cox y Kaplan Meier según grupos ABO y su riesgo de intubación/mortalidad.

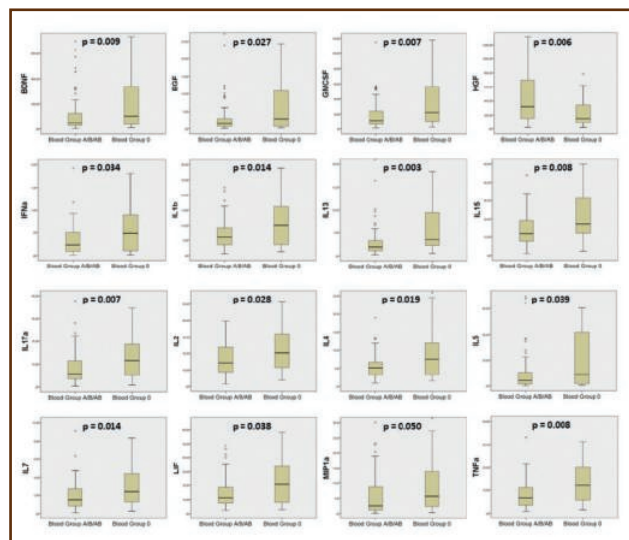


Figura 2. Box-plots que comparan niveles de citoquinas según ABO al ingreso.

Conclusiones: Nuestra cohorte mostró cómo el grupo sanguíneo O se asoció con tasas más bajas de ingreso hospitalario y menor riesgo de intubación o muerte. Los niveles elevados de citoquinas en el grupo sanguíneo O y su consecuente caída significativa después de seis días de ingreso asocian un mejor pronóstico que el grupo A/B/AB en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos también explicarían una activación temprana y efectiva

de la respuesta inmune en el grupo sanguíneo O, asociando un rápido aclaramiento viral de la infección viral, así como la importante relación entre ACE2, SARS-CoV-2 y anticuerpos anti-A y -B en la fisiopatología de COVID-19 (Fig. 3). Además, HGF se muestra como un biomarcador de mal pronóstico a través de este estudio.

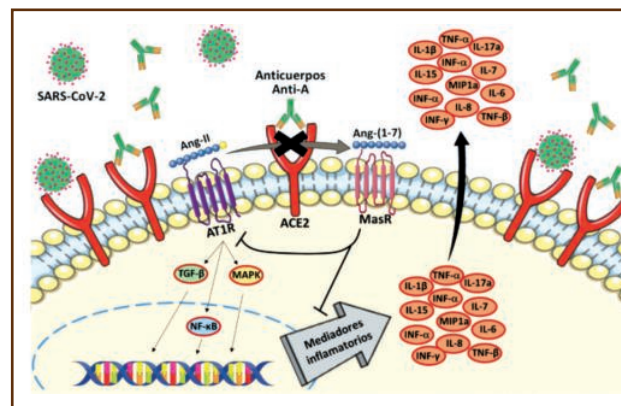


Figura 3. Inhibición competitiva de ACE2 tanto por anticuerpos anti-A como por SARS-CoV-2 en pacientes del grupo sanguíneo O.

Financiación: Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III, número COV20/00491.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-149 Análisis funcional y molecular del eje FvW/ADAMTS13 en COVID-19

Reguilón Gallego L, Grau Mirete B, de los Reyes-García AM, Miñano A, de la Morena Barrio ME, de la Morena Barrio B, Corral J, Vicente V, Lozano ML, Martínez C, González-Conejero R, Águila S

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

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad eminentemente respiratoria, pero también asocia aumento de la incidencia de trombosis. Recientes investigaciones han puesto el foco en la endotelopatía desencadenada tras la infección por SARS-CoV-2. En otras condiciones inflamatorias, la endotelopatía se ha asociado a alteraciones en la hemostasia, con aumento del nivel de factor von Willebrand (FvW) y disminución de la actividad de ADAMTS13, favoreciendo un estado protrombótico.

Objetivos: Estudiar el papel del eje FvW/ADAMTS13 y sus variantes genéticas, en la manifestación de complicaciones clínicas en pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2.

Métodos: 142 pacientes con COVID-19 fueron reclutados de los Hospitales Morales Meseguer y Reina Sofía de Murcia. En el plasma se estudiaron el FvW:Ag, FvW:CB, la actividad de ADAMTS13 y se llevaron a cabo correlaciones clínicas y estu-

dios de supervivencia. Se utilizaron donantes de sangre ($n = 50$) como controles. También se analizó el exoma en estos pacientes menores de 75 años ($n = 87$).

Resultados y conclusión: FvW:Ag, FvW:CB y ratio FvW:Ag/ADAMTS13, fueron significativamente mayores en los pacientes COVID-19 que en controles ($p < 0,0001$, para los tres parámetros), en concordancia, la actividad de ADAMTS13 fue menor ($p < 0,05$) en los pacientes. En las tres escalas de predicción de complicaciones calculadas (CURB65, qSOFA y ISTH-DIC), FvW:Ag, FvW:CB, ratio FvW:Ag/ADAMTS13 aumentaron y la actividad de ADAMTS13 disminuyó en función de la gradación ascendente de las mismas. Además, se observó un incremento de los mismos factores y una reducción de la actividad de ADAMTS13 en los pacientes que presentaron síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) vs. no-SDRA. En los pacientes con ingreso en UCI (muestra pre y posingreso) la ratio FvW:Ag/ADAMTS13 aumentó con respecto a la muestra previa al ingreso en UCI ($n = 8$, $p < 0,05$), así como en el grupo de pacientes no supervivientes durante la evolución ($n = 13$, $p < 0,01$). En los pacientes con niveles bajos de actividad ADAMTS13 (punto de corte de la curva ROC 63,25 %), la supervivencia fue menor (Breslow test, $p < 0,05$). En cuanto al análisis del exoma, se hallaron 6 pacientes con 7 variantes genéticas potencialmente patogénicas diferentes en el gen *FvW* y 7 pacientes con 4 variantes diferentes en el gen *ADAMTS13*. En los pacientes portadores de variantes genéticas en el gen del *FvW* ($n = 7$) la actividad de ADAMTS13 fue significativamente menor ($p < 0,05$). Destaca la variante p.D187H en *ADAMTS13* (rs148312697) que es deletérea ya que reduce la actividad ADAMTS13 en un 50 % y en nuestra cohorte se encuentra con una frecuencia más elevada que en población caucásica (3,45 % vs. 0,12 %, respectivamente).

Conclusiones:

1. En nuestros pacientes se produce un desequilibrio en el eje FvW/ADAMTS13, al igual que en otras endotelopatías, señalando la utilidad de la actividad de ADAMTS13 como posible predictor de mortalidad.
2. Las variantes genéticas potencialmente patogénicas halladas en los genes FvW y ADAMTS13 no se relacionaron con un mayor riesgo de padecer eventos adversos, pero la tasa de la mutación p.D187H en ADAMTS13 (rs148312697) en nuestra cohorte fue mayor que en la población normal, requiriendo futuros estudios para corroborar estos resultados preliminares.

CO-150 Perfil clínico de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia: estudio multicéntrico de 17 hospitales de la Comunidad de Madrid

Martínez-Alfonzo I¹, Díaz-Aizpun C¹, Fernández B², Arribalzaga K³, Gutiérrez-Jomarrón I⁴, Marín K⁵, Rodríguez M⁶, Palomo T⁷, Acedo N⁸, Rosado B⁹, Gómez E¹⁰, Menéndez-Cuevas M¹¹, Pascual C¹², Meijón M¹³, Rodríguez R¹⁴, García-León N¹⁵, Vilches A¹⁶, Blanco

MJ¹⁷, Velasco-Rodríguez D¹, Castros-Quismondo N⁶, Massó P¹³, Castilla L⁴, Vásquez-Rodríguez M, Mora A¹¹, Llamas-Sillero P¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ²Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. ³Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid. ⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ⁵Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁷Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. ⁸Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ⁹Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. ¹⁰Hospital Universitario del Sureste. Madrid. ¹¹Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. ¹²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ¹⁴Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. ¹⁵Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. ¹⁶Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. ¹⁷Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Los registros de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) que se llevaron a cabo durante la 1.ª ola de la COVID-19, no se hicieron en circunstancias ideales. Sin embargo, durante la 2.ª ola (1 agosto -30 noviembre) ya disponíamos de circuitos bien establecidos para pacientes con sospecha de COVID-19 y los protocolos de manejo se sustentaban en las mejores evidencias obtenidas tras la experiencia de la 1.ª ola. El objetivo del Grupo de Trombosis de la AMHH fue caracterizar las complicaciones tromboembólicas en los pacientes que debutaron con COVID-19 durante la 2.ª ola de la pandemia.

Materiales y métodos: Estudio observacional, multicéntrico, de cohorte retrospectivo que incluye adultos hospitalizados por COVID-19 aguda en alguno de los 17 hospitales participantes de la CAM entre el 01/08/2020 y el 30/11/2020, que fueron diagnosticados de ETV relacionada con la hospitalización. Se han recogido datos demográficos, características de los eventos trombóticos (clínicos y analíticos), factores de riesgo cardiovascular (FRCV), trombotofilia, complicaciones y mortalidad, y se han registrado en una plataforma web segura (TROMBOCOVID) en el software REDCap, apoyado por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Para el análisis descriptivo y el estudio estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 25.0 Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Se han considerado estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Las características de los 281 pacientes registrados se resumen en la tabla I. El 57,2 % ($n = 159$) de los pacientes son varones con una mediana de edad de 70 años (59-80). Como FRCV han destacado la HTA y dislipemia. Se han comparado los pacientes con eventos tromboembólicos venosos (TEV) diagnosticados en las primeras 48h (precoz) y después de las 48 h (tardío) del ingreso (Tabla II). Hay una mayor proporción de hombres (50 % vs. 63 %, $p = 0,045$) en el grupo de TEV tardío, y la mayoría han recibido trombotofilia con heparina (19 % vs. 86 %, $p < 0,001$). Se observa una mayor severidad de la neumonía por SARS-CoV-2 según la escala Brescia ($p < 0,001$) en pacientes con TEV tardíos, precisando un 43 % de ellos ingreso en UCI ($p < 0,001$). Por otra parte, el TEV más frecuente es el tromboembolismo pulmonar (TEP). En el grupo tardío, el 89 % de los TEP son periféricos (segmentario o subsegmentario) y los niveles de Dímero-D son más bajos que en el grupo precoz tanto en el momento del ingreso ($p < 0,001$) como al diagnóstico del evento trombótico ($p = 0,028$). Se registraron 62 *exitus* (22,3 %), sin encontrar diferencias entre TEV precoz y tardío.

Tabla I. Características de los pacientes	
	n = 281
Edad - mediana (IQR)	70 (59-80)
Sexo - n (%)	
- Hombre	159 (57,2)
- Mujer	119 (42,8)
Días síntomas a ingreso	6 (3-9)
Días ingreso a ETEV	5 (0-11,5)
Antecedentes - n (%)	
- HTA	145 (51,6)
- DM	53 (18,9)
- DL	116 (41,3)
- Tabaco	28 (10)
- Obesidad	59 (21)
- Neumopatía	40 (14,2)
- Cardiopatía	36 (12,8)
FR ETEV - n (%)	
- Catéter	5 (1,8)
- ETEV previa	17 (6)
- Enfermedad tumoral activa	20 (7,1)
- Inmovilización	19 (6,8)
Ingreso hospitalario - n (%)	260 (94,9)
Ingreso UCI - n (%)	69 (27)
Ámbito ETEV - n (%)	
- Planta	104 (38,7)
- UCI	42 (15,6)
- Tras alta	9 (3,3)
- Urgencias	114 (42,4)
Tromboprofilaxis - n (%)	145 (52,5)
Tipo ETEV - n (%)	
- TEP confirmado	239 (85,1)
- TEP probable	13 (4,6)
- TVP MMII	28 (10)
- Trombosis catéter	6 (2,1)
- TVP atípica	2 (0,7)
- Otro	5 (1,8)
TEP confirmado - n (%)	
- Central	40 (14,2)
- Segmentario	135 (48)
- Subsegmentario	56 (19,9)
- Bilateral	70 (24,9)
Severidad TEP PESI - n (%)	
- Riesgo alto	186 (74,4)
- Riesgo bajo	64 (25,6)
Dímero - D	
- Al ingreso	1900 (780-6435)
- ETEV	4904 (1985-13390)
Brescia - n (%)	
- 0	38 (14,7)
- 1	102 (39,5)
- 2	47 (18,2)
- 3	71 (27,5)

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes	
	n = 281
Complicaciones - n (%)	53 (18,9)
- Ictus	3 (1,1)
- Síndrome coronario	2 (0,7)
- Isquemia distal	2 (0,7)
- Hemorragia mayor	15 (5,3)
- Otro	33 (11,7)
Exitus - n (%)	59 (21)

Tabla II. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con ETV precoz y tardío			
	Precoz 108 (44,1 %)	Tardío 137 (55,9 %)	P
Edad - mediana (IQR)	72 (59-80)	69 (60-80)	0,83
Sexo - n (%)			
- Hombre	54 (50)	86 (63)	0,045
- Mujer	54 (50)	51 (37)	
Días síntomas a ingreso - mediana (IQR)	7 (2-11)	6 (3-8)	0,32
Días ingreso a ETEV - mediana (IQR)	0 (0-1)	10 (7-21)	< 0,001
Tromboprofilaxis - n (%)	20 (19)	118 (86)	< 0,001
Ingreso UCI - n (%)	9 (8,5)	58 (43)	< 0,001
Ámbito ETEV - n (%)			
- Planta	16 (15)	79 (58)	< 0,001
- UCI	1 (1)	40 (30)	
- Tras alta	0	7 (5)	
- Urgencias	86 (84)	9 (6,7)	
Brescia - n (%)			
- 0	20 (18)	13 (10)	< 0,001
- 1	59 (55)	37 (27)	
- 2	16 (15)	29 (21)	
- 3	13 (12)	56 (41)	
Severidad - n (%)			
- Riesgo alto	70 (69)	97 (80)	0,075
- Riesgo bajo			
TEP central/periférico - n (%)			
- Central	17 (26)	11 (11)	0,01
- Periférico*	48 (74)	90 (89)	
Dímero - D			
- Ingreso	6340 (2790-18228)	1065 (541-2005)	< 0,001
- ETEV	7512 (3330-19940)	3585 (1317-9164)	
Exitus - n (%)	23 (21,5)	33 (24,4)	0,605

*Periférico: segmentario y subsegmentario.

Continúa en la columna siguiente

Conclusiones: El evento trombótico más frecuente fue el TEP (89.5 %), confirmado por técnicas de imagen en el 85 % de los casos, y en su mayoría segmentarios o subsegmentarios. Los eventos tardíos (> 48 horas del ingreso) fueron en su mayoría TEP periféricos, cursaron con neumonía más grave, y con niveles de Dímero D menores que los eventos precoces. Sin embargo, llama la atención que no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos. Estos datos confirman, en gran parte, la caracterización de los eventos trombóticos venosos asociados a COVID-19 en la 1.ª ola de la pandemia publicados por el grupo recientemente.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía recomendada:

1. Arribalzaga K, Martínez-Alfonso I, Díaz-Aizpún C, Llamas-Sillero P, et. al, Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Incidence and clinical profile of venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients from Madrid region. *Thromb Res* 2021;203:93-100.

CO-151 Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con infección por SARS-CoV-2: en búsqueda de un marcador predictivo adecuado

Silva de Tena P, Gómez de Antonio R, Martín Rojas RM, Pérez-Rus G, Díez-Martín JL, Pascual Izquierdo C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Se ha caracterizado ampliamente el incremento de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) en pacientes con infección por SARS-CoV-2, principalmente en formas graves y en pacientes con requerimientos de cuidados intensivos incrementando su morbimortalidad. Por esta razón, está implementado el uso de heparina como profilaxis antitrombótica en los pacientes hospitalizados. En la actualidad, a pesar del amplio conocimiento de la enfermedad, no se conoce aún un marcador adecuado para predecir el desarrollo de estos eventos.

Objetivos: Describir un marcador en el momento de la llegada a Urgencias que pueda predecir el desarrollo de ETV en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente 105 pacientes con infección COVID-19 ingresados en nuestro centro entre el 1 de marzo y el 15 de abril de 2020. Durante ese tiempo se recogieron antecedentes personales, características demográficas, factores de riesgo para EDEV, parámetros analíticos al ingreso y evolución clínica de los pacientes. Se realiza un análisis descriptivo de los pacientes a través de medias y porcentajes además de un análisis comparativo mediante la prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas y el test X² para variables cualitativas. Se amplía el estudio con un análisis univariante y multivariante para identificar factores de riesgo independientes para EDEV.

Resultados: De los pacientes incluidos en el estudio, 47 (44 %) presentaron un evento tromboembólico, de los cuales 34 (32 %) lo desarrollaron durante su estancia de hospita-

lización. Trece pacientes (12 %) presentaban EDEV al momento de la admisión en urgencias. Se compararon varios parámetros entre los pacientes que desarrollaron EDEV y los pacientes que no lo desarrollaron incluyendo antecedentes personales, factores de riesgo tromboembólico (obesidad, hábito tabáquico, cáncer activo, inmovilización previa, cirugía reciente, EDEV pasada y terapia hormonal) y parámetros analíticos a su llegada a urgencias. En la **tabla I** se expone el estudio comparativo de factores entre ambos grupos de pacientes. En el análisis comparativo, entre los pacientes que desarrollan EDEV destaca, de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$), un porcentaje mayor de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, mayor porcentaje de necesidad de oxigenoterapia de alto flujo y mayor número de días de ingreso hospitalario sin aumento de la mortalidad. La determinación de un valor de dímero D por encima de 500 ng/dl y una saturación de O₂ por debajo de 95 % a la llegada de los pacientes a urgencias son confirmadas como predictores independientes de desarrollo de EDEV posterior en el análisis multivariante como se muestra en la **tabla II**. Sin embargo, el análisis de rendimiento diagnóstico mediante curva ROC prueba que el dímero D no es un predictor muy eficaz para estos pacientes con una sensibilidad de 71,9 % y especificidad de 58,6 % para valores por encima de 500 y un área bajo la curva de 0,672 (**Fig. 1**).

Tabla I. Comparación de parámetros clínico-analíticos entre pacientes con y sin desarrollo de EDEV durante el ingreso

	EDEV	NO EDEV	Sig.
Edad (años)	63 (36-86)	61 (28-95)	0,42
Sexo	V 63,8 %, M 36,2 %	V 62,1 %, M 37,9 %	0,85
Peso (kg)	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 EDEV	2,1 %	1,7 %	0,88
Inmovilización previa	8,5 %	5,2 %	0,49
Cáncer activo	4,3 %	6,9 %	0,56
Necesidad de O ₂ de alto flujo	53,2 %	25,9 %	0,004
Dímero D (ng/dl)	3613 (96-32967)	2448 (95-50354)	0,007
Plaquetas (/μL)	214000 (46000-554000)	216000 (21000-519000)	0,97

Continúa en la página siguiente

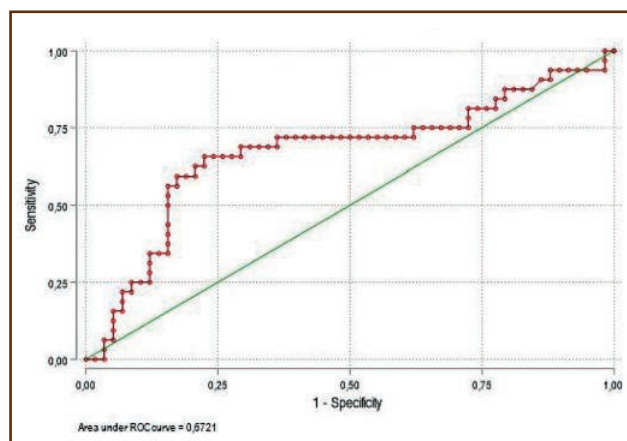
Tabla I (Cont.). Comparación de parámetros clínico-analíticos entre pacientes con y sin desarrollo de ETEV durante el ingreso

	ETEV	NO ETEV	Sig.
Linfocitos (/μL)	859 (200-1800)	998 (200-3100)	0,47
INR	1,1 (0,3-1,62)	1,27 (0,95-5,57)	0,38
Fibrinógeno (mg/dl)	716 (440-949)	741 (232-1000)	0,44
Creatinina (mg/dl)	1,03 (0,52-2,07)	0,92 (0,49-1,48)	0,072
Ferritina (ng/dl)	956 (51-3158)	1357 (50-4666)	0,28
PCR (mg/dl)	12,8 (0,9-32,9)	12,6 (0,4-35,3)	0,85
IL-6 (pg/dl)	53,8 (3,2-185,3)	96,8 (1,5-1424)	0,61
Saturación de O ₂ (%)	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.

Tabla II. Análisis de regresión univariante y multivariante

	Univariante		Multivariante	
	OR	p-valor	OR	p-valor
D-dímero > 500 ng/dl	3,620	0,007	6,734	0,013
D-dímero > 1000 ng/dl	5,444	0,001		
Saturación de O ₂ < 95 %	6,289	0,002	11,650	0,002
Saturación de O ₂ < 90 %	2,262	0,078		
Ingreso en UCI	2,41	0,052	3,710	0,27
Oxigenoterapia de alto flujo	3,258	0,005	2,831	0,137

**Figura 1.** Estudio de sensibilidad y especificidad para el d-dímero-D mediante curva ROC.**Conclusiones:**

1. En nuestro estudio, niveles altos de dímero D y saturaciones de oxígeno bajas en la determinación en urgencias parecen ser predictores del desarrollo de ETEV durante la hospitalización en pacientes con infección COVID-19.
2. No obstante, no hemos conseguido establecer un marcador potente que permita predecir la aparición de estos eventos.

CO-152 Trombosis arterial e infección por SARS-CoV-2: serie de casos

Ramos Cillán S, Solán Blanco L, Tomás Mallebrera M, Arribas Díaz AB, Cornago Navascués J, López Lorenzo JL, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Las formas clínicas graves que más frecuentemente se asocian a la infección por SARS-CoV-2 son la neumonía y la subsiguiente insuficiencia respiratoria. Sin embargo, cada día más trabajos recalcan la trascendencia de las complicaciones cardiovasculares asociadas. El riesgo aumentado de trombosis venosa que tienen los pacientes con COVID-19 es ya conocido. Sin embargo, ni la incidencia ni los mecanismos subyacentes a la trombosis de territorio arterial están aún bien definidos.

Métodos: Presentamos los casos de 4 pacientes que requirieron cirugía en nuestro centro debido a complicaciones trombóticas arteriales en el seno de la infección por SARS-CoV-2. Junto con el servicio de Radiodiagnóstico y Cirugía Vasculár se realizó una búsqueda sistemática de los pacientes con diagnóstico de trombosis de gran vaso arterial e infección concurrente por SARS-CoV-2 durante la "1.ª y 2.ª ola COVID".

Resultados: El primer paciente era un varón de 63 años, sin factores de riesgo cardiovascular, con leucemia aguda mieloblástica (LAM) de reciente diagnóstico que desarrolló una trombosis en el territorio de la aorta infrarrenal (Fig. 1A) asociado a trombo en ventrículo derecho. No presentó clínica respiratoria grave secundaria a la infección por COVID y había recibido tromboprolifaxis con heparina subcutánea hasta que presentó trombopenia grado 3. Pese a trombectomía y posterior amputación del miembro afecto, ingresó en cuidados intensivos y falleció en el contexto de una neutropenia febril en la aplasia de la quimioterapia de inducción. La segunda paciente presentó infección respiratoria COVID no complicada asociada a pérdida de fuerza y sensibilidad en miembros inferiores. Esta paciente pudo ser dada de alta tras realizarse un *bypass* axilobifemoral. Los hallazgos en el angioTAC se muestran en la figura 1B. El tercer paciente fue diagnosticado de una trombosis a nivel de aorta infrarrenal tras consultar por complicación de una herida quirúrgica en un tobillo. Al presentar ausencia de pulso distal en esa pierna se le realizó un angioTAC que demostró la presencia del trombo arterial (Fig. 1C). El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 fue accidental, un hallazgo de cribado al ingreso. Por último, la cuarta

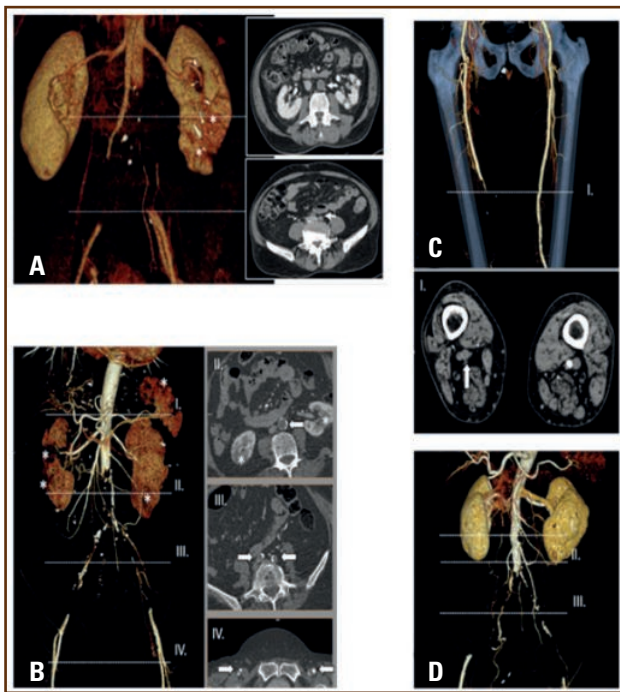


Figura 1. A. La imagen angioTAC en 3D muestra la extensa trombotosis de la aorta infrarrenal con la extensión a ambas arterias ilíacas comunes. Las imágenes en detalle muestran el defecto de repleción en la aorta infrarrenal e infartos a nivel del riñón izquierdo. B. La imagen angioTAC en 3D muestra una extensa trombotosis de la aorta infrarrenal con extensión a las arterias ilíacas con repermeabilización a nivel de las femorales comunes (flechas en imagen en detalle IV). C. Tanto la imagen en 3D como el corte axial muestran la oclusión a nivel de la arteria femoral superficial derecha. D. La imagen de TAC en 3D demuestra la obliteración trombotica de la bifurcación de la aorta con extensión a ambas ilíacas comunes.

paciente consultó por dolor en región glútea irradiado hacia el pie asociado a pérdida de fuerza y sensibilidad con frialdad y palidez. La paciente había estado hospitalizada unas semanas antes por infección respiratoria por SARS-CoV-2 no complicada y estaba recibiendo tratamiento anticoagulante con Dabigatran por una fibrilación auricular. Con los hallazgos mostrados en la **figura 1D** fue sometida a una embolectomía y posteriormente dada de alta sin incidencias. En las **tablas I y II** presentamos las principales características clínicas de los pacientes así como parámetros analíticos al momento del diagnóstico de la trombotosis.

Conclusiones:

1. La trombotosis arterial supone una complicación grave asociada a la infección por SARS-CoV-2. A diferencia de lo descrito en la literatura, ninguno de nuestros pacientes presentaba clínica respiratoria grave ni alteraciones de la hemostasia o trastornos protrombóticos. Además, 3 de nuestros pacientes estaban recibiendo tratamiento antitrombótico.
2. Por otro lado, la localización de la trombotosis en vasos arteriales y no venosos pone en jaque la hipótesis globalmente aceptada de la trombotosis venosa como princi-

Tabla I. Características clínicas y demográficas al momento del evento trombotico

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Características basales				
Edad (años)	63	63	66	85
Sexo	Varón	Mujer	Hombre	Mujer
Factores de riesgo CV	No	Diabetes, tabaco	Diabetes, HT	HT
Antecedente de cáncer	LMA (nd), vejiga (r)	Cérvix (r)	No	No
Otros antecedentes	No	FA, ictus, VIH	No	FA
Infección por COVID-19				
Test diagnóstico	PCR	PCR	PCR	PCR
SDRA	No	No	No	No
Neumonía	Sí	Sí	No	Sí
Tratamiento				
Oxígeno bajo flujo	Sí	No	No	Sí
Ventilación mecánica	No	No	No	No
Remdesivir	Sí	No	No	No
Corticoides	Sí	No	No	Sí
Anticoagulación	Profiláctica	Terapéutica	No	Terapéutica
Ciclosporina	No	No	No	No
Localización del trombo	AoIR/IC/Flzq/PDcha/VD	AoIR	FC	AoIR/IC
Técnica de imagen	TAC/ETT	TAC	TAC	TAC
Días entre infección y diagnóstico del trombo	23	20	0	25
Tratamiento	TE + BAB + A	BAB	FIL + TE + A	TE
TEV asociado	No	No	No	No
Estado	Muerto	Viva	Vivo	Viva
<small>CV: cardiovascular; HT: hipertensión arterial; LMA: leucemia mieloblástica aguda; nd: nuevo diagnóstico; r: remisión; FA: fibrilación auricular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Ao: aorta; TAC: tomografía axial computarizada; ETT: ecocardiograma transtorácico; TEV: tromboembolismo venoso; BAB: <i>bypass</i> axilobifemoral; A: amputación; TE: tromboectomía; AoIR: aorta infrarrenal; IC: arteria iliaca común; Flzq: arteria femoral izquierda; PDcha: arteria poplítea derecha; VD: ventrículo derecho; FC: femoral común; FIL: fibrinólisis local.</small>				

Tabla II. Parámetros analíticos al momento del evento trombótico				
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Recuentos sanguíneos				
Hemoglobina (g/dL)	7,2	14,4	12,8	14,8
Plaquetas (x10 ⁹ /mm ³)	37	215	296	174
Leucocitos (x10 ⁹ /mm ³)	5490	12.800	14.170	16.740
Linfocitos (x10 ⁹ /mm ³)	4800	1600	1000	1200
Neutrófilos (x10 ⁹ /mm ³)	400	10.200	12.600	14.600
Pruebas coagulación				
TP (seg)	26	14	ND	11,4
INR	2,2	1,24	1,34	1,06
TTPA (seg)	24,1	25,3	28,5	28,2
Dímero-D (ng/mL)	38.000	7097	2500	1517
Fibrinógeno (mg/dL)	824	656	1.020	912
PCR (mg/dL)	41	5,2	24,3	6,1
Ferritina (ng/mL)	3350	580	1952	ND
Anticuerpos antifosfolípido	No	No	No	ND
Factor V Leiden	No	No	No	ND
Creatinina (mg/dL)	0,9	1,47	1	0,4
LDH (U/L)	4400	980	495	274
Bilirrubina (mg/dL)	0,3	1	0,9	ND
TP: tiempo de protrombina; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; ND: no disponible.				

pal complicación vascular. Parece que la disfunción del endotelio en este contexto jugaría un papel clave en el desarrollo del trombo. Sin embargo, la fisiopatología y los factores de riesgo implicados así como la profilaxis con ácido acetilsalicílico precisan más estudios para dilucidarse por completo.

Conflicto de intereses: declaramos no presentar ningún conflicto de interés a la hora de presentar esta comunicación.

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

CO-153 Control de la traducción por la proteína de unión a mRNA CPEB4 en la biología plaquetar

Hurtado B¹, Gibert, J², Tàssies D³, Reverter, JC³, Méndez R⁴, Malumbres M¹, García de Frutos P⁵, Navarro P⁶

¹Molecular Oncology Programme. CNIO. Madrid. ²MIM-Institut de Recerca Hospital del Mar. Barcelona. ³ICMHO. Hospital Clínic. Barcelona. ⁴Mechanisms of Disease. Institute for Research in Biomedicine. Barcelona. ⁵Cell Death and Proliferation. IIBB-CSIC. Barcelona. ⁶IMIM-Institut de Recerca Hospital del Mar. Unidad Asociada IMIM-Institute of Biomedical Research of Barcelona (IIBB-CSIC). Barcelona

Introducción: Las plaquetas son células anucleadas que carecen del mecanismo de transcripción nuclear. Sin embargo, cada vez hay más datos que muestran que las plaquetas tienen mecanismos postranscripcionales que les permiten regular la expresión de un conjunto específico de proteínas, modulando la activación plaquetaria. Entre los componentes de las plaquetas, llama la atención la abundante presencia de ARN mensajero (ARNm). Este repertorio de ARNm es específico y puede traducirse en proteínas, sin embargo, se desconocen los mecanismos responsables de la traducción del ARNm y sus implicaciones biológicas. Entre estos mecanismos reguladores, las CPEB (proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmática) son una familia de proteínas que controlan la traducción del ARNm uniéndose a la región 3' UTR y regulando la longitud de la cola poli (A). Se descubrió originalmente que estas proteínas regulan la traducción de los ARN maternos durante el desarrollo embrionario, pero ahora se sabe que también regulan hasta un 20 % del transcriptoma en el organismo adulto. El objetivo principal del proyecto es analizar el papel de la proteína CPEB4 en la homeostasia y las funciones plaquetarias.

Métodos: Hemos generado ratones *knockout* condicionales para estudiar el papel de CPEB4 en plaquetas (ratón Pf4-Cre: CPEB4lox / lox). Utilizando *in vitro* (pruebas de activación y agregación plaquetaria), *in vivo* (sangrado de la cola, niveles de TPO, análisis de megacariocitopoyesis, embolia pulmonar experimental) y estrategias de alto rendimiento (proteómica), hemos analizado los efectos funcionales y el mecanismo molecular subyacente de la ausencia de CPEB4 en las plaquetas.

Resultados: CPEB4 se detecta fácilmente en extractos de plaquetas tanto de humanos como de ratones. Los animales con una deficiencia específica de plaquetas en CPEB4 muestran un recuento normal de plaquetas en sangre, pero una mayor concentración de TPO en plasma y un aumento del área y número de megacariocitos en la médula ósea. Estos resultados sugieren un aumento de la rotación de plaquetas en ausencia de CPEB4 *in vivo*. Además, las plaquetas deficientes en CPEB4 tienen tendencia a disminuir la activación y la agregación. En modelos animales de homeostasia y trombosis arterial y venosa, los animales con deficiencia de CPEB4 plaquetario mostraron tiempos de hemorragia ligeramente aumentados y menos tendencia a la formación de trombos. Los datos de proteómica que comparan plaquetas WT con aquellas que carecen de CPEB4 sugieren mecanismos de acción de esta vía reguladora y posibles dianas relevantes.

Conclusiones:

1. El control de la traducción de ARN por CPEB4 representa un nuevo mecanismo regulador de la función plaquetaria. La ausencia de CPEB4 reduce la activación plaquetaria por la trombina.
2. Los ratones con deficiencia de CPEB4 en plaquetas mostraron menos trombosis y aumento de sangrado.
3. Estos resultados subrayan la importancia del ARNm en la biología plaquetaria.

CO-154 Evaluación clínica y biológica de la segunda familia con trombocitopenia relacionada con GATA-1 y grupo sanguíneo Lu nulo

Rodríguez-Alén A¹, Palma-Barqueros V², Revilla Calvo N³, Rollón-Simón N¹, Zamora Cánovas A², Padilla Ruiz J², Sánchez-Fuentes A², Marín-Quílez A⁴, González-Porras JR⁴, Vicente García V², Cuesta Tovar J¹, Puente F⁵, Muñiz-Díaz E⁶, Lozano Almela ML², Bastida Bermejo JM⁴, Rivera Pozo J²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

²Centro Regional de Hemodonación. Murcia. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. Zaragoza. ⁶Banc de Sang i Teixits de Catalunya. Barcelona

Introducción: Hasta la fecha se han identificado aproximadamente una decena de raras variantes germinales en el factor de transcripción GATA-1, asociadas a trombocitopenia de severidad variable, anemia diseritropoyética y disfunción plaquetaria. Una de ellas, es la variante c.1240T>C [p.X414R] que elimina el codón de parada y da lugar a un GATA-1 con una secuencia extralarga de 42 aminoácidos. Esta alteración, se ha descrito en una única familia con macrotrombocitopenia leve asociada, en varones, con el muy raro grupo sanguíneo Lutheran (Lu) a- b- (Lu nulo) caracterizado por la falta de antígenos Lu en los eritrocitos.

Objetivo: Explorar y confirmar la asociación de la variante GATA-1 p.X414R y el fenotipo eritrocitario de Lu nulo.

Métodos: En el Proyecto Español de Caracterización de Trastornos Plaquetarios Congénitos (Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas [GEAPC]), reclutamos dos pacientes (propositus [P1] e hijo (P2) con macrotrombocitopenia desde la infancia y sangrado moderado. Se realizó la evaluación clínica, el estudio del fenotipo plaquetario y el análisis de su ADN mediante secuenciación del alto rendimiento con un panel de 90 genes (HTS-PG, Plataforma Ion Torrent).

Resultados: La madre de P1, fallecida de muerte súbita por miocardiopatía, y otros parientes maternos tenían macrotrombocitopenia. P1 sufrió un hematoma intraparenquimatoso tras síncope de esfuerzo, que requirió varias intervenciones quirúrgicas por complicaciones neurológicas y transfusiones de plaquetas. Fue diagnosticado de miocardiopatía septal hipertrófica. Sus tres hijos, incluyendo P2, están en seguimiento por posible miocardiopatía hipertrófica familiar. P1 y su mujer, cuyo padre falleció de

leucemia y tenía plaquetas bajas, eran primos segundos. P2 sufre de epilepsia y su trombocitopenia ha mejorado con la edad sin tratamiento específico. Nuestro estudio, confirmó la macrotrombocitopenia grave y moderada en P1 y en P2, respectivamente (1 y 73 x10⁹ plaq/L). Los ensayos de citometría mostraron también plaquetas grandes, con expresión aumentada de las glicoproteínas Ib/IX, IIb/IIIa, Ia y GPVI). La unión de fibrinógeno inducida por agonistas y la secreción de gránulos α no estaba alterada significativamente. Mediante HTS-PG identificamos en P1 y en P2 la variante c.1240T>C (p.X414R) de GATA-1 en hemigiosis, que se confirmó por secuenciación de Sanger. P1 falleció poco después de nuestro estudio, pero en P2 el estudio serológico de sus glóbulos rojos corroboró el fenotipo Lu a- / Lu b-. Su madre y hermana, portadoras heterocigotas de p.X414 y un hermano (no portador) no presentaban trombocitopenia y expresaban Lu a- / Lu b+ en sus glóbulos rojos. El análisis molecular en dos donantes de sangre con el raro fenotipo eritrocitario Lu nulo no identificó la variante p.X414R de GATA-1.

Conclusiones:

1. Reportamos la segunda familia en el mundo con macrotrombocitopenia asociada a la variante de GATA-1 p.X414R y al raro fenotipo nulo de Lu.
2. El fenotipo clínico, y su severidad, es variable en los portadores sugiriendo la influencia de otros factores.
3. La variante c.1240T>C [p.X414R] de GATA-1 se confirma como una condición genética suficiente, pero no única o necesaria, para suprimir la expresión de los antígenos Lutheran.
4. El mecanismo molecular subyacente está por desvelar, pero podría relacionarse con la alteración funcional del dominio de transactivación C-terminal de GATA1.

Financiación: ISCIII-Feder P117/01311, P117/01966, PI 20-0926, FMM AP172142019, SETH-FETH Premio López Borrasca 2019, F. Séneca 19873/GERM/15, Ayudas GT-Patología Hemorrágica-SETH.

CO-155 Identificación y caracterización de una nueva variante patogénica en el gen TPM4 asociada a macrotrombocitopenia congénita

Marín Quílez A¹, Fernández-Infante C¹, Vuelta E¹, García-Tuñón I², Manrique-Gonzalo MA¹, Santos-Minguez S², Miguel-García C³, Palma-Barqueros V¹, Llorente-González C¹, Millán-Salanova M⁴, López-Cadenas F¹, Díez-Campelo M¹, González T³, González-Porras JR³, Guerrero C³, Vicente-Manzanares M², Benito R³, Rivera J¹, Hernández-Rivas JM², Bastida, JM¹

¹Centro de Investigación del Cáncer. CSIC. Universidad de Salamanca.

Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca.

²Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca.

³Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca.

⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia

Introducción: Las macrotrombocitopenias congénitas (MCTP) son trastornos raros y heterogéneos causados por alteraciones en genes implicados en las diferentes fases de la megacariopoyesis. Actualmente, solo se han identificado dos familias, no relacionadas, con MCTP causada por alteraciones en el gen *TPM4* (*TPM4-RT*), que codifica la proteína tropomiosina-4 (TPM4). El objetivo de nuestro estudio fue identificar las variantes genéticas asociadas al desarrollo de MCTP y su caracterización morfológica y funcional.

Metodología: Secuenciación y análisis del exoma completo (WES) en una familia con 5 miembros afectados de macrotrombocitopenia autosómica dominante y sangrado variable (Tabla I) dentro del Proyecto Español de Caracterización de Trastornos Plaquetarios Congénitos. El fenotipo hemorrágico (BS) se evaluó usando la escala ISTH-BAT. La caracterización funcional incluyó: hemograma y frotis de sangre periférica, agregometría (LTA), citometría de flujo (CMF) y Western-Blot (WB). Las proteínas del citoesqueleto y el *spreading* plaquetario se analizaron por inmunofluorescencia (IF) sobre fibrinógeno. Los niveles de mRNA de las tropomiosinas 1-4 se evaluaron mediante qPCR.

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. La *propositus* era una mujer de 40 años con macrotrombocitopenia leve crónica y sangrado moderado (II-2). Mediante WES identificamos una nueva variante *nonsense* (c.322C>T, p.Gln108*) en *TPM4* (NM_003290.3). La LTA mostró una moderada hiporrespuesta a ácido araquidónico y epinefrina y leve a ADP. La CMF mostró una expresión normal de las glicoproteínas de superficie (GPIIX, GPIb, GPVI, $\alpha_{IIb}\beta_3$) y secreción de gránulos α/δ . Mediante *immunoblotting* detectamos niveles de TPM4 significativamente reducidos respecto a plaquetas control. Los niveles de mRNA de TPM2 y TPM3 en la enferma fueron 8 y 14 veces (respectivamente) más altos que en los controles, sugiriendo un posible mecanismo compensatorio. El patrón de *spreading* de los afectados (II.2, II.4) estaba alterado respecto a controles y familiar no portador (II.3), con disminución en la formación de filipodios y lamelipodios tras la estimulación con TRAP-6 y CRP. La localización de TPM4 fue anómala a diferencia de la de otras proteínas del citoesqueleto (actina, actinina-1, β -tubulina y miosina-9) (Fig. 1). Con estos hallazgos y con las recomendaciones ACGM concluimos que la variante identificada es patogénica.

Paciente	Edad	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	MPV (fL)	BS	Variante en TPM4 (p.Gln108*)
I-1	60	145	12,7	2	Heterocigoto
I-2	64	121	13,5	2	Heterocigoto
II-1	34	140	11,8	4	Heterocigoto
II-2	40	111	14,7	6	Heterocigoto
II-3	36	180	10,9	2	WT
II-4	33	124	13,4	0	Heterocigoto

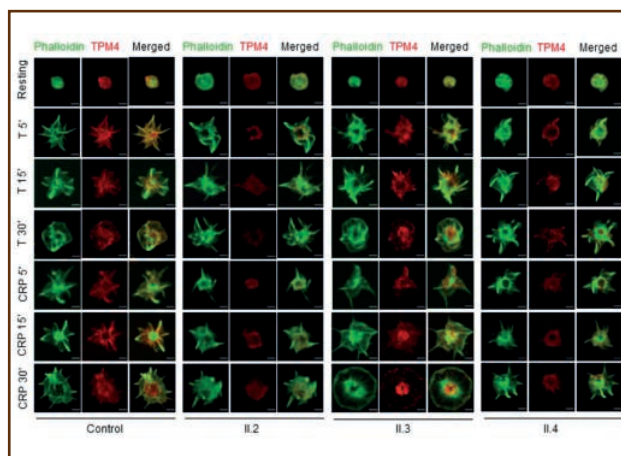


Figura 1. *Spreading* plaquetario con fibrinógeno, en plaquetas sin tratar o estimuladas con TRAP6 50 μ M o CRP 20 μ g/mL. Las plaquetas control y II.3 muestran una correcta formación de filipodios y lamelipodios tras la estimulación con TRAP (T) y CRP (5' y 15'), y de *full-spreading* (30'). En las plaquetas de los pacientes II.2 y II.4 observamos una disfunción en la formación de estas fibras, provocando una alteración del *spreading* plaquetario, así como una menor intensidad de fluorescencia en TPM4, causada por la disminución de los niveles totales de proteína. Además, en los pacientes II.2 y II.4 observamos una deslocalización de TPM4 en los filipodios y lamelipodios, quedando distribuida principalmente en la región central de la plaqueta.

Conclusiones:

1. Hemos identificado y caracterizado una nueva variante patogénica de tipo *nonsense* (p.Gln108*) en *TPM4* asociada a macrotrombocitopenia familiar con efecto deletéreo en la agregación y en el *spreading* plaquetario.
2. Ello refuerza el papel funcional de TPM4 en la correcta remodelación del citoesqueleto.
3. Nuestro estudio expande y consolida la patología *TPM4-RT* y apoya la inclusión de *TPM4* como gen Tier1 (criterios ISTH), relacionado con MCTP congénitas.

Financiación: PII7/01966, PI20/00926, GRS 2135/A/2020, FUCALHH20/001, FMM-AP172142019, SETH-FETH Premio López Borrascas 2019, Beca predoctoral JCyL.

Conflicto de interés: los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

CO-156 Abordaje del diagnóstico genético de una cohorte de 19 pacientes pediátricos con sospecha de trastornos plaquetarios congénitos mediante WES

Bandini P¹, Gassiot S², Borràs N¹, Martín-Fernández L¹, Comes N¹, Ramírez L¹, Berrueto R³, Sarrate E², Vidal F^{1,4}, Corrales I¹

¹Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Servicios de ²Diagnóstico de Laboratorio

y ³Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III. Madrid

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos son un conjunto heterogéneo de patologías ligadas a una alteración funcional y/o numérica de las plaquetas. Suelen manifestarse con sangrados mucocutáneos, tras un trauma grave o una intervención quirúrgica. El diagnóstico de los pacientes pediátricos es un importante desafío por la elevada frecuencia de episodios de sangrado espontáneo. Además, dado que por su corta edad no suelen exponerse a cirugías o extracciones dentales, la gravedad de un posible trastorno plaquetario hemorrágico en niños suele subestimarse. El diagnóstico genético de estas enfermedades permite su correcta clasificación, así como mejorar el abordaje clínico de los pacientes. El objetivo de este estudio es llevar a cabo el diagnóstico molecular en pacientes pediátricos con sospecha de trastorno plaquetario mediante secuenciación del exoma completo (WES).

Métodos: Se han incluido 19 pacientes pediátricos, no relacionados entre sí, con sospecha de trastorno plaquetario congénito atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Se aplicó el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y se secuenció el exoma completo mediante el sistema *NextSeq500* (Illumina). Las variantes se identificaron y anotaron con los programas *BWA Enrichment* y *VariantStudio v3.0* (Illumina). Se aplicaron filtros de frecuencia, calidad, paneles de genes y predicción del impacto en la proteína. Las variantes candidatas fueron reprobadas mediante secuenciación tradicional.

Resultados: La orientación inicial de los 19 pacientes era de trombocitopenia (dos casos), macrotrombocitopenia (nueve casos) o trombocitopatía (ocho casos), con una media de edad de debut de 8 años (0-16). En 13 pacientes se identificó como mínimo una variante candidata en genes previamente relacionados con trastornos plaquetarios. En otros tres pacientes se priorizaron variantes en genes relacionados con diátesis hemorrágica que podrían explicar parcialmente el fenotipo o ayudar a reorientar el diagnóstico clínico. En los tres pacientes restantes no se ha identificado ninguna mutación compatible con el fenotipo observado. Es remarcable que estos seis últimos pacientes no presentaban alteraciones cuantitativas o morfológicas de las plaquetas. En total se han identificado 23 mutaciones en 16 genes diferentes, de las cuales solamente 6 habían sido descritas previamente. El 35 % de las variantes candidatas se localizan en dos genes (*NBEAL2* y *ACTN1*). En 5 pacientes se ha encontrado al menos una mutación candidata en un gen asociado a susceptibilidad al desarrollo de malignidad (*RUNX1*, *GATA1* y *NBEAL2*).

Conclusiones:

1. El estudio mediante WES ha permitido identificar variantes genéticas que correlacionan con el diagnóstico clínico inicial en el 68,4 % de los pacientes incluidos. Ello favorece una correcta clasificación del paciente pediátrico de manera precoz, facilitando en muchos casos la prevención de sangrados y de sus potenciales complicaciones.
2. La WES presenta una gran ventaja frente a otras aproximaciones más dirigidas ante la posibilidad de que la diátesis hemorrágica tenga un origen distinto al trastor-

no plaquetario. Por ejemplo, nos ha permitido detectar mutaciones en genes no relacionados con las plaquetas en tres pacientes con una orientación inicial de plaquetopatía.

3. Asimismo, en aquellos casos sin un diagnóstico claro, la WES permite ampliar el estudio a otros potenciales genes candidatos, ya sea en función de la naturaleza de nuevos episodios de sangrado o al hallazgo de nuevos genes que puedan estar implicados en el fenotipo de estos pacientes.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciada por ERDF, "A way to make Europe", Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-157 Heterogeneidad del síndrome Von Willebrand adquirido (SVWA). Experiencia de un centro

Nuevo López I, Herrero S, Merchán Muñoz B, Santos Montero AB, Mora Argumanez M, Gil Pérez A, Vázquez Ramo A, Guillén García H, Golbano López N, Arbeteta Juanis J, Morales Sanz MD, de Miguel Llorente D

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: El SVWA es un desorden hemorrágico raro e infradiagnosticado, no distinguible a nivel de laboratorio ni clínicamente de la EVW. A diferencia, no presenta antecedentes hemorrágicos personales ni familiares y no es fruto de una variante FvW patogénica. Suele ocurrir de forma 2.^a a otros trastornos, con mecanismos patogénicos variados. Su diagnóstico un reto, su manejo y tratamiento diverso.

Objetivos: Describir características clínico/biológicas y manejo de pacientes (p) con SVWA en nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de 2010 a mayo de 2020 en el Hospital Universitario de Guadalajara (HUGU), único en la provincia de 258.890 habitantes. Se recoge una serie de casos, a partir de datos del laboratorio e historias clínicas, con diagnóstico de SVWA (sin antecedentes familiares ni personales de hemorragia mucocutánea, ni coagulopatía familiar). Muestras analizadas en coagulómetro BCSXP Siemens. Reactivos Innovance Siemens para determinar vWF:Ag y vWF:RCo.

Resultados: De un total de 13p, mujeres 61,5 %. Mediana edad 53 [RIQ 24-83]. 3p compatibles con EvW tipo 1, rFvW:Rco/FvW:Ag y rFVIII/FvW:Ag proporcionado. 10p posible EvW tipo 2, rFvW:Rco/FvW:Ag desproporcionado. GMSI, MW, hipotiroidismo autoinmune y 3 TE (2 JAK2 y 1 CARL), valor < 60 FVIII cromogénico. Niveles PFA no valorables, por toma de AINES y antiagregantes. Características basales, eventos adversos y manejo, descrito en *tabla 1*. En SVWA y MW, descenso FvW coincide con progresión/recaída, 1.^a línea recibió 6 ciclos bendamustina-rituximab (R) y 1.^a recaída 3 ciclos bortezomib-ciclofosfamida-R.

Tabla I. Características basales del paciente, resultados y efectos adversos

Paciente	Sexo	TS	Edad dg TS (año)	Edad de SVWA (año)	Motivo de SVWA	Tiempo dg TS a dg SVWA (año)	Hb (g/dl)	Plaq ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	FvW:Ag (60-120)	FvW:Rco (60-120)	TTPA 46 (± 6 seg/c)	FVIIIc (60-120)	PFA ADR (89-140)	PFA ADP (69-110)	rFvW:Rco/FvW:Ag	Sangrado	Tipo	Tipo rescate
1	V	TE - triple negativa	32	36	Ox	3	14,1	631.000	54	46	40	64	NA	NA	0,8	No	NA	NA
2	M	HT Au	68	68	dg TS	0	12	154.000	45	48	44	60	101	190	1	No	NA	NA
3	V	MW CM 6,8 g/l	69	85	prog TS	15	12	300.000	29	29	44	60	300	300	1	Sí	Epistaxis	Cauterización, AntF
4	M	GMS LCM 0,8 g/l	66	66	Ox	0	13,3	236.000	15	8	44	17	300	300	0,5	Sí	Hematoma muscular	AntF, Ig IV, FVIII/FvW
5	M	TE - triple negativa	57	57	dg TS	0	11,8	2.000.000	56	23	36	101	86	102	0,4	No	NA	NA
6	V	SMD/NMP SA-T - JAK2, SF3B1	45	46	prog TS	1	9,3	1.605.000	75	32	44	81	NA	NA	0,4	No	NA	NA
7	M	PV - JAK2	61	61	dg TS	0	15,5	503.000	110	53	39	103	300	180	0,5	Sí	Epistaxis	NA
8	M	TE - JAK2	44	44	dg TS	0	14	969.000	58	27	34	53	300	300	0,5	Sí	Abortos tardíos	NA
9	V	TE - JAK2	25	25	dg TS	0	14	723.000	56	30	51	57	300	300	0,4	Sí	Hematoma muscular, sangrado tras trauma ocular	DDVAP, AntF
10	M	TE - CARL	61	61	prog TS	0	14	500.000	23	20	34	56	200	200	0,8	Sí	Hematoma muscular	NA
11	M	TE - CARL	32	35	prog TS	3	13,5	1.500.000	76	48	32	116	287	112	0,7	No	NA	NA
12	M	TE - JAK2	47	52	prog TS	5	14	1.100.000	47	22	40	63	300	72	0,4	No	NA	NA
13	V	TE - CARL	33	54	prog TS	21	15	800.000	106	54	45	98	200	200	0,5	No	NA	NA

V: varón; M: mujer; TE: trombocitemia esencial; HT Au: hipotroidismo autoinmune; PV: policitemia vera; MW: macroglobulinemia Waldenström; GMSI: gammopatía monoclonal de significado incierto; CM: monoclonal componente; SMD/NMP SA-T: síndrome mielodisplásico-neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis; dg: diagnóstico; TS: trastorno subyacente; Ox: preoperatorio; prog TS: progresión TS; Hb: hemoglobina; plaq: plaquetas; Tto: tratamiento; NA: no aplica; AntF: antifibrinolítico; DDVAP: desmopresina.

GMSI IgG, sin respuesta a DDAVP ni concentrados FvW/FVIII (1:1), tras IgIV (1 g/kg/día x 2 días) normalización de la coagulación, respuesta mantenida hasta 4 semanas. A los 52 meses, infección respiratoria y hematoma en rectos, compromiso vital, respuesta a tratamiento (tto) IgIV y FVIII/FvWc. En 10p con TE y PV, buena respuesta SVWA al usar tto citorreductor (hidroxiurea y anagrelide), sin asociar antiagregante hasta normalización FvW. 3/10p reciben de manera irregular interferón, coagulación y enfermedad sin diferencias pre/posttto. El hipotiroidismo inmune (anticuerpos tiroperoxidasa y antitiroglobulina +), tras tto con levotiroxina, normalizó FvW, hormonas y anticuerpos anti-tiroides. Evolución parámetros de coagulación, detallada en figura 1. 6p tratamiento eficaz y permitió procedimientos invasivos, en 4 se desconoce respuesta y 3 sin respuesta deseada. Sin experiencia de casos asociados a cirugía cardíaca, se carece de dicha especialidad en HUGU.

Conclusiones:

1. Serie de casos con un 77 % incidencia SVWA asociados a neoplasias mieloproliferativas, dato que difiere notablemente con lo publicado por la ISTH.
2. El tratamiento del trastorno subyacente se corrobora como parte esencial en el manejo SVWA.
3. Considerar una actitud terapéutica para prevenir y/o controlar sangrado, en aquellos SVWA asociados a enfermedades sin indicación de tratamiento.
4. Seguramente descubriremos más casos SVWA entre pacientes hematológicos si realizamos una búsqueda activa.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

CO-158 La nueva variante R1162S provoca un fenotipo grave de la enfermedad relacionada con MYH9 alterando la dinámica de NMMHC-IIA y la función leucocitaria

Llorente-González C¹, Millán-Salanova M¹, Marín-Quílez A², Palma-Barqueros V³, Benito R⁴, González-Porras JR², Rivera J³, Vicente-Manzanares M¹, Bastida JM²

¹Laboratorio de Biofísica Tumoral. IBMCC/CIC/IBSAL. CSIC. Universidad de Salamanca. Salamanca. ²Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca. Salamanca. ³Departamento de Hematología y Oncología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. Murcia. ⁴IBSAL/CIC/IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC Salamanca. Salamanca

Introducción: La enfermedad relacionada con MYH9 (MYH9-RD) presenta una fuerte correlación genotipo-fenotipo. Las manifestaciones clínicas graves se asocian a mutaciones en la región de la cabeza y/o la estructura helicoidal de la miosina (nmMHC-IIA). Estas zonas están muy conservadas y es donde residen la actividad catalítica y de formación de filamentos de la molécula, respectivamente. Hemos detectado que la variante R1162S que se localiza en la región helicoidal causa un fenotipo clínico grave de MYH9-RD. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar la dinámica y comportamiento bioquímico de la misma, estudio de la función leucocitaria, y su asociación con las manifestaciones clínicas de estos pacientes.



Figura 1. Evolución de parámetros de la coagulación pre y postratamiento de cada trastorno. En el caso de la trombocitemia esencial se realiza una mediana de los valores de 10 pacientes. FvQ:Ag: factor von Willebrand: antigénico; FvQ:Rco: factor von Willebrand: ristocetina; TTPa: tiempo de trombo-plastina parcial activado; FVIIIc: factor VIII cromogénico; tto: tratamiento; SMD/NMO SA-T: síndrome mielodisplásico/neoplasia meioloproliferativa con sideroblastos de anillo y trombocitosis; 1.ªL: primera línea.

Tabla I. Manifestaciones clínicas causadas por la mutación R1162S						
Paciente	Edad	Macrotrombocitopenia	Sordera	Fallo renal	Cataratas	Otros
Índice	62	X ($p = 30 \times 10^9/L$)	X (< 30 años)	-	-	Fiebre reumática y tonsilectomía debido a infecciones recurrentes
Padre	<i>Exitus</i>	X	X (< 30 años)	X (< 70 años)	X (< 70 años)	Desconocido
Hermano	65	X	X (< 30 años)	X	-	Desconocido
Hija	35	X	X (< 30 años)	-	-	Tonsilectomía debido a infecciones recurrentes
Sobrina	32	X	X (nuevo diagnóstico)	-	-	Tonsilectomía debido a infecciones recurrentes

Métodos: Las características clínicas de la familia portadora de la variante R1162S se muestran en la [tabla I](#). Se obtuvieron muestras de sangre periférica del caso índice. El estudio de neutrófilos, linfocitos T activados y células dendríticas derivadas de monocitos se realizó mediante ensayos de adhesión a fibronectina y migración en cámaras Boyden. Para la caracterización bioquímica se utilizaron líneas celulares deficientes en *Myh9* en las que se expresó el mutante nmMHC-IIA R1162S asociado a GFP.

Resultados: Los ensayos de adhesión revelaron alteraciones morfológicas en células dendríticas, neutrófilos y linfocitos T. Las células dendríticas presentaron una fuerte disminución de su capacidad adhesiva a fibronectina comparadas con células dendríticas obtenidas de donantes sanos. En el caso de los neutrófilos, aunque no se observaron diferencias en la adhesión, el mutante nmMHC-IIA R1162S formaba filamentos muy organizados y compactos, consistentes con la mayor estabilidad de este mutante ([Fig. 1A](#)). Los linfocitos T activados mostraron grandes diferencias en la polaridad y área de extensión en fibronectina ([Figs. 1B y C](#)). Los ensayos bioquímicos en líneas celulares revelaron una mayor de estabilidad del mutante en filamentos ([Fig. 1D](#)). Finalmente, en nuestra familia, además de la macrotrombocitopenia grave, sordera precoz, y nefropatía, destacaban las infecciones bacterianas recurrentes.

Conclusiones:

1. Las manifestaciones clínicas causadas por la variante R1162S pueden asociarse a alteraciones bioquímicas específicas que modifican la dinámica y función de la proteína nmMHCII-A.
2. A su vez, las alteraciones leucocitarias observadas podrían justificar los episodios de infecciones recurrentes que presentaban los pacientes.

Financiación: MINECO (SAF2017-84708-R), AECC (*Sevilla, 18VICE*), AECC/CRUK/AIRC (*ECRIN-M3*), ISCIII (*PI17/01966, PI 17/01311, PI20/00926*), GRS (*GRS2061A/19, GRS2135/A/2020*), Fundación Séneca (*19873/GERM/15*), Fundación Mutua Madrileña (*API72142019*), Premio López Borrascas (2019), Grupo Trabajo Patología Hemorrágica-SETH (2020).

Conflicto de interés: los autores de la presente comunicación declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con los datos presentados.

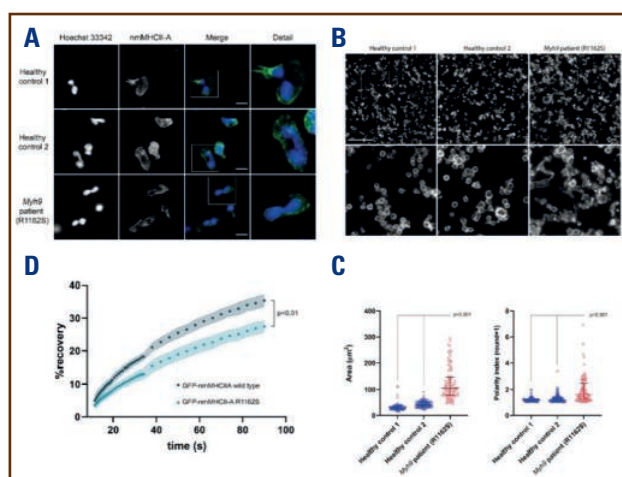


Figura 1. A. Imágenes representativas de la organización en filamentos compactos del mutante R1162S en neutrófilos del paciente vs. neutrófilos de donantes sanos, adheridos a fibronectina. Escala = 10 μ m. B. Adhesión aberrante a fibronectina de linfocitos T que presentan la mutación R1162S. Escala = 100 μ m. C. Cuantificación del área de extensión y polaridad representado en B. n = 100 células. D. Curvas de FRAP de GFP-Myh9 *wild type* y R1162S. Los datos son la media de > 90 filamentos de 4 experimentos.

CO-159 Biopsia líquida en enfermedad aterotrombótica mediante el análisis transcriptómico de vesículas extracelulares endoteliales

Sáenz-Pipaón, G¹, Cenarro A², Lara-Astiaso D³, Orbe J¹, Rodríguez JA¹, Civeira F², Páramo JA⁴, Roncal C¹

¹CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona, España. ²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. ³Stem Cell Institute. Reino Unido. ⁴Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, España

Introducción: El endotelio es una barrera altamente especializada que juega un papel clave en el desarrollo y progresión de las enfermedades vasculares, como la aterosclerosis y la trombosis asociada a la misma. Sin embargo, la inaccesibilidad y la naturaleza difusa de la monocapa endotelial dificultan la posibilidad de es-

tudiar directamente sus cambios moleculares. En este sentido, las vesículas extracelulares (EVs) ofrecen una oportunidad única para analizar el contenido de las células parentales y se han postulado como un componente esencial de la biopsia líquida. Las EVs son nanopartículas lipídicas liberadas al torrente sanguíneo por todo tipo de células, incluidas las células endoteliales (ECs), que transportan ácidos nucleicos (DNA, mRNA, microRNA), proteínas y lípidos de las células de origen. La posibilidad de separar las EVs endoteliales (EndEVs) del plasma constituye una gran oportunidad para analizar las ECs de forma no invasiva, aunque existen limitaciones técnicas intrínsecas referidas al trabajo con EVs. De esta forma, su tamaño nanométrico, su limitada concentración en proteínas y ácidos nucleicos, su baja frecuencia en sangre o el identificar buenos marcadores linaje-específicos dificultan su estudio.

Métodos: En nuestro laboratorio, se ha desarrollado por un lado un protocolo de separación de EndEVs basado en esferas inmunomagnéticas a partir de 500 µL de plasma, y por otro lado se ha adaptado un protocolo de single-cell RNA-seq que permite trabajar con cantidades ínfimas de mRNA (ultra-low input RNA-seq). Para determinar la validez de nuestro desarrollo se han separado EndEVs de 15 pacientes (edad media 60 años, 60 % hombres) con enfermedad arterial en diferentes estadios (n = 5/ grupo, grupo 1: sin enfermedad arterial, grupo 2: con aterosclerosis en 2 o más territorios arteriales y grupo 3: con enfermedad arterial periférica) y realizado su secuenciación con el protocolo adaptado de ultra-low input RNASeq.

Resultados: Se ha desarrollado la metodología de separación de EndEVs mediante esferas inmuno-magnéticas y visualizado la unión EndEVs-esferas mediante microscopía confocal. Además, se ha secuenciado y realizado el análisis bioinformático de las EndEVs, obteniendo, tras varios filtrados estrictos, la expresión de unos 1700 transcritos. Se ha realizado un análisis bioinformático adicional comparando la expresión del mRNA de las EndEVs con el perfil molecular identificado como endotelio-específico en el *protein atlas* (p = 0,052), identificando 12 genes comunes que incluyen: SNAI1, PCDH17, GIMAP4, TCF4, GNG11, CDH13, NOTCH1, SLC35G2, PLEKHG1, FAM107A, PLSR4, EPHX4. Entre los distintos grupos de pacientes, se observó que las EndEVs del grupo 2 presentaban un número de genes diferencialmente expresados superior en comparación con los grupos 1 y 3.

Conclusiones: Nuestro protocolo de separación de EndEVs a partir de plasma permite el análisis transcripcional de su contenido y se postula como una alternativa para el análisis de los cambios moleculares del endotelio en patologías aterotrombóticas.

Declaración de conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) [PI18/01195], Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (CB16/11/00371).

CO-160 Perfil procoagulante generalizado en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Monzón Manzano E¹, Robles Marhuenda A², Acuña Butta P¹, García Arias-Salgado E³, Justo Sanz R¹, López Longo FJ⁴,

Fernández Bello I¹, Álvarez Román MT¹, Jiménez Yuste V¹, Chicón Arias A¹, Butta Coll NV¹

¹Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia. Unidad de Hematología y ²Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. ³Unidad de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. ⁴Servicio Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un perfil protrombótico y por el desarrollo de la enfermedad cardiovascular temprana.

Hipótesis: Pacientes con LES sin anticuerpos antifosfolípidos (anti-FLs) podrían tener algún mecanismo en el plasma que contribuyera al estado protrombótico observado en ellos. Los test globales de la coagulación (ROTEM[®] y CAT) podrían ser útiles en el seguimiento de estos pacientes.

Objetivos: Identificar las piezas claves del estado procoagulante de los pacientes con LES no mediado por anticuerpos anti-FLs y evaluar la utilidad de los test globales de la coagulación para la caracterización del perfil protrombótico en estos pacientes.

Materiales y métodos: Participaron 32 pacientes diagnosticadas de LES, sin anticuerpos anti-FLs y sin historial de eventos trombóticos. Se reclutaron 88 sujetos sanos. Por citometría de flujo se evaluó la función plaquetaria, y la formación de agregados plaquetas-leucocitos. El estudio de la hemostasia global se realizó por ROTEM[®]. La generación de trombina asociada a micropartículas (MPs) y a las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se determinó por CAT. Los niveles plasmáticos de PAI-1, E-selectina y LDL-ox se determinaron mediante ELISAs. Los niveles plasmáticos de DNA libre celular (cfDNA) se determinaron con PicoGreen. El análisis estadístico se realizó con GraphPad-Prism v5.03.

Resultados: En los pacientes con LES observamos un perfil procoagulante (formación más rápida de un coágulo con mayor fortaleza) (Fig. 1A), una activación plaquetaria basal, mayor formación de agregados plaqueta-leucocitos (Fig. 1B), y un aumento en la generación de trombina debido a MPs ricas en factor tisular que aumentaban con la duración de la enfermedad (Fig. 2A). Esto sugería un daño endotelial que fue confirmado por el aumento de los niveles plasmáticos de PAI-1, LDL-ox, E-selectina y cfDNA en los pacientes (Fig. 2B). El PAI-1 en plasma se correlacionó con la máxima fortaleza del coágulo (Fig. 2C). Los neutrófilos de los pacientes con LES generaron más NETs que los de los controles, aumentando el potencial trombogénico de las muestras dependiente de la fase de contacto de la coagulación (Fig. 3).

Conclusiones:

1. El estado procoagulante en LES parece estar relacionado con el daño endotelial y la existencia de una activación plaquetaria basal. Los neutrófilos de los pacientes con LES parecen ser más propensos a formar más NETs en comparación a los neutrófilos de controles.
2. Los test globales de la coagulación resultaron útiles para detectar el estado procoagulante en los pacientes con LES sin anticuerpos anti-FLs y sin presencia o historia de trombosis.

Financiado por ISCIII-FONDOS FEDER PI19/00772 (NBC). Beca SETH-SEHH concedida a EMM.

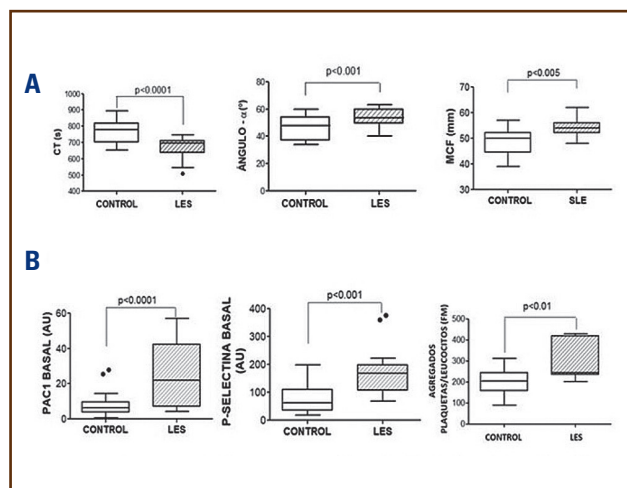


Figura 1. Perfil trombotógico de pacientes con LES por ROTEM® y citometría de flujo. A. Los resultados de ROTEM® mostraron un perfil procoagulante en LES, indicado por una formación más rápida de coágulo (CT) y con mayor fortaleza (MCF). B. Por citometría de flujo se observó una activación plaquetaria basal (unión de PAC1 para determinar la activación del receptor de fibrinógeno y exposición de P-selectina para evaluar la degranulación plaquetaria) y mayor formación de agregados plaqueta-leucocitos en pacientes. Los datos fueron analizados mediante un test de Mann-Whitney y una $p < 0,05$ se consideró significativa.

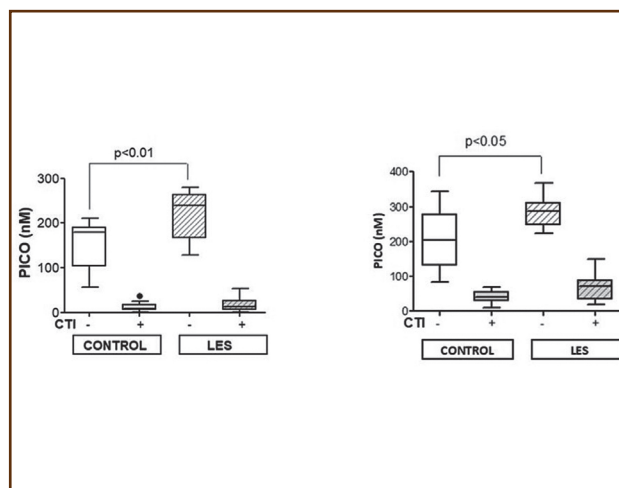


Figura 3. Generación de trombina asociada a las NET. Se testó el efecto de las NET en la generación de trombina en condiciones no estimuladas y estimuladas con PMA 100 μ M en presencia de plasma rico en plaquetas de controles sanos ajustado a 10^5 plaquetas/ μ L, con y sin CTI (inhibidor de la fase de contacto). Los datos fueron analizados mediante un test de Mann-Whitney y una $p < 0,05$ se consideró significativa.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

CO-161 Secuenciación por nanoporos con MinION: universalizando la secuenciación

Padilla J, de la Morena-Barrio B, de la Morena-Barrio ME, Garrido P, Cifuentes R, Bravo-Pérez C, Miñano A, Vicente V, Corral J

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

Introducción: Desde que en 1977 Sanger desarrollara su método de secuenciación, pasando por los procesos manuales de los años 80s y la automatización posterior, la pirosecuenciación de finales de los 90s y el desarrollo de la NGS desde 2005, la secuenciación ha sido una tecnología restringida a laboratorios especializados, tanto por la necesidad de gran equipamiento y la experiencia requerida como por el alto coste. Además el diseño de estas tecnologías, con lecturas cortas, puede limitar la identificación y caracterización de variantes estructurales y la definición de haplotipos. El desarrollo de la secuenciación de tercera generación resuelve estas limitaciones y, en este contexto, el dispositivo MinION, con su reducido tamaño y coste, da un paso adelante en el concepto de universalizar el acceso a la genómica.

Objetivos: Evaluar las fortalezas y limitaciones de un dispositivo MinION en un laboratorio de genómica clínica.

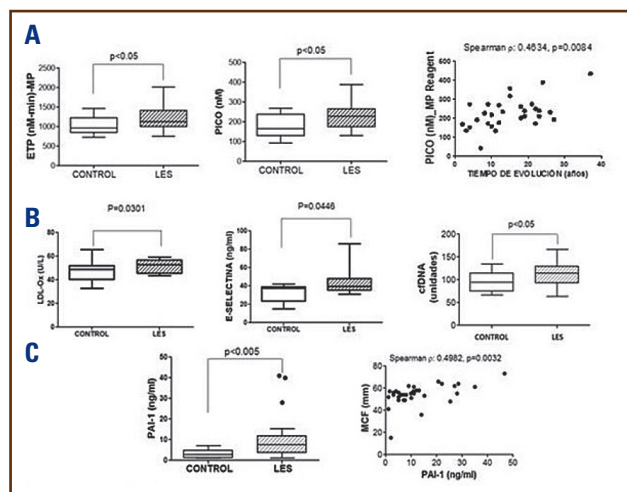


Figura 2. Generación de trombina asociada a MP y daño endotelial en pacientes con LES. A. Test de generación de trombina realizado por CAT. Pico (generación máxima de trombina) y ETP (potencial endógeno de trombina) obtenidos tras estimular con 4 μ M de fosfolípidos. Las MP ricas en FT se correlacionaron con el tiempo de evolución de la enfermedad. B. El daño endotelial se evaluó determinando LDL-ox, E-selectina y cfdNA. C. El PAI-1 se correlacionó con la fortaleza de coágulo (MCF) observada en el ROTEM®. Los datos fueron analizados mediante un test de Mann-Whitney y una $p < 0,05$ se consideró significativa. Las correlaciones se realizaron con el test de Spearman.

Métodos: Secuenciación de un gen completo (*SERPINC1*: 7 exones/13Kb) mediante NGS (PGM, Ion Torrent, Sanger (Abi3130xl, BigDye v3.0, AB) y nanoporo (MinION, ONT) en 96 pacientes con deficiencia de antitrombina. Para el estudio con MinION se emplearon 3 PCR's largas (LR-PCR, de 8kb, LongAmp, NEB) de ADN extraído de sangre periférica (QiAmp DNA blood Mini kit, Qiagen), barcodes (EXP-PBC001 y SQK-LSK104) en una flowcell R9.4. El análisis informático se realizó mediante una pipeline específica desarrollada mediante herramientas disponibles de alineamiento, llamada de variantes puntuales y estructurales y haplotipado.

Resultados: La tabla I muestra la comparativa de cada uno de los tres métodos de secuenciación analizados. La secuenciación por nanoporos en la plataforma MinION es el sistema más rápido y económico, especialmente considerando el coste del equipo. Al poder controlar la profundidad de lectura en tiempo real se pueden detectar variantes somáticas. Además este sistema detecta tanto SNVs como grandes *Indels* y variantes estructurales. Sin embargo tiene más limitaciones en la detección de pequeñas *Indels*, especialmente las localizadas en regiones homopoliméricas (limitación que parece estar superada con el desarrollo de nuevas flowcells R10). Por otro lado las grandes variantes estructurales abarcando varios genes o fuera de los límites de la PCR no pueden ser detectadas. En cambio, la obtención de secuencias largas permitió definir los haplotipos de cada alelo. La secuenciación mediante MinION también se empleó para secuenciación completa de ADN genómico sin manipular, obteniendo 3-5X de cobertura tras 48h de secuenciación y un coste de 1000 €/muestra, lo que permite además realizar estudios epigenéticos de metilación.

Conclusiones:

1. Nuestro estudio muestra un sistema que permite universalizar procesos de secuenciación por su sencillez, coste y posibilidades. MinION tiene gran eficiencia en la secuenciación, con una inversión inicial 100 veces menor, costes 70 veces inferiores, y rapidez 8 veces mayor que los otros sistemas de secuenciación.
2. Por último la utilidad y posibilidades de uso de este equipo abarcan desde la identificación de variantes genéticas, incluyendo variantes estructurales hasta la determinación de haplotipos y estudios epigenéticos, tanto para ADN como ARN.

Financiación: ISCIII&FEDER: PI18/00598, FI19/00048, CM20/00094, Fundación Séneca-19873/GERM/15WC: 484.

CO-162 Análisis del factor von Willebrand y ADAMTS13 asociado al estudio del flujo intraventricular por ecocardiografía como predictores de isquemia cerebral silente en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica

Gómez de Antonio R, Sánchez-Legazpi P, Rodríguez-González E, Fernández Ávila AI, Lastra A, Iglesias G, Pérez-Rus G, Díez-Martín JL, Bermejo J, Pascual-Izquierdo C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: En los últimos años se ha estudiado la importancia del factor de von Willebrand (FvW) y ADAMTS13 como predictores de evento tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Recientemente se ha observado que el análisis del flujo intraventricular por ecocardiografía es capaz de predecir la presencia de trombosis mural y microembolias cerebrales en pacientes con disfunción ventricular. Se hipotetiza que el estudio del FvW y actividad de ADAMTS13 y otros parámetros de la hemostasia, unido a dichas técnicas de imagen cardiológica, podrían ser de ayuda para predecir la presencia de infartos silentes cerebrales en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada no isquémica (MCNI).

Materiales y métodos: Se reclutaron 80 pacientes (39 % mujeres) con diagnóstico de MCNI en ritmo sinusal y sin antecedente de enfermedad tromboembólica (ET). Se registraron factores de riesgo clínicos y analíticos para el desarrollo de ET. A la inclusión, se realizó extracción de sangre incluyendo estudio básico de coagulación (tiempo de protrombina, INR, tiempo de protrombina parcial activada, fibrinógeno) y dímero D, inhibidores fisiológicos (anti-trombina, proteína C, proteína S libre), plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), alfa-2-antiplasmina (A2AP), factor de von Willebrand (FvW) antigénico y funcional y actividad de ADAMTS13. También a la inclusión se realizó una ecocardiografía y una resonancia magnética cerebral y cardiaca. Se post-procesaron las imágenes de ecocardiografía para obtener el flujo en el interior del ventrículo izquierdo (VI) mediante algoritmos propios y así determinar el tiempo de residencia de la sangre (definido como el tiempo que permanece cada partícula de sangre en el interior del VI) así como el esfuerzo cortante a la que está sometida durante su tránsito en el VI. El *endpoint* primario del estudio fue la detección de infartos silentes cerebrales (ISC) en la resonancia magnética cerebral.

Tabla I. Comparativa de las características de secuenciación empleando tres sistemas diferentes

Sistema	Coste Equipo ¹ (€)	PCR	Preparación (h)	Tiempo secuencia (h)	Profundidad	SNV	Somáticas	Indel	Haplotipado	VE	Coste/base (€)
Sanger	250.000	Sí	4 ²	1,5	N/A	Sí	No	Sí	No	No	0,007E
PGM	80.000	Sí	48 ³	3	Escalable	Sí	Sí	No	No	No	0,0001E
MinION	2.000	Sí/No	6 ⁴	0,5 ⁵	Escalable	Sí	Sí	+/-	Si	+/-	0,0001E

¹Incluye secuenciador y ordenador. ²PCR+PCR de secuenciación + preparación de las secuencias. ³Preparación de la muestra + librería. ⁴PCR+12 barcodes + librería. ⁵Tiempo relativo a la cantidad de bases y profundidad de lectura que se necesite.

El *endpoint* secundario fue estudiar la relación de parámetros de hemostasia con el evento isquémico. Para la comparación de variables y el análisis de correlación se utilizaron el test *t* de Student y de Spearman, respectivamente. Los resultados se expresan en porcentajes, medianas y rangos intercuartílicos. Se consideró estadísticamente significativo valores de $p < 0,05$.

Resultados: 8 (12 %) de los pacientes presentaron ISC en la resonancia magnética cerebral. Ninguno de los factores clínicos se correlacionó con la presencia de ISC. De los parámetros de hemostasia estudiados, ninguno de ellos fue predictor de ISC (Tabla I). Sin embargo, de las métricas del flujo intraventricular obtenidas por imagen, el esfuerzo cortante en las regiones de alta persistencia en el VI, es decir, en aquellas regiones de sangre que más tiempo permanecen en el VI, fue un buen predictor de ISC ($p < 0.001$, AUC (Bootstrapped): 0.81). ADAMTS13 y el tiempo de protrombina se correlacionaron fuertemente con el esfuerzo cortante de la sangre ($p = 0.04$, $p = 0.01$, respectivamente) (Fig. 1).

Conclusiones:

1. Los niveles de FvW, actividad de ADAMTS13 y otros parámetros de la hemostasia no han sido predictores de ISC en nuestra cohorte.
2. Por otro lado, el “esfuerzo cortante de la sangre” ha sido un buen predictor de ISC.
3. Dicha variable se ha relacionado con mayor activación plaquetaria en otras series, algo que no hemos podido medir en nuestros pacientes debido al diseño del estudio.
4. Sin embargo, ADAMTS13 y el TP se han correlacionando fuertemente con el esfuerzo cortante de la sangre en el VI, hecho que deja un camino abierto para futuras investigaciones.

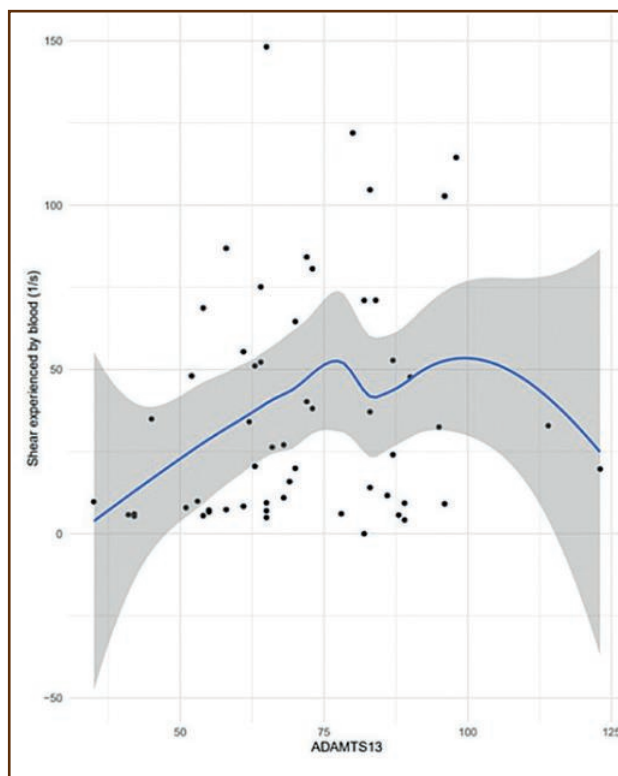


Figura 1. Correlación entre el esfuerzo cortante de la sangre y ADAMTS13 según test de Spearman.

Tabla I. Comparación de las variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas según presencia de ISC				
	Total	No ISC	ISC	Sig. (p)
	n = 80	n = 72	n = 8	
Variables clínicas				
Edad (años)	-	58,7 (49,2-69,1)	61 (53,3-69,7)	0,7
Sexo (mujer) n (%)	-	28 (39 %)	3 (38 %)	1
Presión arterial sistólica (mmHg)	-	123 (112-137)	128 (119-134,5)	0,4
Presión arterial diastólica (mmHg)	-	69 (63-78)	78 (71-86)	0,08
Hipertensión arterial, n (%)	-	36 (50 %)	5 (62 %)	0,7
Hipercolesterolemia, n (%)	-	26 (36 %)	6 (75 %)	0,05
Diabetes mellitus, n (%)	-	19 (26 %)	3 (38 %)	0,7
Fumador, n (%)	-	35 (49 %)	4 (50 %)	1
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	-	37 (51 %)	3 (38 %)	0,7
Nt-ProBNP	-	387 (197-878)	408 (385-1073)	0,4
Betabloqueantes, n (%)	-	68 (94 %)	7 (88 %)	1
ARAII/IECA, n (%)	-	50 (69 %)	7 (88 %)	0,4

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Comparación de las variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas según presencia de ISC				
	Total	No ISC	ISC	Sig. (p)
	n = 80	n = 72	n = 8	
Variables clínicas				
Diuréticos, n (%)	-	29 (40 %)	7 (88 %)	0,02*
Aspirina, n (%)	-	18 (25 %)	1 (12 %)	0,7
Historia de hospitalización, n (%)	-	32 (44 %)	7 (88 %)	0,03*
Ecocardiografía				
Esfuerzo cortante (1/s)	21 [8, 52]	30 [9, 58]	7 [6, 10]	0,006*
Estudio de hemostasia				
Tiempo protombina (seg.)	12 [11, 12]	12 [11, 12]	12 [11, 12]	0,992
INR	1 [1, 1]	1 [1, 1]	1 [1, 1]	0,875
APTT (seg.)	30 [28, 32]	30 [28, 32]	29 [27, 31]	0,353
Fibrinógeno (mg/dL)	389 [333, 463]	388 [333, 443]	500 [409, 583]	0,055
Dímero D (ng/mL)	152 [50, 273]	135 [48, 273]	178 [140, 278]	0,227
Proteína C (%)	113 [105, 128]	112 [106, 127]	125 [100, 138]	0,57
Antitrombina (%)	99 [90, 107]	98 [88, 105]	104 [98, 114]	0,072
Alfa-2-antiplasmina (%)	104 [96, 110]	104 [96, 108]	116 [98, 120]	0,133
PAI-1 (%)	31 [21, 52]	32 [21, 50]	27 [22, 61]	0,935
Plasminógeno (%)	97 [84, 110]	97 [84, 106]	112 [90, 118]	0,288
Proteína S libre (%)	95 [83, 104]	95 [84, 105]	89 [79, 100]	0,437
FvW Funcional (%)	107 [79, 142]	103 [78, 140]	125 [111, 146]	0,197
FvW antigénico (%)	182 [107, 205]	182 [106, 205]	188 [177, 229]	0,268
ADAMTS13 (%)	68 [58, 84]	68 [57, 83]	65 [65, 84]	0,913

Las variables cualitativas se expresan en número y porcentajes y las variables cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos. La comparación de variables se ha realizado mediante el test de t de Student. APTT: tiempo parcial activado de tromboplastina.

CO-163 Evaluación de variantes estructurales y su correcta identificación mediante MLPA en deficiencia de antitrombina

Cifuentes R, Padilla J, de la Morena B, de la Morena ME, Bravo C, Garrido P, Miñano A, Vicente V, Corral J

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

Introducción: Las variaciones estructurales (VEs), alteraciones genéticas > 50 pb con gran impacto patológico, se estudian en muchos desórdenes mediante MLPA, una técnica de PCR múltiple que emplea dos oligonucleótidos que reconocen sitios adyacentes. En deficiencia de antitrombina (AT), el 3-5 % de casos

se deben a VEs que afectan a *SERPINC1*. Sin embargo, la alta concentración de secuencias Alu intragénicas (elementos repetitivos implicados en la formación de VEs), y la identificación por nuestro grupo de VEs *de novo* en este gen, sugieren que estas VEs pueden estar subestimadas.

Objetivo: Estudio de VEs en *SERPINC1* en pacientes con deficiencia de AT mediante MLPA.

Métodos: Estudiamos una cohorte de 403 casos no relacionados con deficiencia de AT caracterizados a nivel funcional y molecular. Las VEs se analizaron mediante MLPA (Probemix P227, MRC Holland), y su resolución nucleotídica se consiguió mediante secuenciación de nanoporos y/o PCRs largas (Long Amp Taq NEB) y NGS.

Resultados: El algoritmo de diagnóstico molecular que seguimos (Fig. 1) identificó mediante secuenciación 243 SNVs

o pequeñas *indel*. MLPA identificó 15 VEs: 9 deleciones completas, 5 deleciones parciales y 2 duplicaciones parciales. La caracterización nucleotídica de estas VEs evidenció 2 casos en los que el diagnóstico del MLPA no fue preciso: en 1 caso la deleción de un exón marcada por MLPA no era completa, mientras que en otro, una deleción parcial de un exón no se detectó mediante MLPA (Fig. 2). Además, 4 VEs que afectan a intrones (tres inserciones de un retrotransposón y una deleción de un intrón) no se detectaron por MLPA. Dado que el algoritmo diagnóstico molecular finaliza cuando se detecta una variante potencialmente patogénica tras la secuenciación de exones, planteamos que pudieran existir VEs parciales ligadas a mutaciones exónicas que no se llegaran a estudiar. Para resolver esta cuestión, analizamos mediante MLPA 40 casos con deficiencia tipo I que presentaban una mutación (SNV o *indel*) potencialmente causal detectada por secuenciación en un exón del gen. El MLPA identificó en uno de estos casos una deleción del exón 7. Sin embargo, el paciente presentaba una deleción de 29pb que afectaba parcialmente a una sonda del MLPA (Fig. 3A). Con la finalidad de identificar otras situaciones en las que el MLPA pudiera generar

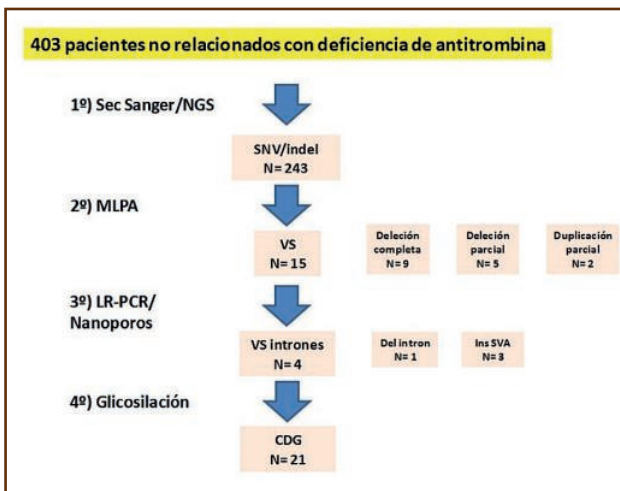


Figura 1. Algoritmo diagnóstico molecular en deficiencia de AT.

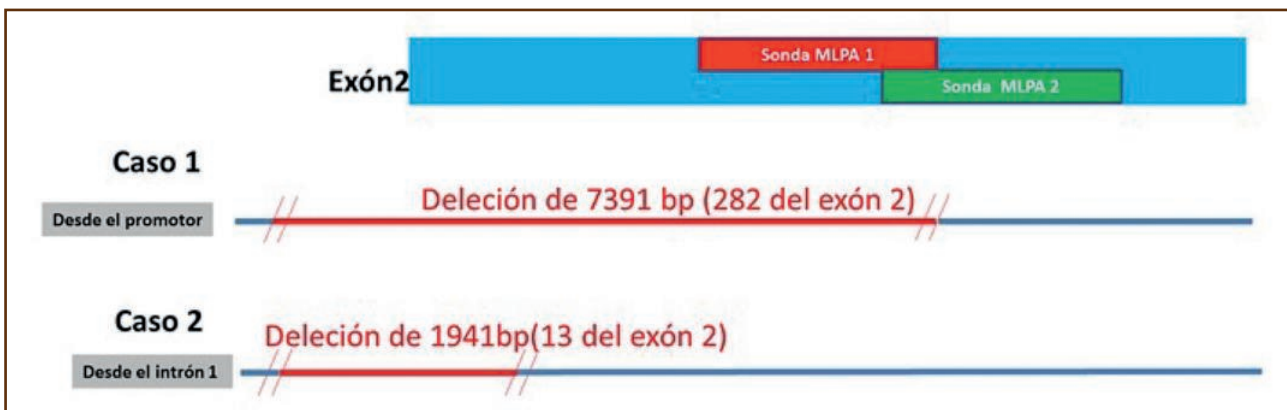


Figura 2. Representación de las dos primeras deleciones detectadas erróneamente por MLPA.

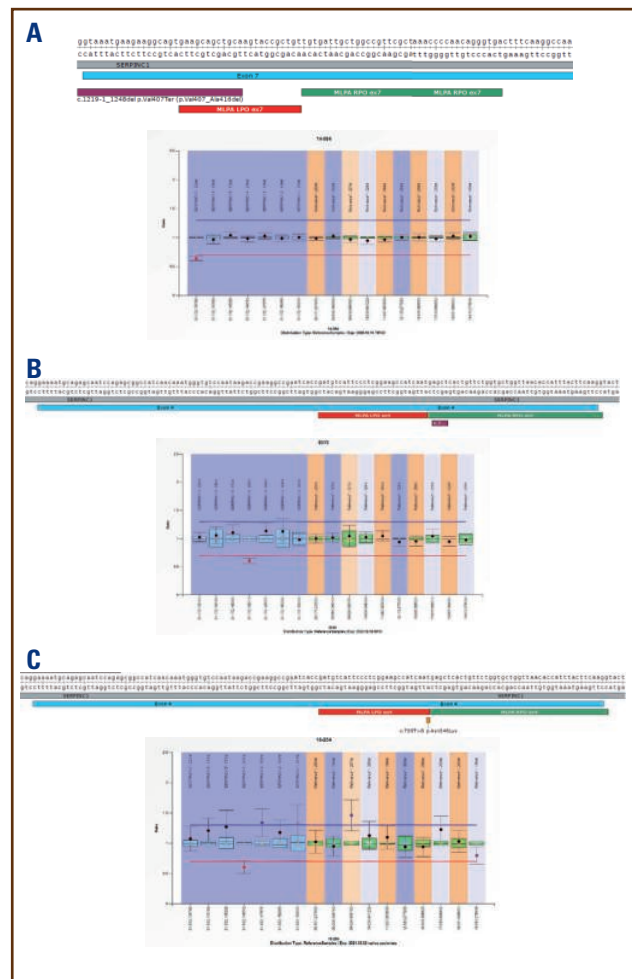


Figura 3. A. Representación de la deleción del paciente y resultado de MLPA. B. Representación de la variación compleja del paciente y resultado de MLPA. C. Representación del SNV del paciente y resultado de MLPA.

resultados incorrectos, analizamos 28 casos con alteraciones genéticas afectando las sondas empleadas en el MLPA de diferentes exones: 23 SNVs, 3 pequeñas deleciones, 1 pequeña inserción y 1 variante compleja pequeña. En dos casos, el MLPA identificó erróneamente VEs: una variación compleja, que implica la duplicación de 28pb y deleción de 4bp, y un SNV que afecta el último nucleótido de una sonda, en la zona de interacción de las sondas. En ambos casos el resultado del MLPA sugería la deleción completa del exón (Figs. 3 B y C).

Conclusiones:

1. Pequeñas inserciones o deleciones, o incluso mutaciones puntuales, que afectan a la hibridación de las sondas del MLPA pueden llevar a un diagnóstico incorrecto de deleción completa del exón.
2. Otra limitación del MLPA es que tampoco detecta VE intrónicas.
3. No obstante este método sí que ha podido identificar 15 VSs en *SERPINC1* responsables de la deficiencia de AT y ha permitido descartar la existencia de VEs en casos con SNV/indels patogénicas en nuestra cohorte de pacientes con deficiencia de AT.

Financiación: ISCIII&FEDER: PI18/00598, FI19/00048, CM20/00094, FundaciónSéneca-19873/GERM/15.

CO-164 Análisis mediante secuenciación masiva profunda de mosaicismos y perfiles intrónicos como base de deficiencia de antitrombina de causa desconocida

Garrido P, de la Morena B, Cifuentes R, Padilla J, Bravo C, Miñano A, Vicente V, de la Morena ME, Corral J

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

Introducción: Un porcentaje de casos con enfermedades genéticas no tienen una base molecular conocida utilizando las técnicas de rutina. En el caso de la deficiencia de antitrombina, estos pueden llegar al 20 %. La búsqueda de la base molecular en estos casos debe abordarse explorando nuevos mecanismos o empleando nueva metodología. El objetivo fue la evaluación del mosaicismos y perfiles genéticos intrónicos como posibles bases moleculares de deficiencia de antitrombina.

Métodos: Secuenciación masiva profunda con lecturas cortas (2508x) y largas (130x) del gen *SERPINC1* en 26 casos con deficiencia de antitrombina, seleccionados de una cohorte de 403 casos no relacionados, por carecer de alteraciones detectadas por métodos de rutina (secuenciación Sanger de exones y MLPA). El estudio molecular se realizó con ADN de células de sangre periférica. La detección de mosaicos y perfiles genéticos intrónicos se hizo con un protocolo bioinformático propio. Empleamos herramientas de predicción de patogenicidad (HSF, regSNPintron, MutationTaster, PolyPhen2). El genotipado de variantes de interés en 305 controles sanos se realizó con sondas taqman.

Resultados: La mayoría de los casos (86 %) presentaron deficiencia moderada (actividad AntiFXa 70-80 %). Para la búsqueda de mosaicismos, se buscaron variantes genéticas en regiones codificantes y zonas flanqueantes (+/-20pb) presentes en al menos el 5 % de las lecturas. Identificamos una media de 9 variantes/paciente. Descartamos las *indel* por considerarse artefactos (Song et al. Sci Rep 2017). Dos variantes eran polimorfismos germinales silenciosos (c.981A>G y c.1011A>G). Otras dos SNVs, uno *missense* (c.100G>C, p.Gly34Arg) y un intrónico (c.409-12T>G), ambos de baja frecuencia (MAF < 0.0001), se descartaron como potenciales mosaicos por su baja representación (< 15 % de lecturas), la detección en 10 o más casos de nuestro estudio y por estar ubicados en regiones homopoliméricas. Por otra parte, la búsqueda de perfiles intrónicos germinales identificó 2 destacados, cada uno con dos SNPs ligados ($r^2 > 0.91$) que afectaban al mismo alelo, como demostró la secuenciación por nanoporos. Estos perfiles (Tabla I) presentaron 4 veces mayor prevalencia encontrada de la esperada según la MAF ($p = 0.018$) y en todos, menos en un caso, la deficiencia identificada fue moderada:

- c.41+141G>A se asoció a niveles menores de antitrombina en controles (Anti-FXa: 95 %, $p = 0.037$). El intrón 1 contiene elementos reguladores que podrían estar afectados por estas variantes. Además, c.41+645G > A podría generar una secuencia donadora críptica según HSF.
- Un paciente con este perfil, que además presentaba en el otro alelo una mutación en el intrón 4 (c.762+329G > T) tenía una deficiencia más acusada.

Tabla I. Perfiles de polimorfismos germinales intrónicos en pacientes con deficiencia de antitrombina sin base molecular conocida

Perfil	Variantes	Intrón	MAF	Portadores	Actividad AntiFXa
1	c.41+141G>A	1	0,1024	10	78
	c.41+645G>A	1	0,1036		
2	c.408+174T>A	2	0,08581	10	77
	c.624+185G>T	3	0,08613		

Conclusiones:

1. Nuestro estudio descarta que el mosaicismos sea el origen de la deficiencia de antitrombina en casos sin base molecular conocida.
2. Sin embargo, identificamos dos perfiles de alteraciones intrónicas que parecen ser responsables de una reducción moderada de los niveles de antitrombina.

Financiación: ISCIII&FEDER-PI18/00598, FundaciónSéneca-19873/GERM/15,ISCIII- CM20/00094, FI19/00048.

CO-165 **Pancreatic-miRaCan-VTE: una herramienta web de acceso libre para calcular el riesgo trombótico en pacientes con cáncer biliarpancreático**

Herranz R¹, Oto J¹, Larsen AC², Plana E^{1,3}, Cana F¹, Hervás D⁴, Cañada A⁴, Fernández-Pardo Á¹, Kristensen SR^{5,6}, Thorlacius-Ussing O^{2,6}, Medina P¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul y ⁴Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España. Departments of ²Gastrointestinal Surgery and Center of Clinical Cancer Research, ⁵Clinical Biochemistry and ⁶Clinical Medicine. Aalborg University Hospital. Aalborg, Denmark. ³Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario i Politènic La Fe. Valencia, España

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) aumenta la morbimortalidad en pacientes oncológicos. Sin embargo, las herramientas disponibles para identificar a los pacientes oncológicos con elevado riesgo de TEV son muy limitadas. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNAs no codificantes que regulan la expresión de las proteínas, la progresión tumoral y el desarrollo de TEV. Recientemente, hemos publicado un perfil de 7 miRNAs capaz de estimar el riesgo de TEV durante el seguimiento en pacientes con cáncer biliarpancreático (AUC = 0,95, IC95 % 0,87-1) (1). Nuestro objetivo fue desarrollar una herramienta web gratuita con la que calcular el riesgo de TEV en los pacientes con cáncer biliarpancreático utilizando el nivel de expresión este perfil de 7 miRNAs plasmáticos.

Métodos: Desarrollamos la interfaz web utilizando R (v4.0.2) y Shiny (v1.4). Incluimos una breve introducción sobre la relación entre cáncer y trombosis y el papel de los miRNAs, seguido de una barra de menú donde cargar los niveles de expresión en plasma de los 7 miRNAs predictores (miR-486-5p, miR-106b-5p, let-7i-5p, let-7g-5p, miR-144-3p, miR-19a-3p y miR-103a-3p) y el normalizador (miR-93-5p). Integramos nuestro modelo estadístico en esta web e introdujimos un menú donde descargar los datos de predicción de riesgo de cada paciente analizado (Fig. 1). Finalmente, albergamos la herramienta web en el servidor del IIS La Fe.

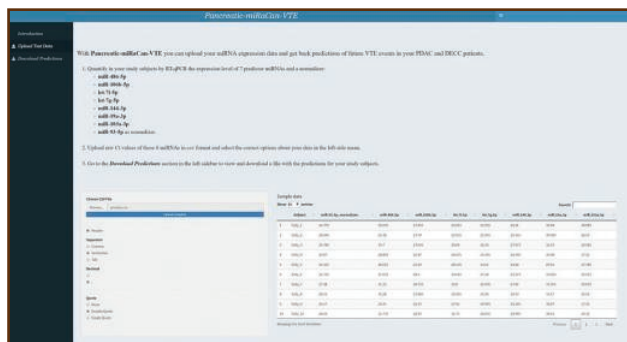


Figura 1. Interfaz del Pancreatic-miRaCan-VTE. Submenú de la carga de datos para calcular el dato de predicción del riesgo trombótico de cada paciente con cáncer biliarpancreático.

Resultados: Con la herramienta Pancreatic-miRaCan-VTE cualquier investigador puede introducir los niveles de expresión de estos 7 miRNAs en plasma de sus pacientes con cáncer biliarpancreático y obtener rápidamente un valor de predicción de riesgo de TEV futuro. Las etapas del proceso son:

- Cuantificar por RT-qPCR los niveles de expresión de 7 miRNAs (miR-486-5p, miR-106b-5p, let-7i-5p, let-7g-5p, miR-144-3p, miR-19a-3p y miR-103a-3p) y el normalizador (miR-93-5p).
- Subir los valores de las Ct utilizando una interfaz sencilla.
- Descargar un documento con el valor de predicción para cada uno de los pacientes analizados.

Conclusiones: Hemos desarrollado la herramienta online Pancreatic-miRaCan-VTE, una página web gratuita donde rápidamente se puede calcular el riesgo futuro de TEV en pacientes con cáncer biliarpancreático empleando el nivel de expresión de 7 miRNAs en plasma al diagnóstico. Pancreatic-miRaCan-VTE podría ser de gran utilidad en el manejo personalizado de los pacientes con cáncer biliarpancreático adaptando la tromboprofilaxis necesaria según el riesgo de TEV de cada paciente.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI17/00495, PI20/00075), GVA (ACIF/2017/138), SETH.

Bibliografía:

1. Oto J, et al. Int J Mol Sci 2020;21(3):840. DOI: 10.3390/ijms21030840

CO-166 **Detección no invasiva de activación endotelial neurovascular por resonancia magnética molecular usando micropartículas de óxido de hierro: desarrollo de un modelo experimental de vasculitis cerebral**

Navarro-Oviedo M, Martínez de Lizarrondo S, Viviers D, Gauberti M

INSERM. UMR-S U1237. Université de Caen-Normandie. Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND). GIP Cyceron. Caen, Francia

Introducción: La detección no invasiva de inflamación vascular plantea un desafío diagnóstico y terapéutico en distintas enfermedades neurovasculares, como la vasculitis cerebral, que pueden presentar complicaciones microtrombóticas. El daño vascular provoca la activación del endotelio y la expresión en su superficie de moléculas de adhesión, como la selectina-plaquetaria (P-Selectina) y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), que permiten la diapédesis de las células del sistema inmune al parénquima cerebral promoviendo una respuesta inflamatoria que puede ser fisiológica o patológica. El uso de imagen por resonancia magnética (IRM) molecular puede suponer una herramienta eficaz y sensible para el diagnóstico de enfermedades neuroinflamatorias en las que el IRM anatómico es insuficiente.

Métodos: Hemos inducido neuroinflamación de forma aguda en ratones salvajes inyectando: factor de necrosis tumoral

(TNF, 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) en el estriado cerebral o lipopolisacárido bacteriano (LPS, 40, 200 $\text{ng}/\mu\text{L}$ y 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) en el ventrículo cerebral lateral derecho permitiendo su difusión por el líquido cefalorraquídeo (vasculitis experimental). Al día siguiente, evaluamos la activación endotelial usando micropartículas de óxido de hierro (Microsized Particles of Iron Oxide, MPIOs, i.v. 300 μL) conjugadas con distintas concentraciones de anticuerpo monoclonales murinos anti-P-Selectina o anti-VCAM-1 (5, 10, 15 y 20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ MPIOs), mediante IRM (Bruker Pharmascan 7T).

Resultados: Hemos observado que distintas secuencias anatómicas de IRM comunes en la práctica clínica (T1, T1 + Gadolinio, T2 y T2*), no son capaces de detectar inflamación aguda en el cerebro de los ratones 24 h tras la inyección de LPS (Fig. 1). En cambio, utilizando las MPIOs conjugadas, observamos una elevada activación endotelial tanto de P-Selectina como de VCAM-1 (Fig. 2 A y B). Utilizando esta herramienta diagnóstica tan sensible, MPIOs + IRM, hemos desarrollado un modelo experimental de vasculitis cerebral. Primero, optimizamos la sensibilidad y especificidad de las MPIOs conjugadas realizando un estudio de dosis-respuesta 24 h tras la inyección con TNF y seleccionamos las concentraciones de 20 y 10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ MPIOs para P-Selectina y VCAM-1 respectivamente. Después, caracterizamos y analizamos la expresión de estas dos moléculas de adhesión celular 24 h tras la inyección de distintas concentraciones de LPS. Finalmente, observamos que las MPIOs son capaces de detectar, de manera sensible y selectiva, la activación de P-Selectina y VCAM-1 de forma dosis-dependiente a la concentración de LPS inyectada.

Conclusiones: Este estudio sugiere que el uso de IRM molecular dirigida contra P-Selectina y VCAM-1 es una herramienta diagnóstica sensible y no invasiva capaz de detectar neuroinflamación aguda asociada a un modelo experimental de vasculitis cerebral.

Financiación: Proyecto financiado por el grupo Groupama, el Blood and Brain Institute (BB@C) Caen, Normandie y el Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

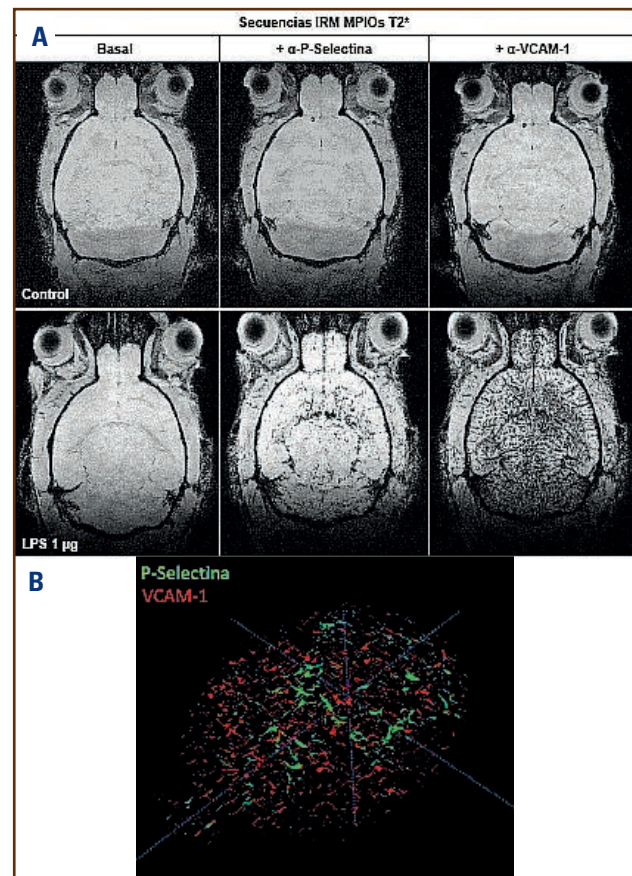


Figura 2. Secuencias IRM MPIOs (T2*) 24 h tras la inyección de LPS (1 μg) o PBS (Control) en el ventrículo lateral derecho. A. Imágenes antes (Basal) y tras la inyección de MPIOs (300 μL) conjugadas con P-Selectina (20 $\mu\text{g}/\text{mg}$ MPIOs) y VCAM-1 (10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ MPIOs). B. Reconstrucción en 3D de la señal positiva de P-Selectina (verde) y VCAM-1 (rojo).

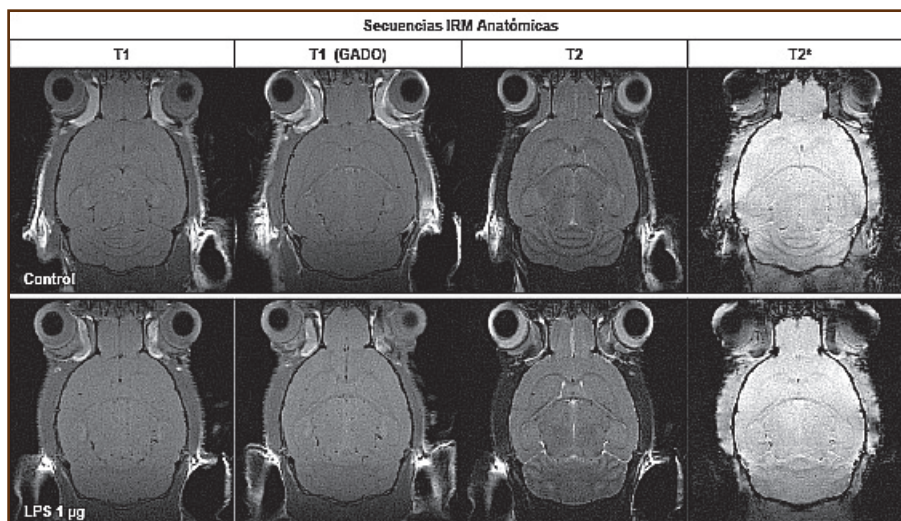


Figura 1. Secuencias anatómicas de IRM 24 h tras la inyección de LPS (1 μg) o PBS (Control) en el ventrículo lateral derecho. Gado: gadolinio (100 μL , i.p.)

CO-167 Perfil diferencial de miRNA plasmáticos en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y embolismo pulmonar asociado a cáncer oculto

Oto J¹, Tura-Ceide O^{2,4}, Sánchez-López V³, Font C², Osorio J^{2,4}, Bonjoch C², Hervás D⁵, Arellano E, Medina P¹, Blanco I^{2,4}, Peinado V^{2,4}, Barberà JA^{2,4}, Otero R^{3,4}

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. ³Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y el diagnóstico de un cáncer oculto son dos complicaciones que pueden aparecer durante el seguimiento tras un embolismo pulmonar (EP). Los mecanismos moleculares y celulares implicados en estas complicaciones pueden estar regulados por mecanismos epigenéticos comunes. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar los mecanismos epigenéticos en EP y durante las complicaciones tras el EP (diagnóstico de HPTEC o cáncer) a través de la identificación de miRNAs disregulados en plasma.

Métodos: Reclutamos prospectivamente 10 pacientes con HPTEC quirúrgico, 10 pacientes con HPTEC no quirúrgico, 10 pacientes con EP sin diagnóstico de HPTEC o de cáncer durante 2 años de seguimiento y 10 pacientes con diagnóstico de cáncer oculto. Aislamos el RNA plasmático total y cuantificamos la expresión de 179 miRNAs por RT-qPCR. Identificamos con el programa *BestRef* el miRNA más estable como normalizador. Identificamos los miRNAs diferencialmente expresados entre los grupos clínicos estudiados con R (v3.5.0).

Resultados: Hemos identificado un perfil de 3 miRNAs diferencialmente expresados en plasma de pacientes con HPTEC, EP y EP asociado a cáncer oculto: miR-122-5p, miR-125b-5p y miR-365a-3p (Fig. 1). Entre ellos, miR-365a-3p y miR-122-5p están infraexpresados en HPTEC y EP asociado a cáncer oculto con respecto a pacientes con EP. Además, hemos identificado un perfil de 3 miRNAs capaz de clasificar los cuatro grupos de estudio (HPTEC quirúrgico, HPTEC no quirúrgico, EP y EP asociado a cáncer oculto): miR-122-5p, miR-1260a y miR-192-5p (Fig. 2). miR-122-5p se encuentra especialmente infraexpresado en HPTEC, sobre todo en el no quirúrgico.

Conclusiones:

1. Hemos identificado dos perfiles de miRNAs en plasma capaces de diferenciar los diferentes grupos de estudio, lo que podría ayudar al diagnóstico y la predicción de complicaciones tras un episodio de EP.
2. miR-365a-3p y miR-122-5p están infraexpresados en pacientes con HPTEC y EP asociado a cáncer oculto comparado con EP, lo cual podría revelar mecanismos epigenéticos específicos.

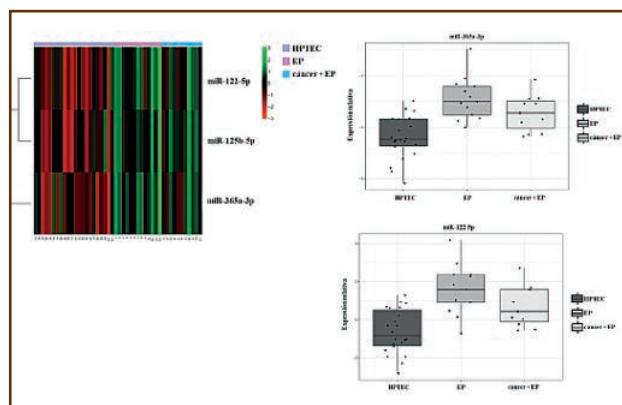


Figura 1. Heatmap de los miRNAs disregulados en plasma de los pacientes con HPTEC, EP y EP asociado a cáncer oculto. Nivel de expresión de miR-365a-3p y miR-122-5p en plasma de los diferentes grupos clínicos estudiados.

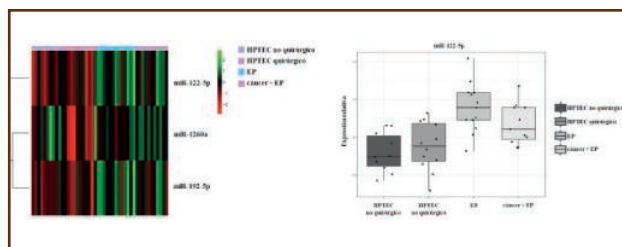


Figura 2. Heatmap de los miRNAs disregulados en plasma de los pacientes con HPTEC quirúrgico y no quirúrgico, EP y EP asociado a cáncer oculto. Nivel de expresión de miR-122-5p en plasma de los diferentes grupos clínicos estudiados.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI15/01085, PI15/00582 y CP17/00114), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, y SEPAR 164/2016.

CO-168 Contribución de la NETosis en estadios avanzados del cáncer de ovario seroso de alto grado: implicaciones diagnósticas

McCormack B¹, Oto J², Tomás-Pérez S¹, Fernández-Pardo Á², González-Cantó E¹, Cana F², Aghababayan C^{1,3}, Herranz R², Cañete-Mota S⁴, Cuadros-Lozano A^{1,3}, Martínez-Fernández L^{1,3}, Aranda-Borreda A¹, Arroyo-Álvarez A¹, Santonja-López N⁵, Ramírez-Belloch R⁶, Lluca-Abella A⁷, Mari-Alexandre J¹, Gilabert-Estellés J^{1,3,8}, Medina P²

¹Laboratorio de Investigación en Biomarcadores en Reproducción, Ginecología y Obstetricia. Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ²Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ³Servicio de Obstetricia y Ginecología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ⁴Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. Servicios de ⁵Anatomía Patológica y ⁶Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. ⁷Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Pélvica Abdominal (MUAPOS). Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. Departamento de Medicina. Universidad Jaume I. Castellón. ⁸Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Valencia

Introducción: La NETosis ha sido recientemente descrita como una nueva forma de respuesta inmunitaria de los neutrófilos, mediante la cual liberan redes extracelulares (NETs) de ADN, histonas y proteínas. En el ambiente tumoral, los NETs participan en la inmunotrombosis, progresión tumoral, metástasis y la evasión del sistema inmunitario. El cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) es el cáncer ginecológico más letal y uno de los tumores más protrombóticos. Recientes estudios evidencian que la NETosis está implicada en la metastatización inicial del COSAG, aunque se desconoce su contribución en estadios avanzados o como biomarcador diagnóstico y/o pronóstico, lo cual constituye el objetivo del presente trabajo.

Métodos: Analizamos muestras pareadas de plasma y líquido ascítico (LA) de mujeres con COSAG (n = 28) y controles (n = 16). Como marcadores de NETosis cuantificamos el ADN libre circulante (cfDNA, Quant-iT PicoGreen dsDNA kit), nucleosomas (Cell Death Detection ELISA^{PLUS} kit), calprotectina (Human Calprotectin ELISA kit) y mieloperoxidasa (MPO) (Human MPO ELISA kit) y evaluamos sus diferencias con el programa SPSS (v.21).

Resultados: Las pacientes con COSAG presentaron una mayor concentración de cfDNA en plasma (mediana 1785,9 ng/mL, Q1-Q3, 1618,5-2181,6) respecto a los controles (1526,7, 1452,0-1610,9) ($p < 0,001$). Asimismo, observamos un aumento de los 4 marcadores de NETosis evaluados en LA de pacientes: cfDNA [(2128,9, 1477,8-2814,5) vs. (1148,1, 990,8-1235,3), $p < 0,001$], nucleosomas [(2,58 UA, 1,27-3,16) vs. (0,09, 0,003-0,55), $p < 0,001$], calprotectina [(2606,8 ng/mL, 1028,3-5021,7) vs. (353,5, 195,5-722,3), $p < 0,001$] y MPO [(73,3 ng/mL, 48,8-141,4) vs. (25,3, 22,6-29,4), $p < 0,001$] (Fig. 1). Los niveles de los 4 marcadores correlacionaron positivamente entre sí en ambos biofluidos ($p < 0,032$) y con los niveles de neutrófilos en plasma ($p < 0,001$). Además, observamos una correlación positiva entre los valores de cfDNA en plasma y todos los marcadores de NETosis en LA ($p < 0,003$).

Conclusiones:

1. La correlación observada entre los valores de los distintos marcadores y los niveles de neutrófilos sugieren su validez como biomarcadores de NETosis.
2. Por primera vez describimos un aumento de marcadores de NETosis en LA de COSAG, lo que podría evidenciar la contribución de la NETosis en el desarrollo de COSAG en el microambiente pélvico.
3. Además, el cfDNA en plasma podría representar un biomarcador diagnóstico mínimamente invasivo de COSAG que podría reducir la tasa prequirúrgica de falsos positivos.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI17/01945, PI20/00075), GV/2020/200, Premio FIHGUV 2019 y 2020, APOSTD/2019/087, ACIF/2020/216, SETH.

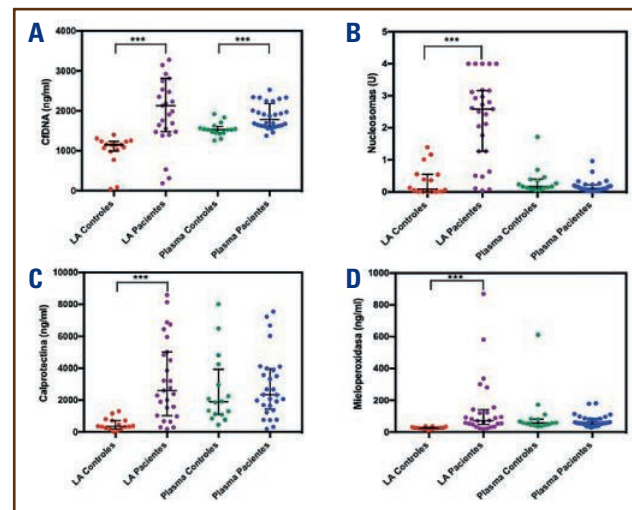


Figura 1. Marcadores de NETosis en líquido ascítico y plasma de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado (n = 28) y controles (n = 16). LA: líquido ascítico. *** $p < 0,001$.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

CO-169 Efecto fundador y datación de la mutación p.Arg854Gln en pacientes 2N VWD del proyecto perfil clínico y molecular de la VWD en España (PCM-EVW-ES)

Borràs N¹, García-Martínez I¹, Corrales I¹, Pérez-Rodríguez A², Batlle F³, López-Fernández MF², Batlle J², Vidal F^{1,4}

¹Laboratori de Coagulopaties Congènites. Banc de Sang i Teixits. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. ²Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. INIBIC. A Coruña. ³Departamento de Investigación. Lapisoft Project S.L. A Coruña. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

Introducción: La enfermedad de von Willebrand de tipo 2N (2N VWD) se caracteriza por una disminución de la afinidad del Factor von Willebrand (VWF) por el Factor VIII (FVIII) y la consecuente reducción de los niveles de este factor en plasma. En el proyecto Perfil Clínico y Molecular de la Enfermedad de von Willebrand en España (PCM-EVW-ES) se han diagnosticado 9 pacientes 2N VWD y 19 pacientes portadores de mutaciones 2N, siendo la mutación p.Arg854Gln la más frecuente (67,8 %). El objetivo es investigar el posible origen común de la mutación p.Arg854Gln en la cohorte PCM-EVW-ES y estimar el momento de su aparición.

Métodos: Fueron incluidos 19 pacientes (11 familias) del PCM-EVW-ES que presentan la mutación p.Arg854Gln. Los haplotipos asociados a esta fueron determinados en base a seis

variantes nucleotídicas puntuales (SNVs) comunes y cuatro repeticiones cortas en tándem (STR) flanqueantes a la mutación (140 Kb). Las SNVs fueron identificadas mediante un protocolo de amplificación del VWF basado en tecnología de microfluidos (Fluidigm) y secuenciación masiva (Illumina). Las STRs fueron determinadas por PCR múltiplex fluorescente. El momento de la aparición de la mutación fue estimada con el software DMLE+ (v2.3) y la información haplotípica de los pacientes 2N y de 267 controles españoles del proyecto MGP (*Medical Genome Project*).

Resultados: En 13 de los 19 pacientes 2N se pudo establecer el haplotipo completo considerando todos los marcadores (6 SNV y 4 STR), en base a la información de los familiares incluidos en el PCM-EVW-ES. Adicionalmente, en un paciente fue posible resolver un haplotipo parcial formado por las seis SNVs estudiadas en base al estado homocigoto de las mismas. Considerando estos 14 pacientes y todos los marcadores, fueron

identificados siete haplotipos distintos (Tabla I). Todos ellos presentan una misma combinación alélica formada por cinco SNVs (GTTGCG, la T en negrita representa la mutación), que se extiende desde rs216902 a rs216293 (48,3 Kb) y cuya frecuencia en la población española sana es notablemente inferior (72/534, 13,7 %, $P_{fisher} = 1,6e-04$). Consistentemente, la frecuencia alélica de los cinco marcadores que lo conforman fue significativamente mayor en los pacientes 2N en comparación con los controles del proyecto MGP ($P_{fisher} < 0,05$), excepto para el rs216311. En conjunto, estos datos apuntan hacia un origen común de la mutación p.Arg854Gln en esta cohorte. De ser cierta esta hipótesis, asumiendo una tasa de crecimiento de la población $r = 0,025$ y una proporción de cromosomas portadores de la enfermedad $f = 4,7E-05$, se estimó que la edad de la mutación es de 320 generaciones (95 % intervalo de confianza, IC: 265-426), lo que sitúa el origen de la mutación hace aproximadamente 8.000 años (Fig. 1).

Tabla I. Descripción del haplotipo identificado en 19 pacientes 2N VWD del PCM-EVW-ES

Haplotipo ID	STR1	STR2	STR3	rs216902	rs216311	p.Arg854Gln	rs1063857	rs1063856	rs216293	rs1800379	WPA
H1	7	14	16	G	T	T	G	C	G	A	22
H2	7	16	13	G	T	T	G	C	G	A	23
H3	7	15	16	G	T	T	G	C	G	A	19
H4	7	14	14	G	T	T	G	C	G	G	19
H5	7	14	14	G	T	T	G	C	G	A	21
H6	13	14	15	G	T	T	G	C	G	A	19
H7	7	15	17	G	T	T	G	C	G	A	22

La secuencia del haplotipo resaltada en gris (GTTGCG) muestra la combinación alélica común a todos los pacientes con VWD de tipo 2N que portan la mutación p.Arg854Gln. STR: repeticiones cortas en tándem; WPA: repetición de dinucleótidos en la región del promotor.

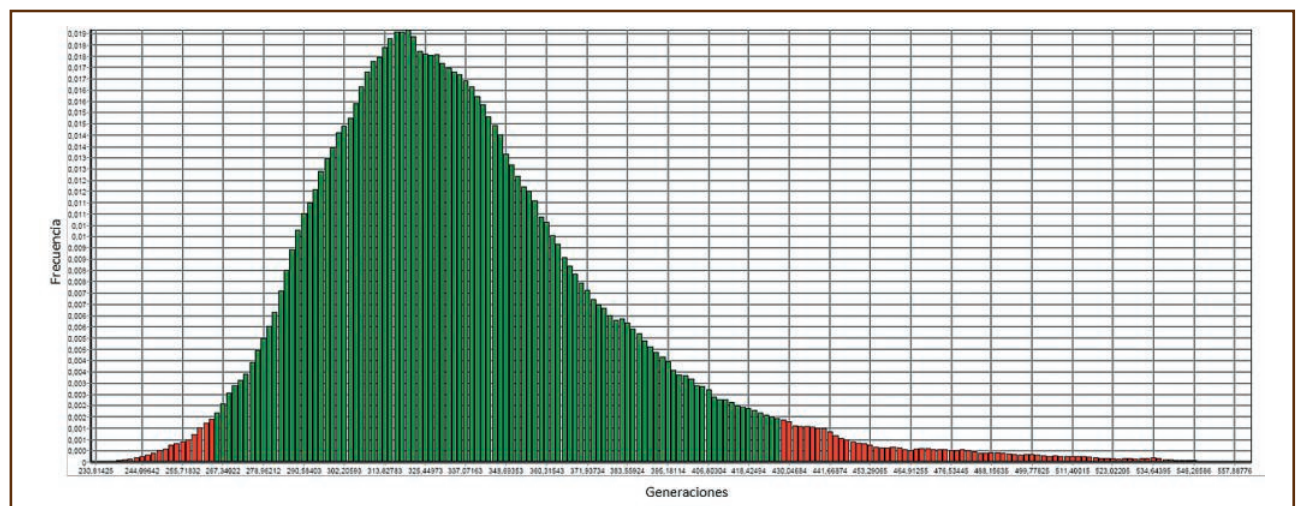


Figura 1. Edad estimación del origen de la mutación p.Arg854Gln calculada con el software DMLE+. La zona verde corresponde al intervalo de confianza. Una generación corresponde a 25 años.

Conclusiones:

- Estos resultados sugieren que la mutación p.Arg854Gln, identificada en los pacientes 2N VWD del PCM-EVWES, proviene de un ancestro común y que apareció en España hace 8.000 años.
- Teniendo en cuenta que esta ha sido ampliamente descrita en población caucásica pero no en africana o asiática, y que el haplotipo GTTGCG identificado se comparte con una cohorte italiana de pacientes 2N VWD portadores de la misma mutación, estos resultados apuntan a que la mutación p.Arg854Gln podría haberse originado durante los movimientos migratorios de los primeros agrícolas procedentes de Anatolia (la actual Turquía) que llegaron a la Península Ibérica a través del norte del mar Mediterráneo hace 8.000 años.

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). Este estudio hace uso de los datos del MGP (<http://www.medicalgenomeproject.com/en>).

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-170 El test de generación de trombina representa una mejor herramienta que los niveles de factor VIII para evaluar el riesgo de sangrados en pacientes con hemofilia A

Bernardo Ángel Á^{1,3}, Soto I^{1,3}, Gutiérrez L^{3,5}, Caro A^{1,3}, Martínez-Carballeira D^{1,3}, Corte JR¹, Vázquez S, Palomo-Antequera C^{2,4}, Andreu A⁶, Fernández-Pardo Á⁷, Oto J⁷, Medina P⁷

¹Departamento de Hematología y ²Medicina Interna. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ³Laboratorio de Investigación en Plaquetas y ⁴Grupo de Investigación en Metabolismo Óseo, Metabolismo Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ⁵Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo. ⁶Departamento de Farmacología. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁷Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción: La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico raro causado por un déficit de factor VIII (FVIII) debido a mutaciones en el gen *F8*. La severidad correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de FVIII (FVIII:C). Sin embargo, algunos pacientes con HA grave-moderada raramente sangran y no requieren administración profiláctica de FVIII, mientras que algunos pacientes con HA leve sangran con frecuencia a pesar de sus niveles de FVIII:C. Nuestro objetivo fue analizar la capacidad del Sistema ST Genesia® para evaluar el estado hemostático de toda la cohorte de pacientes con HA en fase estable del Principado de Asturias y compararla con la de los niveles de FVIII.

Métodos: Analizamos 55 pacientes con HA (18 graves, 7 moderados y 30 leves, FVIII:C < 40 %) en fase estable y en tratamiento que no habían desarrollado inhibidores

con muestras extraídas en el momento valle tras la última dosis de Factor y 25 controles sanos. Realizamos el test de generación de trombina (TGT) BleedScreen y cuantificamos los valores de FVIII:C y cromogénico (FVIIIchr), factor von Willebrand (vWF:Ag y vWF:RCo), registramos la tasa anual de sangrados (ABR) e identificamos las mutaciones en *F8*.

Resultados: Todos los pacientes tenían menores niveles de FVIII:C y un menor potencial de generar trombina que los controles ($p < 0,001$). No encontramos diferencias en los niveles de FvW entre los pacientes. Los pacientes con HA grave/moderada presentaron menores niveles de FVIII:C y FVIIIchr y mayor ABR que los HA leve ($p < 0,001$) (Tabla D). Sin embargo, independientemente de los niveles de FVIII:C y FVIIIchr, los pacientes con HA grave/moderada presentaron una generación de trombina similar a los HA leve (Fig. 1), lo que podría explicar la ausencia de sangrados espontáneos y podría ser un mejor indicador del estado hemostático real de los pacientes que los niveles de FVIII,

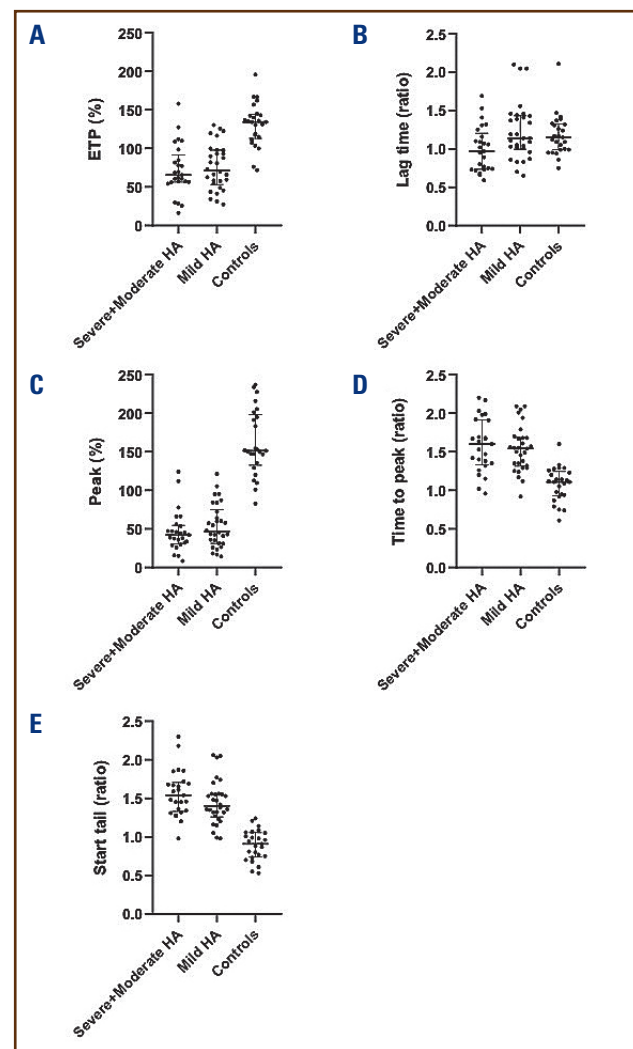


Figura 1. Parámetros del Test de Generación de Trombina en los grupos clínicos estudiados. A. ETP. B. Lag Time. C. Peak. D. Time to Peak. E. Start Tail.

Tabla I. Características clínicas de la cohorte de pacientes con HA y controles sanos

	HA grave + moderada n = 25 (A)	HA leve HA n = 30 (B)	Controles n = 25 (C)	p-valor* A vs. B	p-valor* A vs. C	p-valor* B vs. C
Edad, años	34,0 (26,5-46,5)	41,5 (21,7-60,8)	55,0 (35,5-64,5)	0,133	<i>0,025</i>	0,543
FVIII:C (%)	1,0 (0,4-3,4)	22,2 (10,0-29,1)	125,6 (102,7-150,7)	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>
FVIII:chr (%)	0,9 (0,0-2,5)	15,9 (9,2-26,4)	-----	< <i>0,001</i>	-----	-----
ABR, N	1,0 (0,0-1,8)	0 (0-0)	-----	< <i>0,001</i>	-----	-----
vWF:Ag (%)	117,9 (85,0-178,8)	121,0 (90,5-146,5)	-----	0,880	-----	-----
vWF:RCo (%)	97,1 (78,7-113,9)	94,2 (77,0-117,6)	-----	0,901	-----	-----
ETP (%)	66 (56-92)	71 (53-98)	134 (113-144)	0,676	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>
Lag time (ratio)	1,0 (0,7-1,2)	1,1 (1,0-1,4)	1,2 (1,0-1,3)	0,133	0,090	0,884
Peak (%)	42 (31-55)	47 (31-75)	151 (133-198)	0,676	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>
Time to peak (ratio)	1,6 (1,3-1,9)	1,6 (1,3-1,7)	1,1 (0,9-1,2)	0,800	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>
Start tail (ratio)	1,5 (1,3-1,7)	1,4 (1,3-1,6)	0,9 (0,7-1,2)	0,506	< <i>0,001</i>	< <i>0,001</i>

Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico, las variables categóricas se presentan como recuento y porcentaje. *Test de Mann-Whitney, los resultados significativos se muestran en cursiva.

concretamente el pico. Finalmente, identificamos un perfil de mutaciones en *F8* que correlacionan con mayor sangrado, severidad y peor estado hemostático.

Conclusiones:

1. El estado hemostático de los pacientes con HA evaluado con el TGT ST Genesis® correlaciona con su riesgo hemorrágico con más precisión que los niveles de FVIII. El tipo de mutación en *F8* podría ser indicador de un peor pronóstico, mayor tasa de sangrado y peor estado hemostático.
2. La evaluación del estado hemostático de los pacientes con HA (pico) podría mejorar el manejo del paciente y promover el ajuste terapéutico personalizado para prevenir sangrados en situaciones de alto riesgo.

Financiación: MINECO (RYC-2013-12587), MICIU (SAF2017-85489-P), Roche (SP200221001), Generalitat Valenciana (ACIF/2017/138) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

CO-171 Encuesta nacional de utilización de aplicaciones móviles en pacientes con hemofilia y otras coagulopatías

Megías Vericat JE¹, Bonanad Boix S¹, Domenech Valls M¹, Palomero Massanet A², Rodríguez López M³, Canaro Hirnyk M², Haya Guaita S¹, Cid Haro AR¹, Monte Boquet E¹, Bosch P¹, Poveda Andrés JL¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ³Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Introducción: En los últimos años se han desarrollado diferentes apps que sirven como sistemas de registro compartido entre pacientes y sanitarios. Queremos analizar la experiencia en el uso de apps en pacientes hemofílicos a nivel nacional.

Métodos: Estudio multicéntrico empleando una encuesta mediante un formulario de Google® constituido por 25 preguntas, 3 abiertas y 22 cerradas (5 dicotómicas, 12 de opción múltiple con una única respuesta, 4 de respuesta múltiple y 1 escala de Likert). Once preguntas estaban ya incluidas en dos encuestas previas (2017 y 2019). La encuesta contó con la colaboración de asociaciones de hemofilia (ASHECOVA, FEDHEMO, ASANHEMO, etc.) que ayudaron a su distribución (e-mail, redes sociales) a pacientes con hemofilia y otras coagulopatías. Se evaluaron las respuestas registradas tras 2 semanas.

Resultados: La encuesta se distribuyó a 116 pacientes y la contestaron 60 (51,72 %), 65 % pacientes y 35 % cuidadores. La mediana de edad de los pacientes fue 29,75 años y el 98,3 % fueron varones. El 86,7 % padece hemofilia A, 11,7 % hemofilia B y 1,7 % otras coagulopatías. Actualmente, el 91,7 % registra periódicamente las administraciones, empleando el 78,3 % apps móviles (2017:15,8 %, 2019:70 %). Respecto a sus preferencias, el 90 % prefiere las apps para el registro (2017:73,7 %, 2019:88,5 %) frente al método manual (10 %). Las apps más empleadas fueron: Haemoassist (35 %), Florio (28,3 %), Microhealth (3,3 %), myPKfit app (1,7 %) y myWAPPS (1,7 %), frente a un 21,7 % de pacientes que no emplean apps. De las funcionalidades ofrecidas por las apps, se consideran más útiles: registro de las

administraciones y los sangrados (81,7 %, 2019:77,5 %), recordatorios (45 %) y registro fotográfico de las hemorragias (26,7 %). Además les gustaría que las apps incluyeran: comunicación directa con el médico/farmacéutico (61,7 %), recordatorio de citas médicas (60 %) y estimación del nivel de factor (30 %). El 85 % de los pacientes percibe que el empleo de apps mejora la adherencia al tratamiento. Respecto al registro en apps, el 56,7 % registra justo después de la infusión, empleando < 3 minutos (73,3 %) y al 75 % le resulta fácil el manejo. El 53,3 % de los pacientes nunca tuvieron problemas con la app, siendo los más comunes: introducir número de lote (26,1 %) y reinstalación tras cambio de móvil (26,1 %). El 91,1 % opina que es necesario tener una persona de contacto y el 94,6 % confía en la confidencialidad. El 71,7 % de los encuestados afirma que han dejado de utilizar las apps durante un periodo > 3 meses. Las causas más comunes de abandono fueron: problemas con el móvil/app (57,1 %), falta de tiempo (21,4 %), cambios de pauta (14,3 %), falta conocimiento (7,1 %). La satisfacción global de los pacientes con las apps fue de 8,4.

Conclusiones:

1. Las apps permiten disponer de datos reportados directamente por el paciente en tiempo real, proporcionando información completa y objetiva.
2. La encuesta realizada muestra que las apps son el método de registro favorito, resultan sencillas, proporcionan registros fiables de gran utilidad y pueden favorecer una mayor adherencia.
3. Destacar la elevada tasa de abandono, quizá influida por la telemedicina y por problemas técnicos.
4. Es fundamental educar en el uso de apps y establecer una persona de contacto para fortalecer su empleo.

CO-172 Profilaxis con emicizumab en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor

Álvarez Román MT, Abad Cortés M, Martín Salces M, Rivas Pollmar I, Gutiérrez Alvaríño M, García Pérez E, García Barcenilla S, Cebanu T, Acuña Butta P, Mozón Manzano E, García Arias-Salgado E, Mendoza Martínez A, Zagrean D, García Bosque I, Butta Coll N, de la Cohorte Rodríguez Hortensia, Jiménez Yuste V

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Emicizumab es la primera terapia no sustitutiva aprobada para el manejo de los pacientes con hemofilia A. Ha sido estudiado en varios ensayos fase III (HAVEN 1-4), en los que ha demostrado eficacia en la prevención del sangrado independientemente de la edad o de la presencia de inhibidor frente al factor VIII. La tasa de complicaciones graves (eventos trombóticos, microangiopatía trombótica y anticuerpos neutralizantes contra el fármaco) ha sido baja. Sin embargo, son necesarios más estudios que valoren su empleo en la práctica clínica habitual.

Objetivos: Los objetivos del trabajo son evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de emicizumab en pacientes con hemofilia A, mediante un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico realizado en Unidad de Hemofilia.

Métodos: La seguridad se evaluó en la cohorte completa de pacientes tratados con emicizumab (n = 42). Para evaluar la eficacia se seleccionaron los pacientes con hemofilia A grave que continúan en seguimiento en nuestro Centro (n = 28). En aquellos con inhibidor se analizó la eficacia comparando las tasas anualizadas de sangrados tratados y en aquellos sin inhibidor se analizó el estado de las articulaciones diana analizadas a través de ecografía siguiendo el método HEAD-US. Un total de 42 varones (mediana de edad: 34 (1-66)) fueron estudiados. No se describieron eventos adversos graves en ninguno de los pacientes a pesar de que el 71,43 % recibió en algún momento tratamiento concomitante (Fig. 1). En los pacientes con inhibidor se produjo una reducción de la tasa anualizada de sangrados tratados del 99,35 % a favor del emicizumab (Fig. 2) y en los pacientes sin inhibidor el número de articulaciones diana disminuyó en un 77,08 % (Fig. 3).

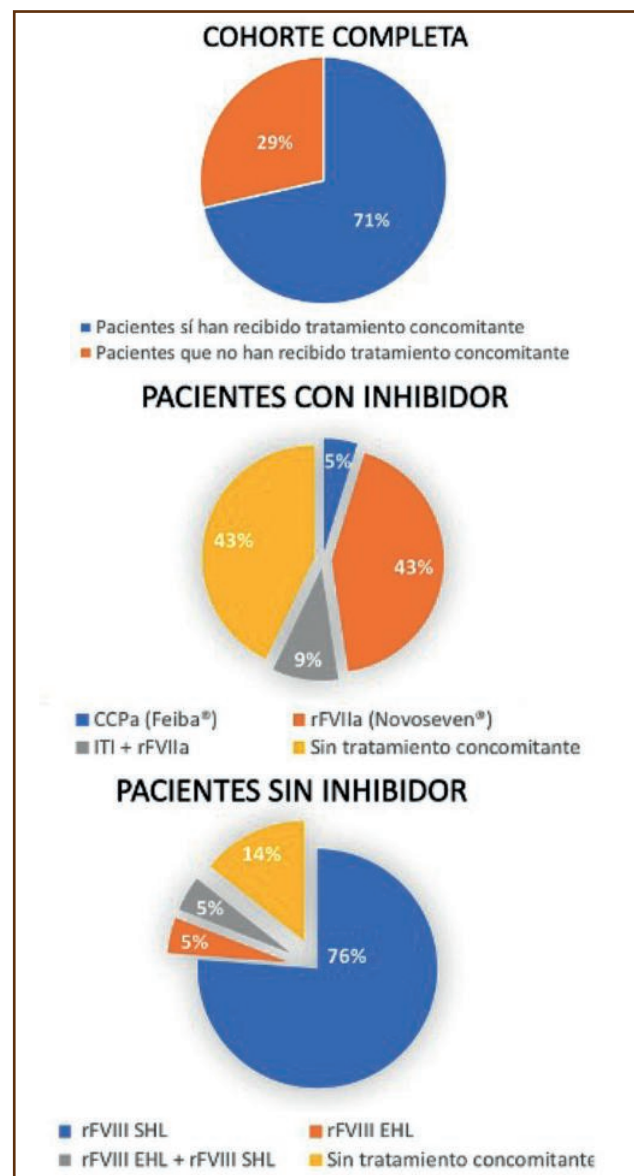


Figura 1. Tratamiento concomitante.

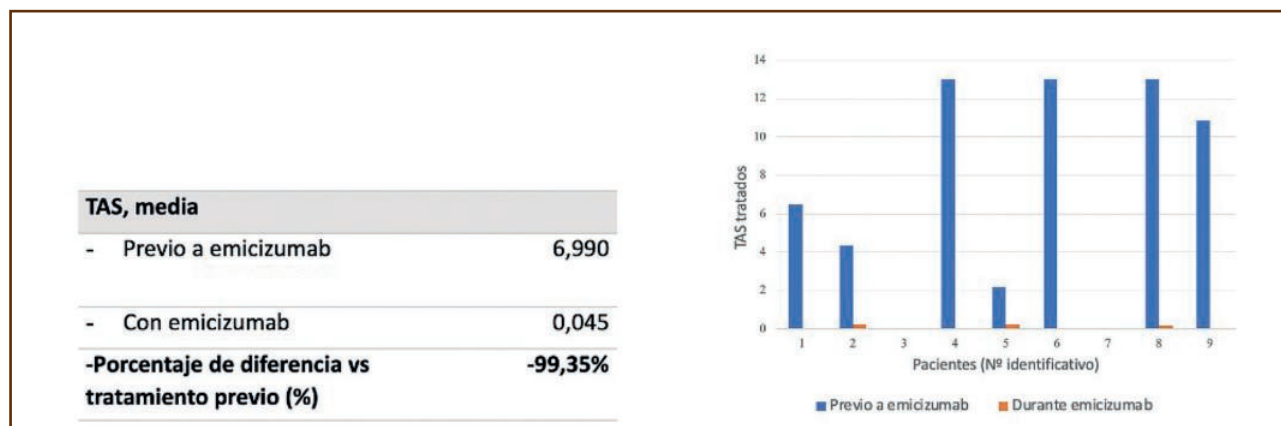


Figura 2. Eficacia en pacientes con inhibidor (n = 9).

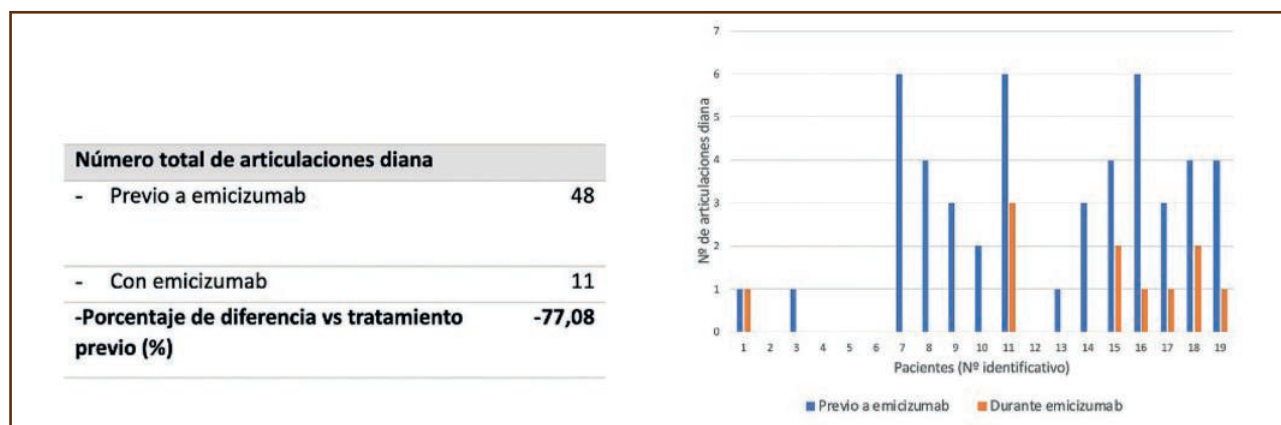


Figura 3. Eficacia en pacientes sin inhibidor (n = 19).

Resultados y conclusión: Los resultados de nuestra experiencia con una mediana de seguimiento de la cohorte de 227,1 semanas (75,71-322,3) confirman que los pacientes con hemofilia A se benefician del tratamiento con emicizumab en mayor medida que de la terapia de reemplazo, siendo este un fármaco seguro y eficaz independientemente de la edad o de la presencia de inhibidor.

CO-173 Emicizumab en lactantes con hemofilia A grave. Dudas y oportunidades

Bonanad Boix S, Cid Haro AR, Bosch Ferrando P, Ferrando Gosp F, Blanquer Cots Amando, Megías Vericat JE, Moscardó Martínez A, Zúñiga Cabrera Á, Gómez Cambronero L, Asensi Canto P, Solís Ruiz J, Haya Guaita S

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: El objetivo del tratamiento de la hemofilia A grave (HAG) consiste en prevenir los sangrados y equiparar su calidad de vida a la de las personas sin hemofilia. El estándar actual es la profilaxis personalizada con factor VIII (FVIII) intravenoso.

Emicizumab (EMI), un anticuerpo monoclonal mimético del FVIII de administración subcutánea, es un tratamiento alternativo válido. La experiencia con EMI es muy limitada en lactantes, a diferencia del FVIII. Presentamos la experiencia de un centro de referencia en el tratamiento de tres lactantes mínimamente expuestos a FVIII con las dudas y oportunidades motivadas por este tratamiento.

Casos clínicos:

Caso 1. Niño que debutó a los 6 meses (7,5 kg) con sangrado intracraneal, sin antecedentes familiares. Se confirmó el diagnóstico de HAG con inversión de intrón 22 del gen *F8*. Inició tratamiento intensivo con FVIII plasmático, y se añadió EMI (3 mg/kg/semana x 4 semanas seguido de 3 mg/kg/14 días) a partir de 12 días de exposición (DE) para ofrecer mayor protección. Completó 49 DE de FVIII sin desarrollar inhibidores, considerándose tolerizado. Trece meses después sigue con EMI quincenal, totalmente asintomático, sin necesidad de infusiones intravenosas ni catéter central. En la figura 1 se detalla la monitorización de niveles plasmáticos de EMI y las dosis/Kg equivalentes.

Caso 2. Niño sin antecedentes familiares conocidos, diagnosticado de HAG a los 9 meses tras un gran hematoma en brazo por venopunción. Portador de inversión del intrón 22 del gen *F8*. Por dificultades de acceso venoso, inició profilaxis con EMI (mismo

esquema) a los 9 meses, demorando FVIII y tolerización. En total, solo ha recibido dos dosis de FVIII para tratar el hematoma inicial y sigue asintomático, 10 meses después, activo sin limitaciones y sin inhibidores.

Caso 3. Niño que debutó a los 4 meses con hemorragia intracranial. Diagnóstico de HAG sin antecedentes familiares. Como el caso 1 recibió 17 DE de FVIII como tratamiento intensivo junto con EMI (mismo esquema) de forma precoz. El FVIII se suspendió tras la aparición de un inhibidor de bajo título estable (3.2 U Bethesda), demorando la tolerización completa a la edad escolar. A los 6 meses sigue asintomático y sin complicaciones, sin aumento del inhibidor, sin tratamiento intravenoso ni catéter central y con pauta quincenal de EMI administrada en el domicilio.

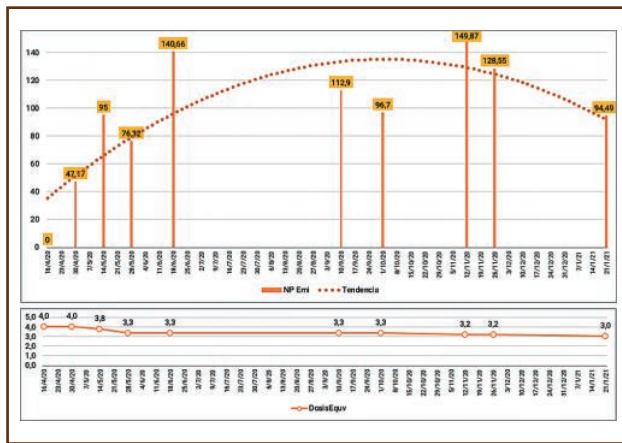


Figura 1. Evolución de los niveles de emicizumab en plasma y las dosis equivalentes por kg.

Discusión: Presentamos nuestra experiencia en HAG *de novo* mínimamente tratada con FVIII y con profilaxis temprana con EMI, y las dudas y oportunidades a las que nos enfrentamos. Existen todavía muchas controversias: iniciar EMI al diagnóstico o mantener la exposición a FVIII por sus posibles beneficios, cuándo iniciar EMI, tolerizar o no, o demorar la tolerización a la edad escolar, evitar el catéter central, monitorizar EMI o aplicar la terapia sin control analítico. El empleo de terapias basadas en anticuerpos monoclonales por vía subcutánea abre unas enormes expectativas para los pacientes más jóvenes con HAG que merecen ser valoradas en su justa medida.

CO-174 Evaluación *ex vivo* de la importancia de los niveles de FIX activo en el efecto procoagulante del emicizumab

Arias-Salgado EG¹, Fernández-Bello I¹, Monzón Manzano E¹, Acuña P¹, García Barcenilla S¹, Álvarez Román MT¹, Martín Salces M¹, Rivas Pollmar MI¹, Cebanu T¹, Díaz Blázquez N¹, Butta N¹, Jiménez-Yuste V^{1,2}

¹Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid. ²Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo biespecífico que une FX y FIXa permitiendo la generación de trombina en ausencia de FVIII. Los niveles FIX plasmático serían uno de los factores limitantes para la formación de los complejos FIXa-emicizumab-FX, sugiriendo el posible uso de productos de FIX recombinantes (rFIX) para regular el efecto procoagulante del emicizumab. Tanto FIX como FIXa son reconocidos por el emicizumab con similar actividad, indicando que pequeñas cantidades de FIXa serían suficientes para iniciarse la hemostasia mediada por emicizumab. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto procoagulante *ex vivo* de dos rFIX con distinto contenido de FIXa activo en muestras de pacientes con hemofilia A grave (HAG) tratados con emicizumab.

Métodos: El FIXa activado de los productos rFIX, Nonacog-alfa (BeneFIX[®]) y Nonacog-gamma (Rixubis[®]), se bloqueó mediante tratamiento con EGR-clorometil cetona (EGRck) y su actividad se cuantificó mediante un sustrato cromogénico específico de FIXa (Spectrozyme[®]). Muestras de sangre de 4 pacientes HAG en profilaxis con emicizumab se recogieron en tubos CTI inhibiendo así la fase de contacto. El efecto de Nonacog-alfa (BeneFIX[®]), Nonacog-gamma (Rixubis[®]), y FVII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven[®]) se evaluó mediante el test de generación de trombina (TGT) con 1pM Factor Tisular (FT) y 4 μM fosfolípidos, y mediante tromboelastometría rotacional (ROTEM[®]) con una baja concentración de FT (EXTEM diluido 1:50.000).

Resultados: La cantidad de FIXa activado en BeneFIX[®] es al menos 9 veces mayor que en Rixubis[®] pudiendo ser bloqueado específicamente con EGRck (Fig. 1). Mediante ambos test globales de coagulación, se observó que la adición *ex vivo* de ambos rFIX produce un incremento del efecto procoagulante del emicizumab de manera similar al obtenido con el agente *bypass* rFVIIa. Comparado con Rixubis[®], se necesitan concentraciones menores de BeneFIX[®] para obtener un perfil coagulativo normal. Al bloquear el FIXa activo con EGRck, ambos productos rFIX mostraron un efecto procoagulante similar y menor al obtenido con los rFIX sin tratar (Fig. 2).

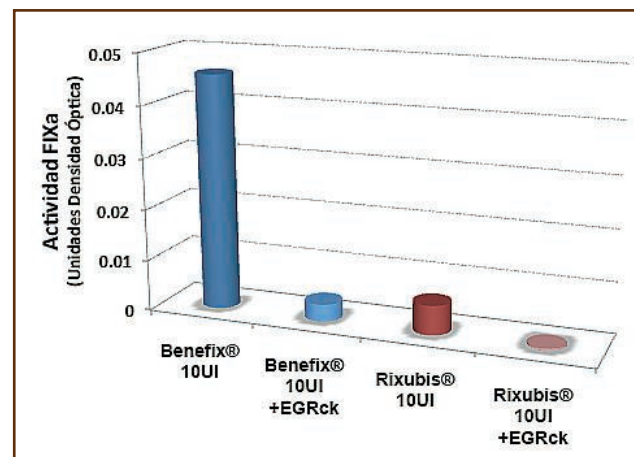


Figura 1. Análisis de la actividad de los productos FIX recombinantes: valores de absorbancia (OD₄₀₅) obtenidos con el sustrato cromogénico Spectrozyme[®] FIXa.

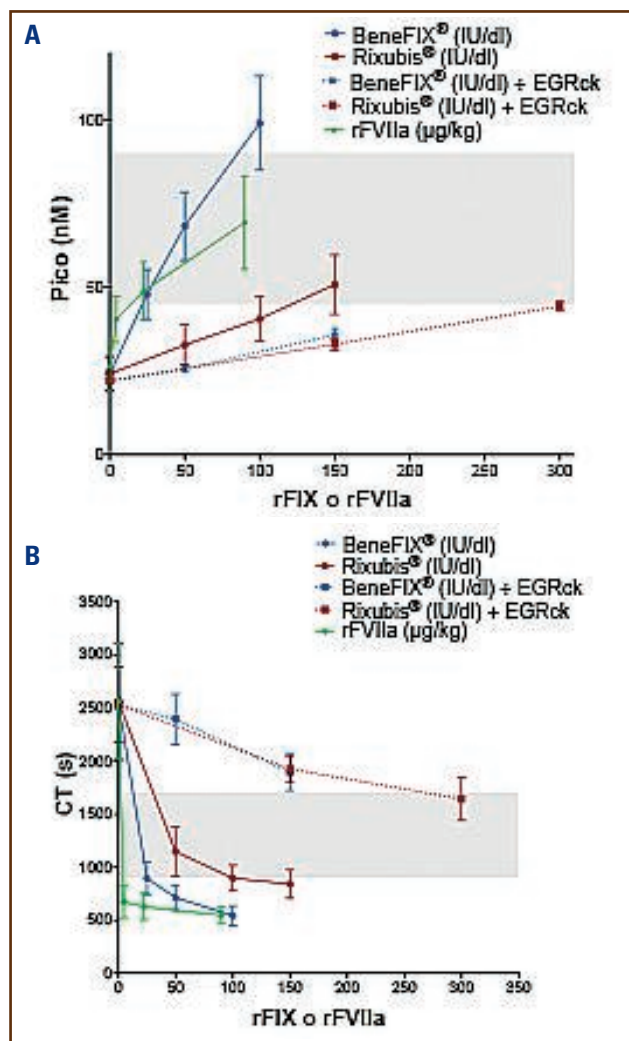


Figura 2. Análisis del efecto procoagulante de los productos FIX recombinantes o agentes *bypass* en muestras de pacientes HAG con emicizumab: Valores obtenidos en el test de generación de trombina A. Máxima concentración de trombina (Pico, nM), y en el ROTEM® B. Tiempo de coagulación (CT, segundos). Cada barra representa la media ± desviación estándar de cada condición ensayada. La región sombreada corresponde al rango de referencia obtenido en controles sanos.

Conclusiones:

1. Ambos test globales, TGT y ROTEM®, mostraron que los concentrados de rFIX incrementan el efecto procoagulante del emicizumab, sugiriendo su posible uso como tratamiento alternativo en los pacientes de HAG en profilaxis con emicizumab.
2. Se observó además la importante participación de los niveles de FIXa activo de estos productos recombinantes en su función procoagulante.

Financiación: P119/00631 (ISCIII & FEDER), Beca predoctoral SETH-SEHH concedida a EMM.

CO-175 Inhibidores en HA no severa: experiencia de un centro individual

López MR, López Ansoar E, Nieto Vázquez A, Domínguez Muñiz Ó, Albo López C

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Introducción: En hemofilia A (HA) leve (F8:C > 5 %), la desmopresina (DDAVP) es la 1.ª opción terapéutica si hay respuesta y según la severidad del sangrado y duración del tratamiento, si fracasa (40-50 %) los Concentrados de FVIII (CF8) son de elección. La incidencia de inhibidores en estos pacientes varía (3-13 %) aunque existen genotipos F8 asociados a tasas más altas. Hay datos limitados sobre el enfoque terapéutico óptimo para su erradicación.

Objetivos: Reportar la incidencia de inhibidores -y su manejo- en pacientes con HA NO severa, en un centro de 3er nivel, en el último año (1/1/2020- 31/12/20) en relación a cirugías.

Material y métodos: Registramos los procedimientos quirúrgicos efectuados a 10 pacientes con HA NO severa (F8: C > 5 %), todos en tratamiento a demanda, y tratamientos empleados para asegurar la hemostasia. El total de procedimientos fue de 14 en 10 pacientes (Tabla I). De los 10, hay estudio genético en 2 (4 pendientes de resultado). Se registra edad, cirugía, n.º de exposiciones previas y duración del tratamiento. Cuando usamos CF8, efectuamos despiste de inhibidor a 15 días y a 2 meses de finalizado el tratamiento.

Paciente/ edad (años)	Basal F8:C (%)	Mutación	DE	DDAVP respondedor	Cirugía/tratamiento/días	Inhibidor a D+60 (uBT)
1 (54)	9	No	25	Sí	Polipectomía endoscópica/rF8 + antifibrinolíticos/4 días	< 0,6
2 (23)	18	Pendiente	-	Sí	Tonsilectomía/pdF8 + DDAVP + antifibrinolíticos/6 días	< 0,6
3 (43)	15	No	2	Sí	Extracción dental múltiple (2)/DDAVP + antifibrinolíticos	< 0,6

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.).						
Paciente/ edad (años)	Basal F8:C (%)	Mutación	DE	DDAVP respondedor	Cirugía/tratamiento/días	Inhibidor a D+60 (uBT)
4 (50)	11	Pendiente	35	Sí	Hernia umbilical/rF8 + DDAVP/ 14 días	2,56
5 (35)	18	Sí	25	Sí	Extracción dental múltiple (2)/ rF8 + antifibrinolíticos/5 días	< 0,6
6 (22)	20	Pendiente	25	Sí	Extracción dental simple/DDAVP + antifibrinolíticos/3 días	< 0,6
7 (18)	17	Sí	24	Sí	Laminectomía espinal descompresiva/rF8 + DDAVP/18 días	12,8
8 (56)	24	No	35	Sí	Polipectomía endoscópica/DDAVP + antifibrinolíticos/3 días	< 0,6
9 (40)	20	No	5	Sí	Biopsia cutánea (nevus)/DDAVP/2 días	< 0,6
10 (63)	25	Pendiente	40	Sí	3 citoscopias/DDAVP/6 días Exersis de uña encarcerada de pie izquierdo/ DDAVP/2 días	< 0,6

Resultados: De 10 pacientes, 2 (40 % de los que recibieron CF8) desarrollaron inhibidor, en ambos, la detección se produjo en el 2.º control: el paciente 4 presentó un inhibidor AntiF8 con título máximo 2.56 uBT ($N < 0.6$) y el 7, alcanzó 12.8 uBT, ambos con cinética tipo 1. Ambos perdieron la respuesta a DDAVP. En el 1, se optó por una estrategia de “watch and wait”, con descenso del título hasta negativización a d+57, sin sangrados intercurrentes. Para el 7 se decidió Inmunosupresión (IS) (Prednisona 1 mg/kg/día (5 semanas) y descenso hasta suspensión + AntiCD20 (375 mg/m²/semanal, 4 semanas) con descenso del título (1er control negativo a día d+51), sufrió un hematoma retroperitoneal (tratamiento: Novoseven®, 7 días). A día +162 certificamos el éxito de la IS (Respuesta a DDAVP, Inhibidor < 0.4 uBT, F8: C basal 17 %, recuperación 2.25 y semivida terminal 8,75 h-WAPPS Hemo®).

Conclusiones:

1. La incidencia de inhibidores en HA no grave aumenta progresivamente con el número acumulativo de días de exposición al FVIII, aparentemente sin alcanzar una meta, a diferencia de lo observado en HA grave.
2. El desarrollo de inhibidores en HA no grave es un problema relevante, siendo importante establecer estrategias para reducir el riesgo: importante conocer mutación responsable, maximizar el uso del DDAVP o antifibrinolíticos, entre otras medidas. Es imperativo conocer más sobre los regímenes de tratamiento usado para su erradicación. La IS parece una opción válida mientras el “wait and watch” permite confirmar el aclaramiento del inhibidor pero confirmar la erradicación depende también del comportamiento clínico, como se refleja en el INSIGHT Study. Es necesario profundizar en el registro y modelamiento de estrategias terapéuticas simples y efectivas para manejar este problema

CO-176 Análisis de la farmacocinética, eficacia y costes tras el switch a factores FVIII de vida media extendida

Megías Vericat JE¹, Bonanad Boix S¹, Berruero Moreno R², Mingot-Castellano ME³, Rodríguez López M⁴, Canaro Hirnyk M⁵, Mateo Arranz J⁶, Calvo Villas JM⁷, Haya Guaita S¹, Mesegué Medea M², López Jaime F³, Albo-López C⁴, Palomero Massanet A⁵, Vilalta Seto N⁶, Larrodé Leciñena Itziar⁷, Cid Haro AR¹, Poveda Andrés JL¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ³Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ⁴Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ⁵Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁷Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Los factores VIII (FVIII) de semivida extendida (EHL) han mostrado en los ensayos clínicos mejoras de al menos 1,3 veces la semivida plasmática ($t_{1/2}$) y 1,25 veces el área bajo la curva (AUC) respecto a los FVIII estándar (SHL). El objetivo de este estudio es analizar el switch guiado por farmacocinética (PK) de SHL a EHL en pacientes con hemofilia A (HA).

Métodos: Estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias PK y clínicas tras el cambio de factores SHL a EHL (*efmoroctocog-alfa [rFVIII-Fc]* and *rurioctocog-alfa/damococog-alfa pegol [PEG-rFVIII]*) en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis. Se ha empleado el PopPK WAPPS-Hemo® con 2-3 muestras para realizar un perfil PK individualizado de los valores de FVIII. Los parámetros PK y clínicos analizados son: $t_{1/2}$, AUC, nivel pico (NP), nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo para alcanzar niveles de FVIII del 5 %, 2 % y 1 % (T5 %/T2 %/T1 %), ratio $t_{1/2}$, ratio AUC, n.º dosis semanales, dosis/kg/semana, coste, tasa anual

de sangrados totales (ABR) y articulares (AJBR), % pacientes cero sangrados. Para comparar las variables entre ambos periodos empleamos los test de Wilcoxon y Kruskal-Wallis (SPSS®). Los resultados se expresaron con la mediana y el rango o rango intercuartílico (RIC).

Resultados: Se han analizado 75 pacientes procedentes de 7 hospitales (45 rFVIII-Fc, 30 PEG-rFVIII), 69 con HA grave y 6 HA moderada, con mediana de edad de 26 años (RIC:14-41) y sin diferencias de peso entre periodos. Se redujo la frecuencia de dosis [3,0 (RIC:3,0-3,5) vs. 2,0 (RIC:2,0-3,0), $p < 0,0001$] y la dosis/kg/semana [83,0 (RIC:64,3-111,1) vs. 69,0 (RIC:48,8-97,0) UI/kg/semana, $p < 0,0001$]. Las medianas de reducción fueron 33,3 % en frecuencia (RIC:0-33,3 %) y 20,2 % en dosis/kg/semana (RIC:9,7-33,3 %), evitando 39,1 infusiones/paciente/año (RIC:0-52,2) y suponiendo ahorros de 24.112 €/paciente/año. Mejoraron significativamente ($p < 0,0001$) todos los parámetros PK (mediana y RIC): $t_{1/2}$ [11,5 (9,3-14,8) vs. 16,5 (12,5-23,3) h], AUC [8428 (6809-10941) vs. 15957 (12005-24349)], NP [71,0 (56,0-84,0) vs. 93,5 (72,0-102,3)], NV24 [12,4 (8,6-17,1) vs. 24,7 (18,8-38,7)], NV48 [3,6 (1,9-5,4) vs. 9,8 (5,7-17,5)], NV72 [1,3 (0,9-2,4) vs. 3,9 (2,0-8,6)], T5 % [42,0 (31,8-50,0) vs. 63,4 (50,5-91,1)], T2 % [59,0 (47,3-76,0) vs. 87,4 (70,4-125,3)], T1 % [79,3 (63,1-101,1) vs. 113,8 (89,6-159,5)]. Tras el switch a EHL se obtuvieron medianas en los ratios $t_{1/2}$ y AUC de 1,3 (RIC: 1,1-1,7) y 1,8 (RIC = 1,3-2,3), menor ABR [2,0 (0,0-4,0) vs. 0,0 (0,0-1,0), $p < 0,001$] y AJBR [1,0 (0,0-2,3) vs. 0,0 (0,0-1,0), $p < 0,001$], y mayor %pacientes con ceros sangrados totales (27,3 % vs. 57,6 %) y articulares (42,4 % vs. 74,2 %). Los ratios $t_{1/2}$ y AUC fueron 1,4 (RIC: 1,3-1,7) y 1,9 (RIC: 1,4-2,4) en ≥ 12 años, 1,3 (RIC: 1,0-1,4) y 1,3 (RIC: 1,1-2,0) en < 12 años tratados con rFVIII-Fc (aprobado en pediatría). No se observaron diferencias entre rFVIII-Fc y PEG-rFVIII, pero sí menor ABR [1,0 (0,0-2,0) vs. 0,0 (0,0-1,0), $p = 0,022$] y AJBR [0,0 (0,0-2,3) vs. 0,0 (0,0-0,0), $p = 0,012$] con PEG-rFVIII.

Conclusiones:

1. Los EHL de FVIII han demostrado mejorar significativamente PK y reducir ABR, AJBR, frecuencia semanal y dosis/kg/semana.
2. En nuestra cohorte se cumplen las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC definidas. El switch PK-guiado permite individualizar la profilaxis, mejorando la eficacia y reduciendo costes.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

CO-177 Variantes estructurales causantes de deficiencia de FXI: tipos, mecanismos y sistemas de detección

De la Morena-Barrio B¹, Rubio A^{1,2}, Palomo Á³, Padilla J^{1,2}, Martín L⁴, Cifuentes R¹, Bravo-Pérez C¹, Miñano A¹, Vicente V^{1,2}, Vidal F⁵, Corral J⁵, de la Morena-Barrio ME¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.

²IMIB-Arrixaca. Murcia. ³Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER). Murcia. ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos de Haya. Málaga. ⁵Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. IIB-Sant Pau. Barcelona. ⁶Coagulopatias Congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción: La deficiencia de FXI ha sido considerada un desorden raro en población Caucásica, pero posiblemente esté subestimada por su escasa manifestación clínica y la dificultad diagnóstica, especialmente empleando como primera prueba de cribado el TTPA y en sujetos heterocigotos. El estudio molecular del gen *F11* (4q35.2) normalmente realizado mediante secuenciación, ha permitido identificar más de 280 variantes, mayoritariamente SNVs o pequeñas *indels*. Solo se han descrito tres casos causados por grandes alteraciones, dos deleciones completas y una parcial. El objetivo del estudio fue la identificación y caracterización de nuevas variantes estructurales (VEs) causantes de deficiencia de FXI.

Métodos: Estudiamos una cohorte de 272 pacientes con deficiencia de FXI de 105 familias identificados tras un TTPA prolongado. La búsqueda de VEs se realizó mediante MLPA en los casos con resultados negativos tras secuenciación completa del gen. La caracterización de la extensión y punto de corte en casos con VEs se realizó por secuenciación genómica directa de grandes cadenas con nanoporos (MinION) empleando un sistema de enriquecimiento en tiempo real. El caso con duplicación parcial se validó mediante Long-range PCR y NGS. La paternidad se estudió evaluando 8 STRs. El posible mosaïcismo se evaluó mediante NGS profunda del gen (PGM y MinION). La deficiencia de FXI se caracterizó por métodos coagulométricos (FXI:C) e inmunológicos (Western Blot).

Resultados: Identificamos dos casos con VEs causantes de deficiencia de FXI, ambos CRM- mediante MLPA y secuenciación por nanoporos (Figs. 1 y 2): a) una duplicación parcial de los exones 8 y 9 en el intrón 4, identificada en heterocigosis en 5 miembros de una familia con deficiencia moderada (FXI:C = 44,3 %) y b) una deleción completa del gen identificada en un niño con deficiencia severa (FXI:C = 5 %) que además es portador

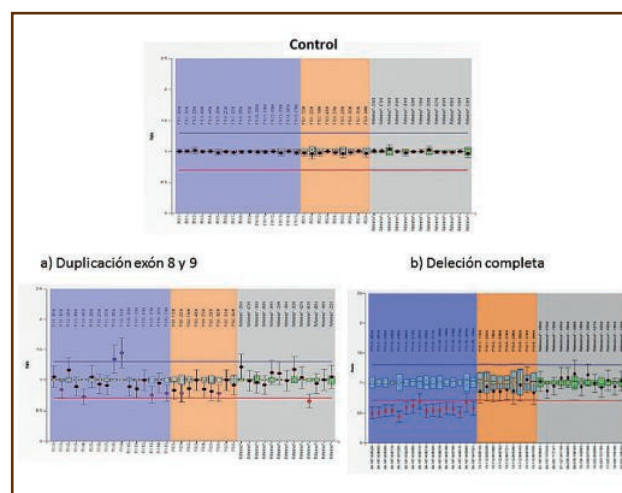


Figura 1. Detección de las variantes estructurales en F11 mediante MLPA.

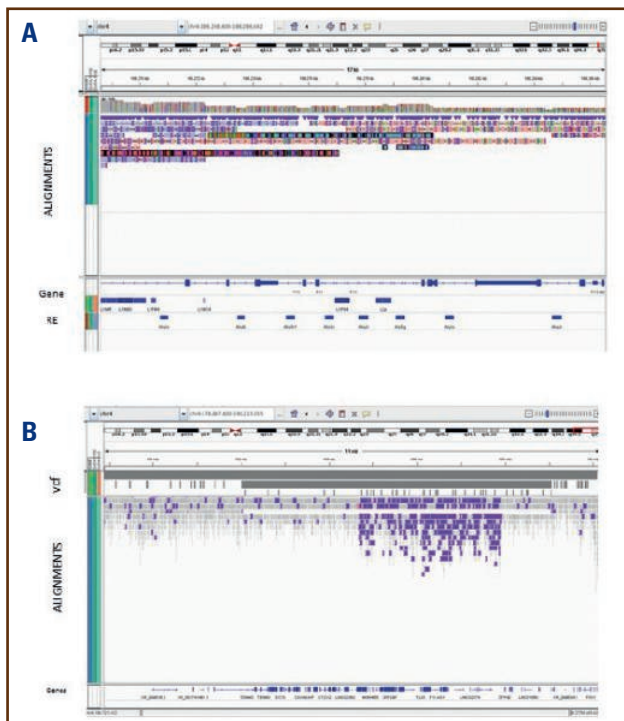


Figura 2. Detección de las variantes estructurales en *F11* mediante secuenciación por nanoporos. A. Duplicación parcial de los exones 8 y 9 en el intrón 4. B. Delección de 7Mb que incluye al *F11*.

de una mutación deletérea (p.Phe295Cys) en el otro alelo, detectada por Sanger. La delección completa del gen es, en nuestro conocimiento, la primera variante genética *de novo* descrita en deficiencia de FXI. El estudio mediante secuenciación profunda del paciente descartó un mosaicismo e indicó una delección del alelo paterno probablemente durante la espermatogénesis. La secuenciación por nanoporos permitió caracterizar los puntos de corte en ambos casos, identificando elementos repetitivos (Alu) flanqueando los puntos de ruptura. Este estudio también determinó la extensión de la delección completa del gen, siendo de 7Mb que incluyó 142 genes. Pese al elevado número de genes afectados, el paciente no presentó fenotipos intermedios y clínicos más que la deficiencia de FXI y una moderada clínica hemorrágica.

Conclusiones:

1. Nuestro estudio muestra heterogeneidad de tipo y extensión de VEs en el gen del *F11*, generadas posiblemente por recombinación de elementos repetitivos.
2. Su incidencia (2 % del total de casos en nuestra cohorte) y la detección de una delección *de novo*, apoya su estudio como base molecular de la deficiencia de FXI.
3. El MLPA puede detectar estas alteraciones, pero la secuenciación genómica con nanoporos permite determinar a nivel nucleotídico las características de la VE: la extensión, el tipo y el análisis del punto de corte.

Financiación: Fundación Séneca 20261/FPI/17, Fundación Séneca-19873/GERM/15, ISCIII-CM20/00094, SETH Emergentes 2018, FI19/00048.

CO-178 Diseción molecular de los puentes disulfuro en el FXI a través del estudio de mutantes naturales y expresión recombinante: papel en plegamiento, dimerización y función

Bravo-Pérez C¹, Rubio A¹, Palomo Á², Esteban J³, Bauder F⁴, Miñano A⁵, Cifuentes R¹, de la Morena-Barrio B¹, Garrido P¹, Vicente V¹, Corral J¹, de la Morena-Barrio ME¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia, España. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos de Haya. Málaga, España. ³Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo. Yecla, Murcia. España. ⁴Servicio Hematología. Centre Hospitalier de la Côte Basque. Bayonne, Francia. ⁵Laboratorio PACEA UMR 5199. Université de Bordeaux. Pessac, Francia

Introducción: El FXI circula en plasma como homodímero unido por puentes disulfuro y posee 17 puentes disulfuro intracatenarios. Aunque se han identificado variantes genéticas *missense* que eliminan o introducen cisteínas (Cys) implicadas en deficiencia de FXI, no existe un estudio sistemático del papel de los puentes disulfuro en el plegamiento y función de esta molécula, ni del mecanismo asociado con la deficiencia en casos con mutaciones que implican Cys. El objetivo de este trabajo fue analizar las consecuencias de las mutaciones que eliminan o introducen Cys en FXI.

Métodos: Revisión sistemática de las variantes descritas en la literatura (FXI.org y HGMD) que implican Cys (n = 40), y caracterización funcional y bioquímica de los casos seleccionados de nuestra cohorte de 105 pacientes no relacionados con deficiencia de FXI que presentaron variantes genéticas involucrando Cys (n = 9). Modelo de expresión recombinante en células HEK293 del cDNA del *F11*.

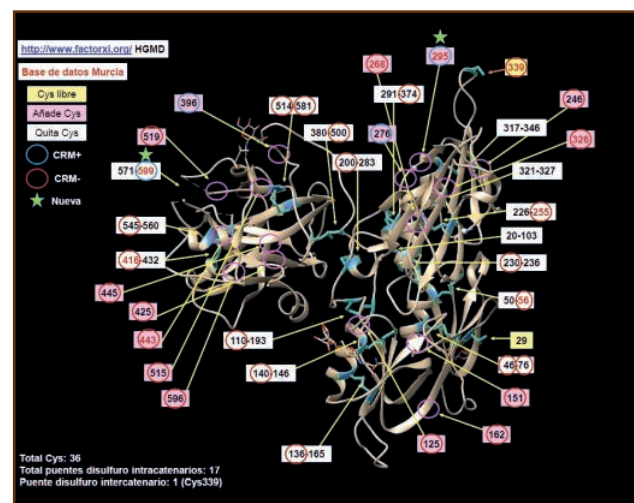


Figura 1. Localización de Cys en la estructura del FXI. Se indican las mutaciones que eliminan o generan Cys, sus consecuencias sobre el tipo de deficiencia que causan y las que se han identificado en nuestra cohorte.

Resultados: La **figura 1** muestra las Cys y los puentes disulfuro intra- e intercatenarios del FXI, así como las variantes genéticas *missense* que eliminan o introducen Cys. Veinticinco variantes eliminaban Cys (5 en nuestra cohorte). Solo una, *p. Cys599Tyr* (de nuestra cohorte), situada en el dominio catalítico, provocó una deficiencia CRM+ con presencia en plasma de proteína no funcional. Destacamos un caso CRM- con dos variantes que eliminaban dos residuos de Cys en el mismo alelo *F11* de acuerdo con los estudios familiares: *p. Cys255Tyr* y *p. Cys339Phe*, la última implicada en el puente intercatenario. A pesar de la importancia de la dimerización en la secreción del FXI, un trabajo previo en células BHK sugería que la mutación de la Cys339 no provocaba deficiencia (PMID:11895778). Sin embargo, nuestro modelo recombinante demostró que la mutación de este residuo (Cys339Ala) impide la formación de dímeros, aunque no la secreción de monómeros (**Fig. 2A**). La mutación de la única Cys libre del FXI (Cys29) redujo la eficacia de formación de dímeros en el modelo recombinante (**Fig. 2B**). Por último, la mutación *p. Cys416Tyr*, que causó CRM-, no secretaba dímeros ni monómeros en el modelo recombinante (**Fig. 2C**). Quince variantes *missense* introducían nuevas Cys (4 en nuestra cohorte). Tres de ellas provocaron deficiencia CRM+. Destacamos la variante *p. Phe295Cys*, identificada en hemizigosis en un paciente español, ya que permitió la secreción de dos formas diméricas, una con tamaño normal y una aberrante de menor movilidad electroforética (**Fig. 3A**). El modelo recombinante confirmó estas dos conformaciones tanto en el dímero como en el monómero (**Fig. 3B**). Esta nueva Cys no formaba el puente disulfuro intercatenario ni interaccionaba con la Cys29 libre (**Fig. 3C**).

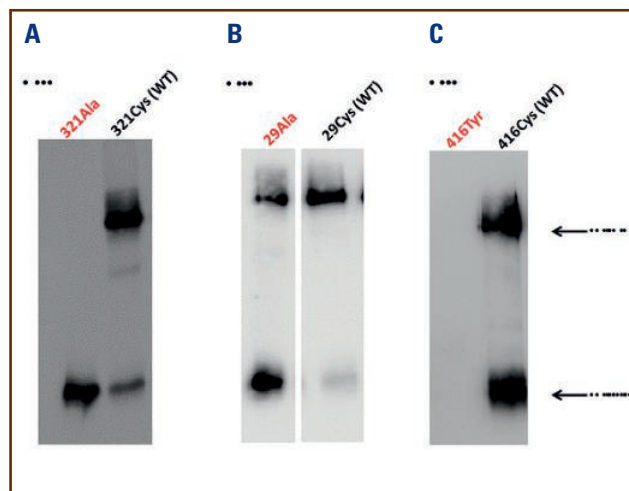


Figura 2. Análisis en el FXI secretado al medio de cultivo de modelo recombinante (HEK293) del impacto de tres mutaciones que eliminan Cys. A. Mutación de la Cys339, implicada en el puente disulfuro intercatenario. B. Mutación de la Cys29, la única Cys no implicada en puentes disulfuro. C. Mutación de la una Cys implicada en un puente disulfuro intracatenario, cuya mutación causa una deficiencia CRM- (Cys416Tyr). El FXI se detectó mediante Western Blot con un anticuerpo policlonal tras electroforesis en condiciones desnaturizantes no reductoras.

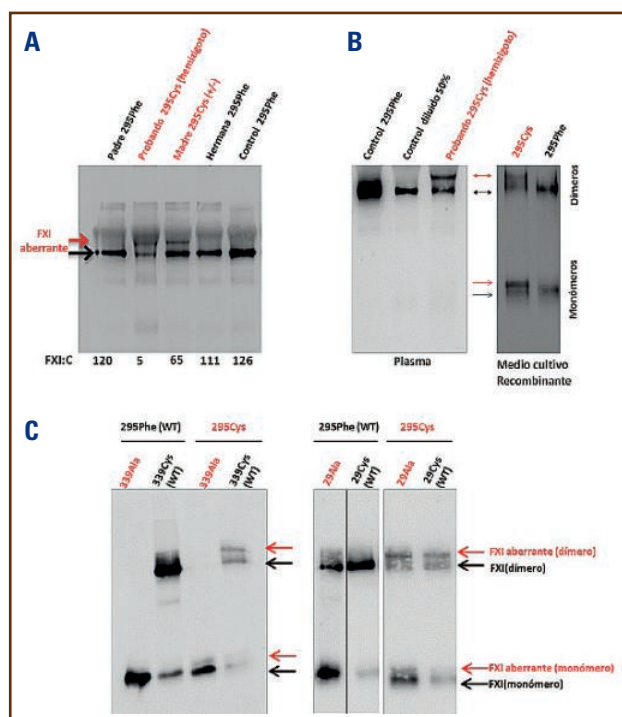


Figura 3. Análisis de las consecuencias de la mutación *p. Phe295Cys*. A. Plasma de la familia portadora de la mutación. B. Medio de cultivo del modelo de expresión recombinante (HEK293). C. Análisis de posibles puentes disulfuro nuevos generados en la variante *p. Phe295Cys* que pudieran explicar la forma aberrante de FXI en modelo recombinante. La mutación de la Cys339 confirma que la Cys295 no forma el puente disulfuro intercatenario en la forma aberrante. La mutación de la Cys29 muestra que la Cys295 no forma puentes disulfuro con esta Cys libre. Las formas aberrantes tanto de monómero como de dímeros se marcan con una flecha roja.

Conclusiones:

1. Nuestro estudio demuestra la trascendencia de los puentes disulfuro intracatenarios en el plegamiento y secreción del FXI, generando una deficiencia CRM- que en la mayoría de los casos podría tener efecto dominante negativo, ya que reduce la secreción del alelo silvestre (media FXI:C 32 % en heterocigotos).
2. Solo una variante identificada en nuestra cohorte que afecta al puente disulfuro del dominio catalítico permite la secreción de una forma de FXI sin actividad proteolítica.
3. La mutación del residuo Cys339 solo impide la dimerización, pero *in vivo* supone una deficiencia CRM-. Finalmente, la introducción de nuevas cisteínas puede provocar intercambios de puentes disulfuro que, como hemos demostrado para la mutación *p. Phe295Cys*, puede permitir la formación y secreción de dímeros aberrantes sin actividad coagulante.

Financiación: ISCH&FEDER: P118/00598, CM20/00094. Fundación Séneca 19873/GERM/15.

CO-179 Análisis del efecto antitumoral de la antitrombina prelatente en células de glioblastoma multiforme mediante transcriptómica

Peñas-Martínez J¹, Zaragoza-Huesca D¹, Espín S¹, Vicente V¹, Carmona-Bayonas A¹, Martínez-Martínez I^{1,2}

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²U-765-CIBERER. Murcia

Introducción: La antitrombina (AT), además de ser el principal inhibidor de la cascada de la coagulación, tiene otras funciones más allá de la hemostasia. Estas dependen de la conformación que presente: nativa, activada por heparina, rota, latente o prelatente. Nuestro grupo ha demostrado que la AT prelatente reduce la migración e invasión de células de glioblastoma multiforme U-87 MG, y disminuye los niveles de VEGFA, demostrando un potencial efecto antiangiogénico. El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de la AT prelatente en otras posibles rutas tumorigénicas alteradas en las células de glioblastoma multiforme mediante un *array* de expresión.

Métodos: La AT prelatente se purificó de plasma de donantes sanos. Previo a cada ensayo, se trataron las células U-87 MG con AT prelatente (2.16 μ M) o PBS durante 12 horas. Se realizó un *array* de expresión empleando el chip Human Clariom D y se analizaron los resultados con el software Partek Genomics Suite. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias de expresión con un p-valor < 0,001 y *fold-change* (FC) \pm 1.5. También se realizó un análisis de componentes principales (PCA). Las diferencias de expresión en STAT3, pSTAT3, pAKT y pERK1/2 se validaron mediante RT-qPCR (n = 8/grupo) y/o western blot (n = 4/grupo). El ciclo y la proliferación celular se evaluaron midiendo la incorporación de 7-AAD y BrdU mediante citometría de flujo (n = 3/grupo).

Resultados: El PCA separó las muestras control de las tratadas con AT prelatente en función de los transcritos expresados (Fig. 1). La AT prelatente indujo sobreexpresión en 2467 transcritos e infraexpresión en 6738. Entre las rutas alteradas tras el tratamiento con AT prelatente, destacamos el ciclo celular, donde diversos genes de ciclinas y proteínas reguladoras de la entrada de la célula en fase S se encontraban inhibidas (p-valor y FC respectivamente): CCND3 (8.46⁻⁵, -1.65), CDK4 (2.60⁻⁵, -1.64), CCNE1 (3.99⁻⁴, -1.62), CCNE2 (2.65⁻⁶, -2.06), E2F1 (6.47⁻⁶, -1.87) y E2F3 (7.11⁻⁶, -1.94). Mediante citometría de flujo observamos un mayor número de eventos en las fases G2-M y G0-1 y una inhibición de la fase S del ~49.11 % respecto al control (Fig. 2A). Además, la proliferación celular también disminuyó un 40.63 % en comparación con las muestras control (Fig. 2B). Otra ruta alterada en el *array*, previamente validada, es la del VEGFA. Comprobamos que la AT prelatente inhibía de forma estadísticamente significativa la expresión de STAT3 (p = 0.026), pSTAT3 α (p = 0.019), y pERK1/2, pero no de pAKT (Fig. 2C-E), lo que se ha asociado, junto con la inhibición de VEGFA, con una menor resistencia al tratamiento en el glioblastoma multiforme (Fig. 3).

Conclusiones:

1. Nuestros resultados demuestran que la AT prelatente presenta propiedades anti-tumorales sorprendentemente versátiles sobre las células de glioblastoma multiforme U-87 MG.
2. Estas se asocian con menor resistencia al tratamiento, parada del ciclo celular, y con su función antiangiogénica ya descrita.
3. Estos resultados, apoyan las potenciales propiedades terapéuticas de la AT prelatente en este tumor.

Financiación: PII7/00050 & FEDER, Crowdfunding Precipita (FeCyT).

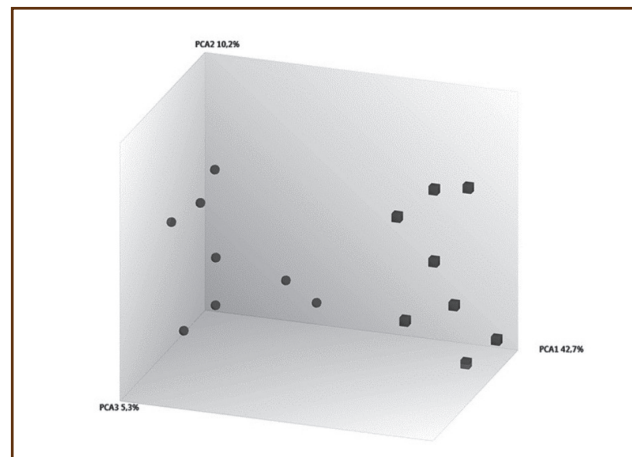


Figura 1. Análisis de componentes principales (PCA) de los transcritos obtenidos en las células U-87 MG tratadas con PBS (muestras control; círculos) o con AT prelatente (cuadrados). AT: antitrombina.

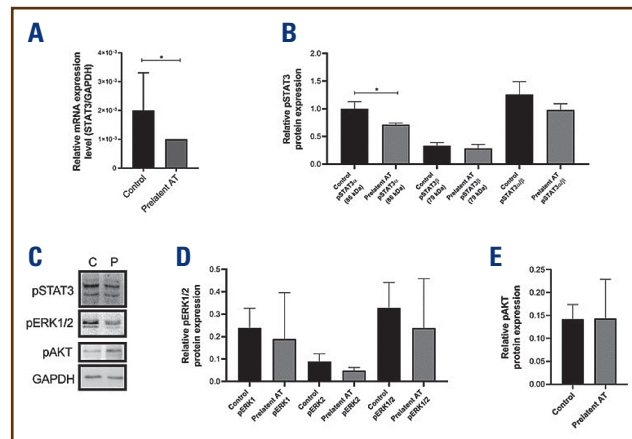


Figura 2. Expresión de STAT3, pSTAT3, pERK1/2 y pAKT en células U-87 MG tratadas con PBS (muestras control) o antitrombina prelatente (prelatent AT). A. STAT3 se evaluó mediante RT-qPCR (n = 8/grupo). B-E. pSTAT3 (B), pERK1/2 (D) y pAKT (E) se evaluaron mediante electroforesis y Western Blot (n = 3/grupo). C. Imágenes representativas de los diferentes Western Blot realizados. Se evaluó la expresión de GAPDH como gen/proteína control. AT: antitrombina; C: control; P: prelatente. *p < 0,05.

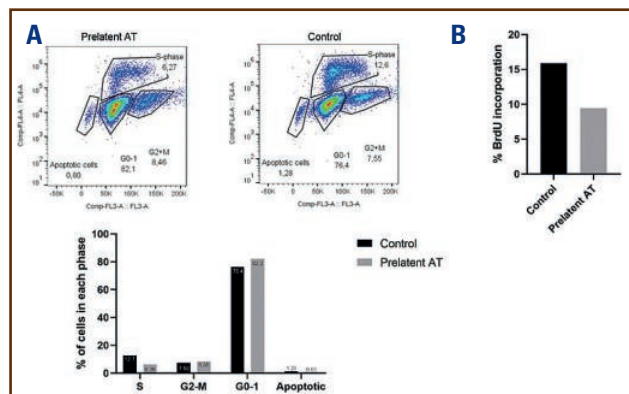


Figura 3. Efecto de la antitrombina prelatente sobre el ciclo celular (A) y la proliferación (B) en la línea celular U-87 MG. A. Imagen representativa de citometría de flujo (arriba) y gráfico (abajo) del ciclo celular de la línea celular U-87 MG tras ser tratadas durante 12 horas con antitrombina prelatente (prelatent AT) o PBS (muestras control). B. La proliferación celular se midió mediante la incorporación de BrdU en las células U-87 MG. AT: antitrombina.

TROMBOSIS

CO-180 Generación de trombina en deficiencia de antitrombina: correlación de parámetros del trombograma con la gravedad asociada al genotipo de *SERPINC1*

Bravo-Pérez C, Miñano A, Cifuentes R, de la Morena-Barrio B, Vicente V, Corral J, de la Morena-Barrio ME

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

Introducción: La deficiencia de antitrombina (DAT) es la trombofilia más grave, pero muestra una notable heterogeneidad clínica. El estudio del gen *SERPINC1* ayuda a la estratificación pronóstica, pero su caracterización molecular no se hace rutinariamente. Los test de generación de trombina (TGA) en pacientes con trombofilia reflejan su estado de hipercoagulabilidad y podrían servir de biomarcador pronóstico. En DAT los estudios de TGA son muy escasos, y los resultados heterogéneos. El objetivo de este trabajo fue evaluar mediante TGA la hipercoagulabilidad asociada a la DAT y correlacionar los parámetros del trombograma con distintos genotipos de *SERPINC1*.

Métodos: Cohorte de 943 casos con DAT (1998-2021) caracterizados funcional y genéticamente. Se seleccionaron pacientes cuyo defecto en *SERPINC1* estuviera presente en más de 5 casos no relacionados. Se descartaron pacientes anticoagulados o con otras alteraciones trombofílicas. La generación de trombina en plasma citratado se evaluó con un método fluorogénico (Thrombinoscope®, Stago) empleando factor tisular (1 pM), con y sin el cofactor de AT, heparina, añadido *ex vivo*. Los resultados se utilizaron para modelar el riesgo de trombosis y la resistencia a la heparina, según datos de nuestra cohorte y/o procedentes de la literatura.

Resultados: Se seleccionaron 113 pacientes: 15 con DAT tipo I, 26 con deficiencia tipo II/RS (*p.Ala416Ser* [AT Cambridge], n = 19, *p.Arg425His* [AT Glasgow], n = 7) y 72 con deficiencia tipo II/HBS (*p.Arg45Trp*, n = 8, *p.Pro73Leu* [AT Basilea], n = 15, *p.Arg79Cys* [AT Toyama], n = 21, *p.Phe131Leu* [AT Budapest 3], n = 28). En comparación con controles sanos (n = 20), los pacientes con DAT presentaron globalmente un mayor potencial endógeno de generación de trombina (ETP: 1581 vs. 1336 nM_min, p = 0,025). El análisis por tipo de deficiencia y variante molecular reveló que las diferencias eran mayores para las deficiencias más graves, como la tipo I (ETP: 2606 nM_min, P < 0,001), la variante de AT tipo II/RS Glasgow (ETP: 2753, P < 0,001) y la variante tipo II/HBS Budapest (ETP: 2065 nM_min, p = 0,003), mientras que no se detectaron diferencias significativas para el resto de variantes tipo II, más leves y de más difícil detección por métodos anti-FXa (Fig. 1A). La heparina provocó una reducción significativa de todos los parámetros del trombograma respecto a sus basales (p < 0,001). El parámetro que más se modificó entre los distintos genotipos fue la pendiente de la curva (VelIndex) (Fig. 1B), de manera que su reducción relativa (RR) fue menor en los casos con resistencia a la heparina (p = 0,03, Fig. 2). La capacidad discriminatoria de un modelo basado en el ETP basal y la RR de la VelIndex debida a la heparina fue elevada para diferenciar entre casos y controles (AUC: 0,74, IC95 % 0,36-0,86, p < 0,0001), predecir el resultado de un score de gravedad en un modelo de regresión lineal múltiple (R²: 0,40, p < 0,0001, Fig. 3) y predecir la resistencia a la heparina asociada al genotipo (AUC: 0,71, IC95 % 0,61-0,81, p < 0,0001).

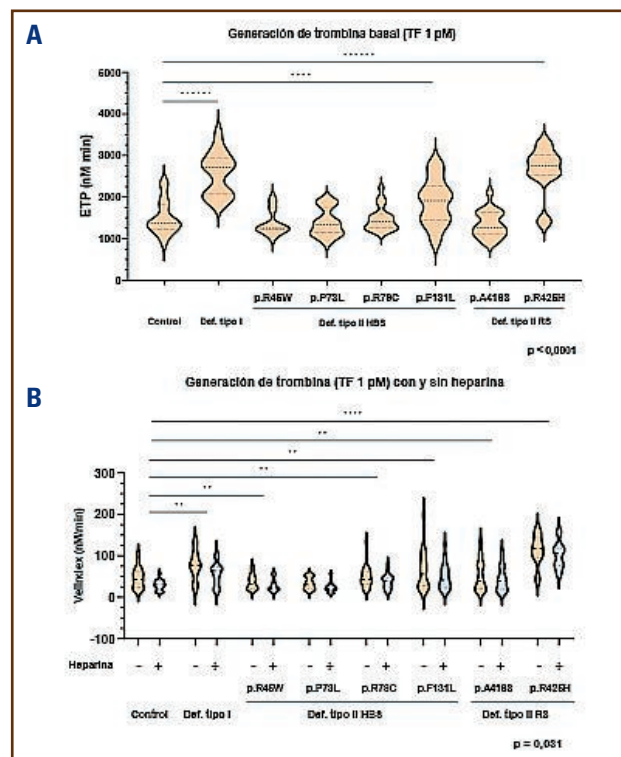


Figura 1. A. Generación de trombina basal según el tipo de deficiencia y la mutación. B. Reducción del VelIndex en presencia (+) y ausencia (-) de heparina. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

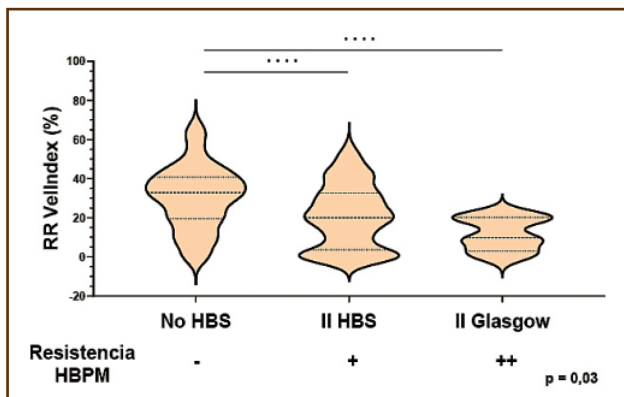


Figura 2. Reducción relativa de la VelIndex (%) secundaria a la administración de heparina según la resistencia a la heparina asociada al genotipo en SERPINC1. HBS: mutación en el sitio de unión a heparina. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

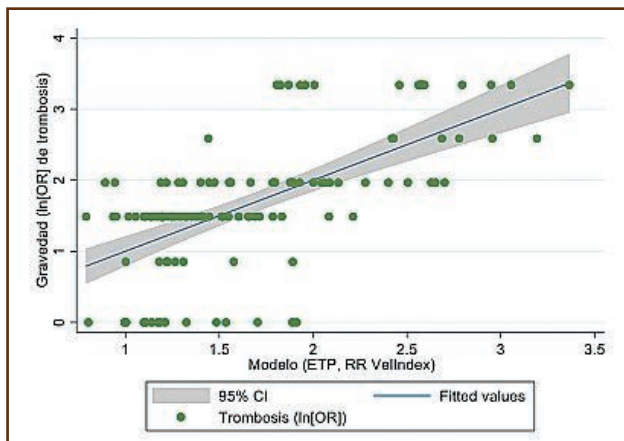


Figura 3. Representación gráfica de la capacidad de un modelo de regresión basado en parámetros del trombograma en presencia (+) y ausencia (-) de heparina para predecir la gravedad asociada a cada mutación en SERPINC1 ($R^2: 0.40$, $p < 0,0001$). La gravedad, en términos de riesgo trombótico, se estimó en este caso como el logaritmo neperiano de la odds ratio ($\ln(OR)$) de trombosis asociada a cada mutación, calculada en nuestra cohorte de pacientes ($n = 943$). La categoría de referencia ($\ln(OR) = 0$) fue la variante de menor riesgo trombótico ($p.Pro73Leu$, AT Basilea, odds_r: 0.08).

Conclusiones:

1. El TGA en la mayor cohorte mundial de casos con DAT refleja un claro estado de hipercoagulabilidad en todos sus parámetros.
2. Así, el ETP basal muestra una buena correlación genotipo-fenotipo.
3. El uso de heparina *ex vivo* como cofactor de la AT refleja también la situación de resistencia a la heparina.
4. La estandarización de la técnica y la realización de estudios prospectivos son necesarios para conocer la repercusión clínica de los TGA en este grupo de pacientes.

Financiación: ISCIII&FEDER: PI18/00598, CM20/00094. Fundación Séneca 19873/GERM/15.

CO-181 Implicación del FXIII en la formación y resistencia a la lisis del trombo y su impacto sobre el tamaño del infarto en un modelo de ictus isquémico

Marta-Enguita J¹, Machado Florencio JD¹, Navarro-Oviedo M¹, Eskisabel I¹, Roncal C¹, Páramo JA², Muñoz R³, Orbe J¹

¹Laboratorio de Aterotrombosis. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona.

²Departamento Hematología Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ³Servicio Neurología Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Objetivos: El factor XIII (FXIII) de la coagulación, mediante el entrecruzamiento de las fibras de fibrina, es uno de los elementos principales implicados en la estabilización del coágulo y en su resistencia a la lisis. La expresión del FXIII se ha asociado con una mayor frecuencia de enfermedad coronaria e infarto de miocardio pero su relación con otras enfermedades como el ictus no es del todo conocida. Por otra parte, el FXIII promoviendo la unión a la malla de fibrina de la alfa-2-antiplasmina (a2AP), se ha demostrado como uno de los mecanismos más importantes de bloqueo del sistema fibrinolítico. El objeto de este estudio es evaluar el impacto del FXIII en un modelo de ictus isquémico en ratón mediante su inhibición selectiva y su implicación en la formación *ex vivo* del coágulo y su resistencia a los tratamientos trombolíticos.

Métodos: Se realizó un modelo de ictus isquémico con C1Fe3 en ratones (C57Bl6/J, $n = 26$) tratados con inhibidor de FXIII (ZED1301, Zedira) o vehículo. Se evaluó la capacidad funcional previa al ictus y a las 24 horas del mismo mediante diferentes test funcionales validados. Tras sacrificio a las 24 horas de la isquemia cerebral, se midió el tamaño del infarto en todos los animales. Adicionalmente, se realizaron pruebas de tromboelastometría (ROTEM) en muestras de sangre de ratón y humana en presencia de FXIII y su inhibidor. Se generaron mallas de fibrina *ex vivo* con FXIII activo (FXIIIa) para evaluar su efecto sobre el entrecruzamiento de la fibrina y su lisis, mediante microscopía confocal. Finalmente se analizó mediante inmunofluorescencia la localización del FXIII, la a2-AP y la fibrina en trombos de pacientes con ictus ($n = 57$).

Resultados: Aquellos animales tratados con el inhibidor de FXIII presentaron menor tamaño de infarto (mm^3 : $16,3 \pm 5,8$ ZED1301 vs. $21,8 \pm 5,8$ control, $p < 0,05$) y una mayor capacidad funcional a las 24 horas comparados con el grupo vehículo, sin presentar en ningún caso hemorragia intracerebral. En la tromboelastometría, la adición del inhibidor de FXIII ($20 \mu\text{M}$) se asoció con un retraso en el tiempo de formación del coágulo y una reducción en la firmeza y la lisis del mismo tanto en sangre de ratones como en humana (ambos $p < 0,05$). El entrecruzamiento de la fibrina, evaluado por microscopía confocal, fue mayor en los coágulos generados en presencia de FXIIIa (aumento del 30 % en densidad de fibras y reducción del 20 % del tamaño de poro) en comparación a los no tratados. Además, el FXIIIa redujo el efecto fibrinolítico de la variante del tPA, tenecteplasa (TNK) en un 31 % ($p < 0,05$) respecto al control. En el trombo de pacientes con ictus el FXIII colocalizó con las plaquetas (CD42b+) y con los macrófagos (CD68+) así como con la a2-AP en áreas ricas en fibrina.

Conclusiones:

1. Nuestro estudio muestra un posible papel del FXIII en la estabilización del trombo y la resistencia a tratamientos de revascularización en el ictus isquémico, asociado a un peor pronóstico funcional e infartos mayores en un modelo experimental de ictus isquémico.
2. La modulación del factor XIII puede representar una nueva estrategia terapéutica en el ictus isquémico.

CO-182 Simplificación de las condiciones preanalíticas del ensayo de cuantificación de proteína C activada circulante: una alternativa para facilitar el desarrollo de estudios multicéntricos

Herranz R¹, Oto J¹, Fernández-Pardo Á¹, Cana F¹, Ferrando F², Cid A², Bonanad S², Hueso M, Gil A¹, Pardo A¹, Plana E¹, Medina P¹

¹Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: La proteína C (PC) circula como un zimógeno inactivo y es activada por el complejo trombina-trombomodulina sobre la célula endotelial en presencia del receptor endotelial de la PC. Nuestro grupo desarrolló inicialmente un ensayo para cuantificar los niveles de PC activada (APC) circulante (1). Sin embargo, dicho ensayo requería una manipulación preanalítica relativamente compleja, que ha impedido su utilización generalizada: extracción de sangre en dos tubos de citrato, adición inmediata de un inhibidor de APC circulante a uno de ellos, y de heparina al otro para forzar la formación de complejos de la APC con su inhibidor, el PCI, y cuantificación, mediante ELISA de los complejos APC:PCI en ambos tubos. Posteriormente, nuestro grupo simplificó este ensayo obteniendo resultados similares al inicial (2). El ensayo simplificado, a pesar de utilizar un único tubo de heparina, requiere la incubación de la sangre 30 minutos a 37 °C, lo que puede dificultar la recogida de muestras en ciertos laboratorios y servicios clínicos sin el equipamiento y personal necesario. Nuestro objetivo fue evaluar la viabilidad de la eliminación de la etapa preanalítica de incubación en el ensayo simplificado de APC.

Métodos: Obtuvimos muestras de sangre de 7 voluntarios sanos en 3 tubos de heparina que procesamos en las siguientes condiciones: incubando a 37 °C durante 30 minutos, incubando a 37 °C durante 15 minutos y sin incubación. Centrifugamos los tubos a 1811 x g, 30 min a 4 °C para la obtención del plasma que se almacenó a -80 °C hasta su uso. Cuantificamos los complejos circulantes APC:PCI por duplicado mediante el inmunoensayo anteriormente descrito (2).

Resultados: La media de la concentración de APC circulante obtenida en cada condición preanalítica evaluada fue: 1,67 ng/ml para la incubación a 37 °C 30 minutos, 1,6 ng/ml para la incubación a 37 °C 15 minutos y 1,56 ng/ml sin incubación. No encontramos diferencias en la concentración de APC circulante entre las tres condiciones preanalíticas evaluadas (ANOVA $p = 0.81$, Fig. 1).

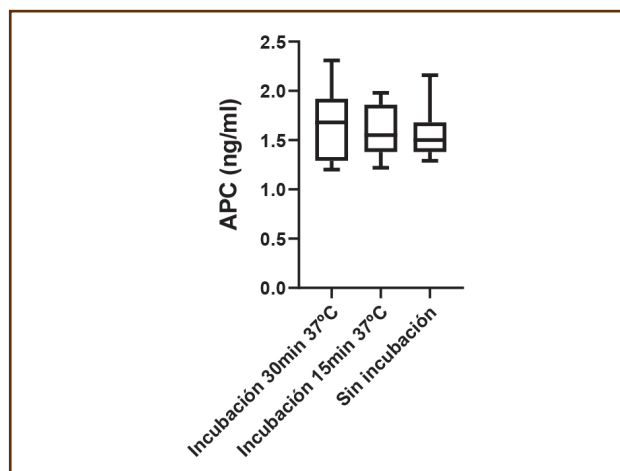


Figura 1. Concentración de APC en plasma obtenida con cada condición preanalítica evaluada.

Conclusiones:

1. El ensayo de APC circulante desarrollado por nuestro grupo puede realizarse con sangre heparinizada sin la necesidad de incubar la muestra antes de la obtención del plasma.
2. Esta simplificación preanalítica favorecerá las condiciones de recogida de muestras, promoviendo las colaboraciones multicéntricas.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI17/00495, PI20/00075), GVA (ACIF/2017/138), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Bibliografía:

1. España F, et al. Low level of circulating activated protein C is a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1368-73.
2. Martos L, et al. A simplified assay for the quantification of circulating activated protein C. *Clin Chim Acta* 2016;459:101-4.

CO-183 Componentes de inmunotrombosis como biomarcadores en infarto agudo de miocardio precoz

De los Reyes-García AM¹, Rivera-Caravaca JM², Águila S¹, Orenes-Piñero E³, García-Barberá N¹, Reguilón-Gallego L¹, Zapata-Martínez L¹, Veliz A², Buendía-Albadalejo M², Gil-Pérez P², López C², Vicente García V¹, Marín F², Martínez C¹, González-Conejero R¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERCV. Murcia. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular-A. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERCV. Murcia

Introducción: El infarto agudo de miocardio (IAM) tiene una alta incidencia y elevada morbimortalidad. En pacientes jóvenes es destacable además su elevada recurrencia. Aunque es un proceso multifactorial, la trombogénesis y la inflamación son decisivas en su desarrollo. En este contexto, la inmunotrombosis podría jugar un papel fundamental. Resultados previos de nuestro grupo han relacionado este proceso con el IAM en pacientes menores de 45 años, demostrando que dichos pacientes tienen niveles plasmáticos elevados de NET y que el alelo rs2431697-T de miR-146a se asocia con más NETosis, aunque no con el desarrollo de IAM. Nuestro objetivo es determinar la asociación de NET y rs2431697 con la clínica de pacientes con IAM < 45 años.

Métodos: Reclutamos retrospectivamente 359 pacientes que habían sufrido IAM antes de los 45 años ($40,5 \pm 4,2$ años, 88 % varones) y 300 donantes sanos (40 ± 4 años, 90 % hombres) menores de 45 años. Medimos en plasma DNA libre (cfDNA) utilizando SYTOX Green y los niveles de complejos Histona H3 citrulinada/DNA (citH3/DNA) mediante ELISA. Rs2431697 se genotipó utilizando sondas TaqMan. El análisis de recurrencia se hizo con un seguimiento de 2 años desde la recogida de la muestra, registrando nuevo episodio isquémico (infarto, ictus/AIT o muerte).

Resultados: En el total de nuestros pacientes, encontramos una correlación entre los niveles de citH3/DNA y la clasificación Killip-Kimball ($p = 0,002$), así como un Killip-Kimball de peor pronóstico en los pacientes con cfDNA > Q4 ($p = 0,031$). Adicionalmente, los niveles de citH3/DNA se correlacionaron con la puntuación de la escala GRACE (6 meses, $p = 0,011$), lo que parecía identificar a una población aún en mayor riesgo. Además, aquellos pacientes con niveles elevados de citH3/DNA (> Q4) tuvieron mayor frecuencia de ictus previo ($p = 0,026$). Por otro lado, en el subgrupo de pacientes que habían sufrido un primer IAM y recurrencia del mismo antes de los 45 años y en los que la muestra se recogió una vez superado el episodio agudo (> 3 meses tras el último evento) ($n = 244$), cuando combinamos los niveles de cfDNA y citH3/DNA por encima de la mediana ($0,573$ ng/ μ l y $0,116$ O.D., respectivamente) como marcadores de NETosis y el alelo T de rs2431697, observamos que los pacientes de este subgrupo tuvieron un mayor riesgo de sufrir un nuevo evento isquémico a los 2 años de seguimiento (OR: 2,09, IC 95 %: 1,10-3,97, $p = 0,024$).

Conclusiones:

1. En pacientes con IAM precoz, un infarto que es más trombogénico que aterosclerótico, se produce NETosis de manera significativa.
2. Nuestros estudios previos muestran que el alelo T de rs2431697 condiciona mayores niveles de NET en estos pacientes y, en combinación, mostramos ahora que además se asocia con riesgo de sufrir un evento isquémico recurrente.
3. En este estudio hemos descrito la asociación entre los marcadores de NETosis y un peor pronóstico, por tanto, creemos que estos marcadores podrían ayudar a predecir la evolución de estos pacientes.

Financiación: (PFIS18/0045) (PI20/00136) (CD18/00044) (CM19/00037).

CO-184 Impacto del recambio valvular aórtico en la vía de contacto

De la Morena-Barrio E¹, Corral J², López-García C³, Jiménez Díaz VA⁴, Miñano A¹, Salvadores PJ⁴, Esteve-Pastor MA³, Baz Alonso JA⁴, Rubio AM, Sarabia Tirado F³, García-Navarro M³, García de Lara J³, Marín F³, Vicente V¹, Pinar Bermúdez E³, Cánovas SJ⁵, de la Morena G³

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ³Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERCV. Murcia. ⁴Unidad de Investigación Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. ⁵Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Pese al tratamiento antitrombótico, el reemplazo valvular aórtico no está exento de complicaciones trombóticas de la válvula protésica (TVP). El papel de la vía de contacto en la coagulación y la inflamación, junto al hecho de que esta ruta se active por superficies artificiales anima a explorar el impacto del reemplazo de válvula aórtica en esta vía. Especial interés tiene el factor XI (FXI), niveles elevados tienen alto riesgo trombótico, mientras que su reducción determina una importante protección antitrombótica que ha llevado al desarrollo de diferentes tratamientos anti-FXI con excelente eficacia y bajos efectos adversos (hemorragia).

Objetivo: Analizar los factores implicados en la ruta de contacto durante el recambio valvular aórtico para valorar su impacto en el desarrollo de TVP.

Métodos: Estudiamos 232 pacientes consecutivos sometidos a reemplazo valvular aórtico, 155 transcáteter (TAVR) y 77 quirúrgicos (SAVR). Se registraron datos analíticos y clínicos, incluidos eventos trombóticos, que se evaluaron mediante tomografía computarizada y ecocardiografía transtorácica a los 6 meses. Las muestras de plasma se recogieron 24 horas antes y 48 horas después del reemplazo. Se evaluaron los factores de la vía de contacto FXII, FXI y (pre)calicreína mediante Western Blot.

Resultados: 19 pacientes presentaron eventos trombóticos: 13 eventos embólicos sistémicos y 6 pacientes TVP subclínica. Independientemente del procedimiento, el reemplazo de la válvula aórtica no activó el FXII, ni indujo generación de calicreína, ni afectó los niveles de FXII o precalicreína (Fig. 1 A y B). Sin embargo, los niveles de FXI observados en la muestra post-procedimiento fueron significativamente menores que los basales (Fig. 1C), reducción que fue estadísticamente más pronunciada en SAVR que en TAVR. Además, los casos con mayores reducciones de FXI (< 80 %) tuvieron menor incidencia de eventos embólicos durante el procedimiento que los que presentaron niveles aumentados de FXI (> 150 %): (2,7 % vs. 16,7 %, $p = 0,04$). Esta reducción no se asoció con el tipo de prótesis, edad, o la anticoagulación.

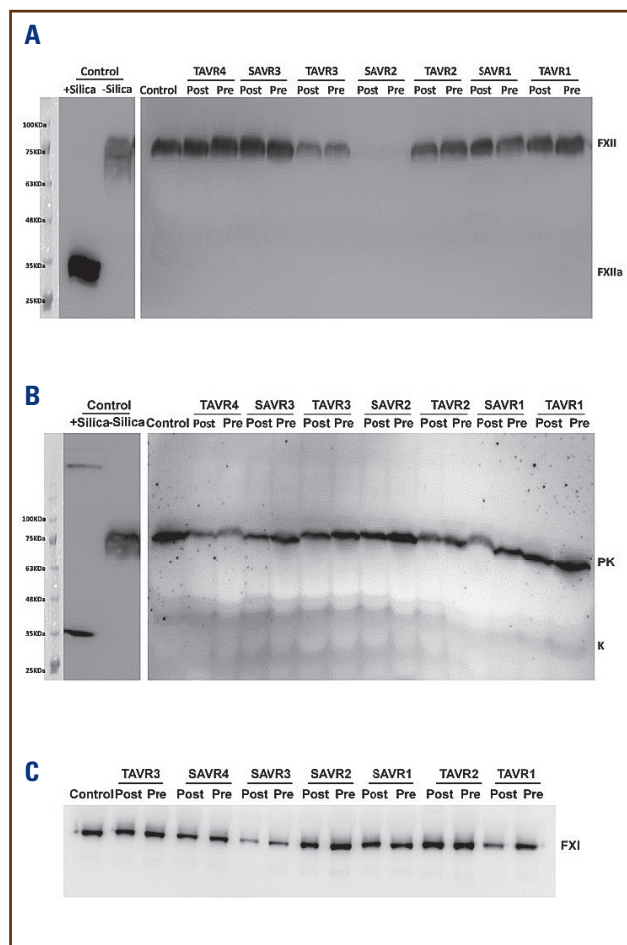


Figura 1. FXII (A), Pre (Kallikrein) (B), y FXI (C) detectado por Western Blot tras SDS-PAGE en casos representativos sometidos a TAVR o SAVR. Se muestran las muestras pre y posprocedimiento. Como control de la activación se muestra un pool de 100 plasmas de donantes de sangre sanos tratados con sílica.

Conclusiones:

1. Este es el primer estudio que evalúa la vía de contacto en una gran cohorte de pacientes consecutivos sometidos a reemplazo valvular aórtico. Ningún procedimiento (TAVR o SAVR) provocó una activación relevante de esta vía, pero se observó una reducción significativa de FXI asociada con una menor incidencia de eventos trombóticos, particularmente en SAVR.
2. Estos resultados animan a evaluar la utilidad y seguridad de los tratamientos antitrombóticos dirigidos al FXI en estos pacientes.

Financiación: CIBERCV, Fundación Séneca (19873/GERM/15), CIBERER (ACCI18-04, ER19P5AC765/2019), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH: grupos emergentes).

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

CO-185 Asistencia ventricular Berlin-Heart Excor®: ¿cómo podemos mejorar el control de la hemostasia en pacientes adultos y pediátricos? 10 años de experiencia en un centro de referencia

Argüello-Tomás Miguel, Sánchez A, Zatarain E, Pérez-Rus G, Santiago MJ, Gómez-Antonio R, Regalado-Artamendi I, Alba-Urdiales N, Barrio JM, Díez-Martín JL, Ortiz C, Pascual Izquierdo C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Objetivo: Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) Berlin-Heart® EXCOR (BHE) son usados como puente al trasplante cardiaco (TC) en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia cardiaca terminal. Los eventos trombohemorrágicos (ETH) son la principal complicación, lo que exige un control estricto de la anticoagulación (AC) y antiagregación (AA).

Material y métodos: Se han analizado retrospectivamente 33 pacientes (15 adultos y 18 niños) con BHE como puente a TC entre 2009 y 2019. Se han incluido 2336 controles analíticos extraídos del hemograma y hemostasia básica y especial, realizados de forma sistemática dentro de los protocolos asistenciales para adultos y niños de nuestro centro (Fig. 1). Se han registrado los tratamientos AC y AA y los ETH.

Resultados: Las características basales y de los controles de la AC y AA se recogen en las tablas I y II. Bajo HBPM se evidenció una mayor tasa de AC en rango, tanto en niños ($p = 0,000$) como en adultos ($p = 0,000$). El tratamiento con aspirina consiguió mayor tasa de AA en rango que el clopidogrel en adultos ($p = 0,0003$), pero no hubo diferencias en niños ($p = 0,822$). Hubo una baja correlación entre ambas los 335 controles simultáneos con ratioAPTT y antiXa bajo HNF en adultos (r Pearson 0,21, $p = 0,006$) y niños (r Pearson 0,47, $p = 0,000$). La concordancia de niveles en rango entre ambas pruebas fue débil en niños ($\kappa = 0,06$) y adultos ($\kappa = 0,08$), a costa de discordancias por acortamiento del ratioAPTT por elevaciones del FVIII en contexto inflamatorio.

Todos los pacientes padecieron al menos un ETH, con un total de 96 ETH. La hemorragia fue el ETH más frecuente en ambos grupos, seguida de la trombosis del BHE y la trombosis clínica (ictus isquémico). En niños, hubo más controles en rango precipitante en las 48 horas previas a la trombosis clínica con respecto a otros ETH ($p = 0,006$).

En niños hubo menos hemorragias bajo HBPM ($p = 0,013$) y en adultos menos trombosis vasculares bajo HNF. El 66,7 % de los niños y el 73,3 % de los adultos recibieron un TC. Cuatro pacientes fallecieron por complicación hemorrágica, de los que 3 presentaban coagulopatía grave previa al DAV. Los pacientes adultos que fallecieron por un ETH presentaron una mayor tasa de controles de la hemostasia en rango pro-hemorrágico ($p = 0,000$), pero no en los niños ($p = 0,293$).

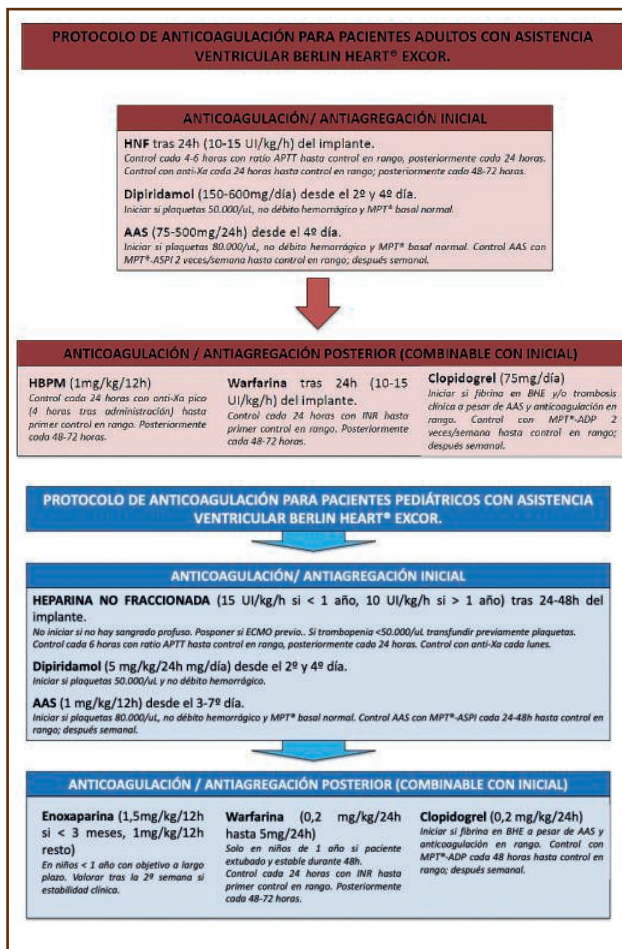


Figura 1. Esquema de introducción de los diferentes anticoagulantes y antiagregantes y control de la hemostasia basado en "Protocolo de Anticoagulación para Pacientes Adultos con Asistencia Ventricular Berlin Heart® EXCOR". HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico; BHE: Berlin Heart® EXCOR.

Tabla I. Características de los controles de la hemostasia en pacientes pediátricos

Edad	1,3 años (4,6 meses - 3,6 años)	Sexo, varón	67 %
Días con BHE	20,5 (13-66)	Implante urgencia	67 %
Biventricular	28 %		
Recibe el tratamiento	100 %	8/18 (41,2 %)	1/18 (5,9 %)
Inicio desde implante del BHE en días	1 (1-1)	8 (7 - 27)	64 (64-64)

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.). Características de los controles de la hemostasia en pacientes pediátricos

Edad	1,3 años (4,6 meses - 3,6 años)	Sexo, varón	67 %	
Duración tratamiento en días	12 (6,5-29,5)	31 (10-64)	51 (51-51)	
Días hasta primer control en rango	2 (0,5-3)	4 (2-6)	4 (4-4)	
Criterios de rango anticoagulante	Ratio APTT 2,5-3,5 Anti-Xa 0,3-0,6	Anti-Xa 0,6-1	INR 2,5-3,5	
Niveles de los controles anticoagulación	Ratio APTT 1,84 (1,42-2,3) Anti-Xa 0,44 (0,29-0,58)	Anti-Xa 0,69 (0,5-0,95)	INR 3,01 (2,17-3,82)	
Controles en rango	25,2 %	40,8 %	33,3 %	
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango				
	Antiagregante	AAS	Clopidogrel	Dipiridamol
Recibe el tratamiento		64,7 %	29,4 %	70,6 %
Criterios rango Multiplate®		ASPI 10-20 UI	ADP 20-35 UI	*
Niveles control Multiplate® (UI)		ASPI 10,5 (4-48)	ADP 16 (8-155)	*
Controles de Multiplate® en rango		62 %	70,9 %	*
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango		29,8 %	14 %	*
Inicio del tratamiento	6 (5-12)	14 (7-50,5)	4,5 (3-9)	
Días bajo tratamiento	36 (13-64)	29 (23,5 - 90,5)	11,5 (6-35,75)	
Primer día desde inicio en rango	5 (3-11,5)	4 (2,5-8)	*	
	ETH			
Hemorragias	72,2 %	Trombosis clínicas	22,2 %	
Trombosis del BHE	33,3 %			

*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: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla II. Características de los controles de la hemostasia en adultos				
Edad (años)	57,2 (49,6-65)	Sexo, varón	93,3 %	
Días con BHE	105 (73-130)	Implante urgencia	93,3 %	
Biventricular	20 %			
	Anticoagulante	HNF	HBPM	Warfarina
Recibe el tratamiento	100 %	33,3 %	46,7 %	
Inicio desde implante del BHE en días	1 (1-1)	32,5 (10-48)	27 (8-32)	
Duración tratamiento en días	20 (8-36)	50 (18-99)	36 (15-117)	
Días hasta primer control en rango	3 (2-5)	1 (0-4)	1 (1-3)	
Criterios de rango anticoagulante	Ratio APTT 2-2,5 Anti-Xa 0,35-0,6	Anti-Xa 0,6-1	INR 3-3,5	
Niveles de los controles anticoagulación	Ratio APTT 2,23 (1,8-2,6) Anti-Xa 0,34 (0,26-0,46)	Anti-Xa 0,75 (0,6-0,87)	INR 2,91 (2,4-3,4)	
Controles en rango	50,1 %	69,4 %	33,5 %	
Modificaciones terapéuticas por controles no en rango	32,4 %	28,6 %	57,2 %	
Antiagregante	AAS	Clopidogrel	Dipiridamol	
Recibe el tratamiento	100 %	66,7 %	93,3 %	
Criterios rango Multiplate®	ASPI 10-20 UI	ADP 20-35 UI	*	
Niveles control Multiplate® (UI)	ASPI 10.5 (4-48)	ADP 16 (8-155)	*	
Controles de Multiplate® en rango	57,3 %	44,7 %	*	
Inicio tratamiento	4 (4-9)	25 (15-39)	3 (2-6)	
Días bajo tratamiento	71 (43-109)	48 (20-105)	17 (11-63)	
Primer día desde inicio en rango	9 (6-18)	9 (3-36)	*	
	ETH			
Hemorragias	86,7 %	Trombosis clínicas	46,7 %	
Trombosis del BHE	76,3 %			
Med: mediana; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetilsalicílico.				

Conclusiones:

1. Nuestra serie incluye de forma precisa la monitorización de la hemostasia y ETH en pacientes bajo BHE.
2. El uso de HBPM ofrece más estabilidad como AC de segunda línea en adultos, pero no disminuye los ETH.
3. Es preferible el uso del antiXa en la monitorización de la HNF, especialmente en pacientes en situación de inflamación sistémica.
4. En pacientes con diátesis hemorrágicas severas diagnosticadas en el estudio basal al implante del BHE, se debería minimizar el riesgo de controles en rango pro-hemorrágico para disminuir el riesgo de muerte por ETH.

CO-186 Eficacia de DOAC filter® en la eliminación de la influencia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) sobre el estudio básico de hemostasia y pruebas de trombofilia

Aguilar Franco C¹, Calvo Villa JM², García Donás G³, Civiera Marín M², Peribañez Merelles P², Sánchez Tobajas V², Arbeló Granado E³, Castaño Pérez M³, Andrés Pérez M³, López Esteban MP³

¹Hospital General Santa Bárbara de Soria. Soria. ²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: Los filtros DOAC filter® pueden ayudar a retirar los ACOD del plasma que pueden interferir en las pruebas de coagulación básicas y en el estudio de trombofilia.

Objetivo: Comprobar la eficacia del DOAC filter (Diagnostica Stago) en minimizar la interferencia de los niveles de ACODs plasmáticos en los parámetros del estudio básico de hemostasia (TP, TTPA y fibrinógeno) y en los niveles de anticoagulantes naturales realizados con 3 técnicas de determinación y reactivos diferentes: Stago®, Siemens® y Werfen®.

Material y métodos: Se analizaron 68 plasmas citratados de pacientes en tratamiento con ACOD. Se ha determinado la concentración plasmática de los ACODs (apixabán, rivaroxabán, edoxabán y abigatrán) mediante técnica anti Xa o tiempo de Ecarina (Diagnostica Stago), y los parámetros de la hemostasia PT, APTT, fibrinógeno, AT, PC coagulométrica y PS por técnica coagulométrica (STA R Max Stago, ACL Top 700 Werfen y BCS 5100 Siemens) antes y después del filtrado del plasma a través del DOAC filter®.

Resultados: DOAC filter® (Diagnostica Stago) redujo significativamente la concentración plasmática de cualquier ACOD ($p < 0.0001$) siendo las concentraciones máximas tras pasar por el filtro de 27 ng/ml para apixabán, 25 ng/mL para rivaroxabán, 20 ng/mL para edoxabán y 15 ng/mL para dabigatrán. Las medianas (y rango) de los niveles plasmáticos de los ACOD antes del filtrado de las muestras fueron: apixabán 89 ng/mL (31-381 ng/mL), rivaroxabán 26 ng/mL (13-195 ng/mL), edoxabán 76 ng/mL (20-365 ng/mL) y mediana dabigatrán 173 ng/mL (53-460 ng/mL). Se corrigieron los valores de PT y APTT en los plasmas filtrados, ($p < 0.0001$, en ambos casos) (Fig. 1). Solo 2 muestras tuvieron un PT > 1,2 y otras dos muestras un ratio de APTT > 1,2 después

del filtrado (ACOD entre 4 y 13 ng/mL). Los niveles de fibrinógeno no se modificaron ($p > 0.05$) (Fig. 1). Los niveles de PC y AT eran significativamente más altos después de pasar por el filtro con independencia del reactivo empleado ($p < 0.0001$, en ambos casos) (Fig. 1). Los niveles de PS no eran significativamente diferentes después del filtrado del plasma (Fig. 2).

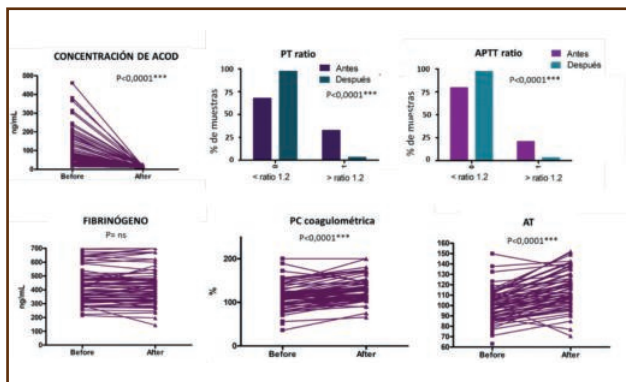


Figura 1. Resultados de la cuantificación de ACOD, estudio básico de coagulación (PT, APTT y fibrinógeno), PC y AT antes y después de filtrar los plasmas.

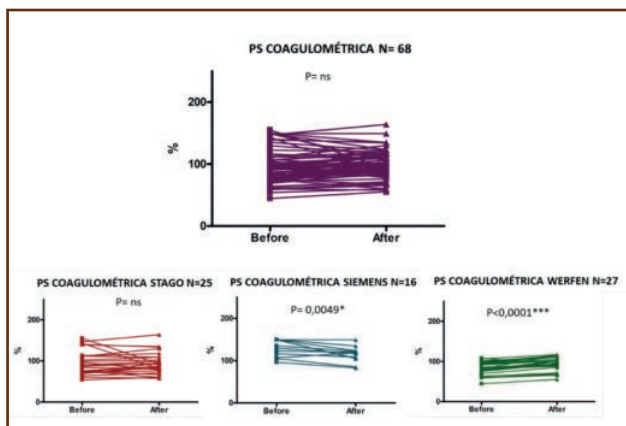


Figura 2. Resultados de la cuantificación de PS antes y después de filtrar los plasmas analizados conjuntamente y separado dependiendo de los reactivos empleados.

Conclusiones:

1. DOAC filter® ha demostrado reducir significativamente la concentración plasmática de cualquier ACOD.
2. Por ello, es una herramienta práctica en el laboratorio de hemostasia para minimizar la interferencia que el ACOD tiene en la hemostasia básica y en los estudios de trombofilia.
3. El filtrado plasmático con DOAC filter® permite valorar el estudio de hemostasia y el de trombofilia con cualquiera de las técnicas y reactivos utilizados con más frecuencia en España (Stago, Werfen y Siemens) sin la necesidad de suspender la toma del ACOD.

4. Las diferencias encontradas en los niveles de PS según los reactivos empleados y el tipo de ACOD pueden atribuirse al número de muestras analizadas.
5. Habría que valorar un aumento del tamaño muestral para evaluar la efectividad respecto a la PS.

CO-187 Eficacia de DOAC filter® en la eliminación de la influencia de los ACOD sobre la determinación del anticoagulante lúpico (AL)

Aguilar Franco C¹, García Donás G², Calvo Villa JM³, Arbeló Granado E², Castaño Pérez M², Andrés Pérez M², López Esteban MP², Cíviera Marín M³, Lafoz Rodrigo M³, Pe Traín R²

¹Hospital General Santa Bárbara de Soria. Soria. ²Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Los ACODs interfieren en las pruebas de coagulación incluyendo el diagnóstico de LA. Poder hacer estudios de LA en pacientes sin retirar la anticoagulación puede ser de interés en la práctica diaria.

Objetivo: Comprobar la eficacia del DOAC filter® (Diagnostica Stago) en reducir la interferencia de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) con diferentes técnicas de determinación y reactivos en las pruebas de determinación del anticoagulante lúpico.

Material y métodos: Se recogieron 68 plasmas citratados de pacientes en tratamiento con ACOD s con independencia del tiempo transcurrido desde la última toma del fármaco (Tabla I). Se cuantificaron los niveles plasmáticos de cada uno de los ACOD (Diagnostica Stago) y se determinó el AL empleando la vía de la APTT sílica y dDRVVT mediante técnicas y reactivos de Stago, Siemens y Werfen para el diagnóstico de LA antes y después de filtrar las muestras de plasma con el DOAC filter.

Resultados: El filtro DOAC filter® (Diagnostica Stago) redujo significativamente la concentración plasmática del ACOD ($p < 0.0001$) siendo las concentraciones máximas tras pasar por el filtro de 27 ng/ml para apixabán, 25 ng/mL para rivaroxabán, 20 ng/mL para edoxabán y 15 ng/mL para dabigatrán. Las medianas (y rango) de niveles plasmáticos antes del filtrado de las muestras fueron los siguientes: apixabán 89 ng/mL (31-381 ng/mL), rivaroxabán 26 ng/mL (13-195 ng/mL), edoxabán 76 ng/mL (20-365 ng/mL) y mediana dabigatrán 173 ng/mL (53-460 ng/mL) (Fig. 1A). Analizando todas las muestras se observó que las muestras positivas por la vía de la APTT sílica pasaron de ser del 16 % antes al 5 % después del filtrado y los del dDRVVT del 32 % al 6 % ($p < 0.0192$ y $p < 0.0001$ respectivamente) (Fig. 1B), sin diferencias entre los tres reactivos empleados para su determinación. El rango de concentración de ACOD de las muestras positivas para LA por la vía del APTT sílica y la vía dDRVV una vez filtradas fue de 4-20 ng/mL y 4-7 ng/mL respectivamente. Si se comparaban los pacientes cuya última dosis fue “antes de 12 h” vs. “después de 12 h” previo a la extracción, se observó que solo para los pacientes cuya última dosis fue antes de 12 h

Tabla I. Porcentaje de pacientes positivos y negativos para las vías APTT sílica (A) y dDRVVT (B)

	APTT LA sílica n = 68		APTT LA sílica < 12 horas n = 32		APTT LA sílica > 12 horas n = 36	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
A						
Negativos	84 %	95 %	78 %	94 %	91 %	97 %
Positivos	16 %	5 %	22 %	6 %	9 %	3 %
	p = 0,0192		p = 0,0018		ns	
B						
	dDRVV LA n = 68	dDRVV LA < 12 horas n = 32		dDRVV LA > 12 horas n = 36		
	Antes	Después		Antes		
Negativos	64 %	94 %		68 %		
Positivos	32 %	6 %		42 %		
	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001	

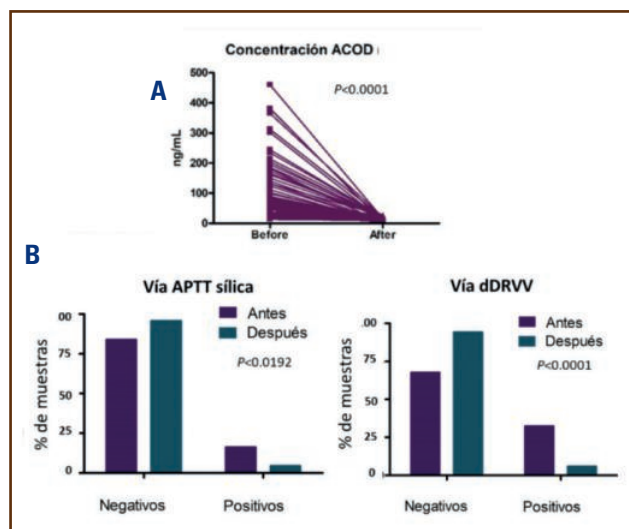


Figura 1.

había diferencias en el porcentaje de positivos ($p = 0.0018$) para la vía del APTT sílica, mientras que para la vía del dDRVVT estas diferencias fueron significativas en los dos grupos de pacientes ($P < 0.0001$ para ambos). El porcentaje de positivos para ambas vías fue siempre mayor en la muestra que no se había procesado a través del filtro.

Conclusiones:

1. Los filtros DOAC filter® permiten reducir la concentración plasmática de los ACOD con independencia de los niveles de partida para un amplio rango de concentraciones plasmáticas.

2. El filtrado de las muestras de plasma se tradujo en una disminución de la proporción de resultados positivos para AL.
3. En la práctica clínica, los filtros DOAC filter® son una herramienta de laboratorio para evaluar los estudios de AL sin la necesidad de retirar el ACOD previamente al estudio ni tener que coordinar horas concretas de dosificación con los pacientes.

CO-188 Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en pacientes ancianos con fibrilación auricular en España. Estudio RE-BELD

Roldán Schilling V¹, Gavín O², Barrios V³, Cosín-Sales J⁴, Díez-Villanueva P⁵, Riba D⁶

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ⁶Boehringer Ingelheim España. Barcelona

Introducción: La edad avanzada es un factor de riesgo importante para los pacientes con fibrilación auricular (FA) y se asocia con un mayor riesgo de ictus y embolia sistémica, así como un mayor riesgo de hemorragia grave con la terapia anticoagulante oral. El uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en la población anciana en la práctica clínica habitual presenta deficiencias y puede mejorarse, siendo común la dosificación incorrecta en esta población. El objetivo principal del estudio fue describir el patrón de uso de ACODs en pacientes ancianos con FA.

Métodos: Se diseñó un estudio nacional, observacional, transversal y multicéntrico. Se reclutaron pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) entre septiembre de 2019 y agosto de 2020, con diagnóstico de FA, tratados con ACOD según ficha técnica al menos 3 meses antes de la visita del estudio y que hubieran otorgado consentimiento informado.

Resultados: Se reclutaron 503 pacientes (500 elegibles, 3 excluidos) en 36 centros de Hematología, Cardiología y Geriátria. La edad media (\pm DE) fue 81,5 (\pm 4,7) años, 50 % mujeres, tiempo medio de diagnóstico de FA 5,5 (\pm 5,3) años, 47,0 % FA permanente, aclaramiento de creatinina de 57,3 (\pm 18,9) ml/min, CHA₂DS₂-VASc = 4,33 (\pm 1,36) y HASBLED = 1,96 (\pm 0,87). Las comorbilidades más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca (36,4 %), diabetes (30,8 %), enfermedad cerebrovascular (18,8 %) y enfermedad renal moderada / grave (18,2 %), según el índice de comorbilidades de Charlson. La prevalencia de fragilidad, calculada mediante la escala de fragilidad clínica (CFS > 4), se observó en el 23,6 % de los pacientes. Los tratamientos concomitantes más frecuentes fueron IECA / ARA II (70,2 %), betabloqueantes (63,2 %), inhibidores de la bomba de protones (61,4 %), diuréticos (61,2 %) y estatinas (57,6 %). En relación con el tratamiento anticoagulante, el 57,4 % de los pacientes fueron tratados previamente con AVK (96,2 % acenocumarol). De los 500 pacientes evaluables, el 38,4 % fueron tratados

con dabigatrán, el 15,2 % con rivaroxabán, el 33,2 % con apixabán y el 13,2 % con edoxabán. El 8,6 % de los pacientes cambiaron de ACOD y el 3,6 % reciben antiagregantes de forma concomitante. Los ACOD más infradosificados fueron apixabán y rivaroxabán en un 26,3 % y 14,1 % de los pacientes, respectivamente. Los ACOD más sobredosificados fueron edoxabán y dabigatrán en un 12,9 % y 12,5 %, respectivamente. Además, el 10,4 % de los pacientes con HASBLED ≥ 3 , una edad de 75-80 años y/o aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min, fueron tratados con dabigatrán 150 mg / 12 horas. El 59,5 % y el 81,3 % de los episodios tromboembólicos y hemorrágicos se produjeron tras el inicio del tratamiento anticoagulante. Apixabán y edoxabán presentaron una mayor tasa de episodios tromboembólicos (58,5 % y 20,7 %) y hemorrágicos (54,5 % y 19,7 %), seguidos de rivaroxabán (10,3 % y 13,6 %) y dabigatrán (10,3 % y 12,1 %), respectivamente. Estos resultados pueden estar influenciados por las características basales de los pacientes.

Conclusiones:

1. Siguen existiendo retos importantes en relación con el uso de ACOD en la FA en pacientes de edad avanzada.
2. Es fundamental desarrollar estrategias efectivas para mejorar los resultados en pacientes ancianos en la práctica clínica.

CO-189 Adherencia al "Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway" y calidad de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular que inician tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Martínez Montesinos L¹, Rivera Caravaca JM², García Tomás L¹, Gil Pérez P², Carrión Martínez A², Vicente V¹, Marín F², Roldán V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERCV. Murcia

Introducción: El "Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway" fue descrito para un manejo más integral de la fibrilación auricular (FA), y ha sido recientemente incluido en las guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología. Sin embargo, la mayoría de estudios sobre el ABC pathway se han llevado a cabo en usuarios de anticoagulantes orales de acción directa, mientras que la relación con la calidad de la anticoagulación en usuarios de antagonistas de la vitamina K (AVK) es desconocida. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el ABC pathway y la calidad de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (FA) que iniciaban terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK).

Métodos: Estudio de cohortes que incluyó pacientes con FA que iniciaban tratamiento con AVK por primera vez entre julio de 2016 y junio de 2018. Se consideró que los pacientes eran adherentes al 'ABC pathway' si cumplían con todos los criterios del mismo (A -Evitar el ictus, B-Mejor control de los síntomas,

y C-Manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular/comorbilidades). El tiempo en rango terapéutico (TRT) se estimó con el método de Rosendaal al año de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (edad media 75,7 \pm 9,9 años, 51,4 % mujeres) de los cuales 342 (37,3 %) se identificaron como no cumplidores del ABC pathway. Al año de seguimiento, 474 (51,6 %) pacientes tenían un TRT < 65 %, y 555 (60,5 %) tenían un TRT < 70 % (TRT medio: 62,2 \pm 21,7 %). Entre los pacientes no cumplidores del ABC pathway basal, una mayor proporción tenían un TRT < 65 % (56,4 % vs. 43,6 %, p = 0,025), y TRT < 70 % (64,9 % vs. 35,1 %, p = 0,033) al año. La media de TRT también fue inferior en los pacientes no cumplidores del ABC pathway (59,4 \pm 22,3 % vs. 63,9 \pm 21,1 %, p = 0,004). El ABC pathway en su forma continua y el TRT mostraron una correlación significativa (p = 0,002) (Fig. 1A). El modelo de regresión logística mostró que el ABC pathway en su forma continua se asoció con la calidad de la anticoagulación, incluso tras ajustar por SAME-TT₂R₂. Así, un mayor número de criterios ABC cumplidos se asoció de forma independiente con un TRT > 65 % (OR ajustada: 0,75, IC 95 % 0,59-0,96, p = 0,021), y con un TRT > 70 % (OR ajustada: 0,73, IC 95 % 0,57-0,94, p = 0,015). Del mismo modo, el ABC pathway en su forma cate-

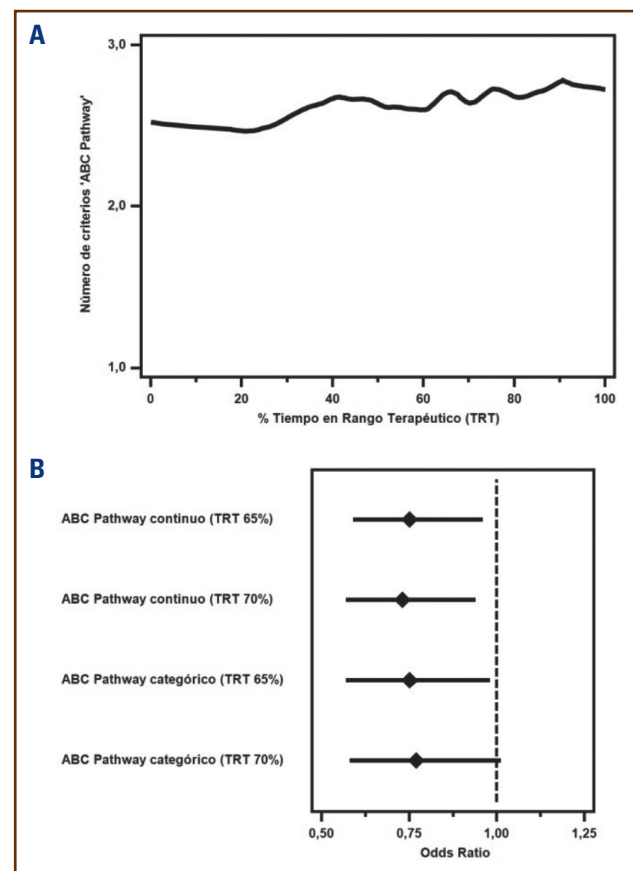


Figura 1. Correlación entre el número de criterios ABC pathway y TRT (A), y odds ratios asociadas con los distintos puntos de corte de TRT.

górica (cumplidores vs. no cumplidores) se asoció con la calidad de la anticoagulación en el modelo ajustado por SAMe-TT₂R₂. Así, los pacientes categorizados como cumplidores del ABC pathway tuvieron mayor probabilidad de TRT > 65 % (OR ajustada: 0,75, IC 95 % 0,57-0,98, p = 0,039), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo cuando el punto de corte de TRT se situó en 70 % (OR ajustada: 0,77, IC 95 % 0,58-1,01, p = 0,061) (Fig. 1B).

Conclusiones:

1. En esta cohorte prospectiva 'vida real' de pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK, el manejo acorde al 'ABC pathway' se relaciona con la calidad de la anticoagulación al año.
2. Los pacientes adherentes al ABC pathway tenían mejor TRT, y un mayor número de criterios cumplidos se asocia con mayor probabilidad de alcanzar un TRT óptimo.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III (PII7/01375 cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

Conflicto de intereses: este trabajo ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (beca para estancias cortas de formación internacional 2020), y la Beca First Contact Initiative 2020 del Consejo de Ciencias Cardiovasculares Básicas de la Sociedad Europea de Cardiología.

CO-190 Anticoagulación oral en pacientes con deficiencia congénita moderada de FXI

Bravo-Pérez C¹, Serna MJ², Esteban J², Fernández-Mellid E³, Fontanes-Trabazo E³, Lorenzo A³, Calviño M³, Miñano A¹, Padilla J¹, Roldán V¹, Vicente V¹, Corral J¹, de la Morena-Barrio ME¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. ²Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo. Yecla, Murcia. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

Introducción: La deficiencia de FXI es un desorden posiblemente subestimado por el escaso impacto clínico y las limitaciones diagnósticas, especialmente en sujetos heterocigotos. Además, el fenotipo hemorrágico de los pacientes con deficiencia congénita de FXI es impredecible. El sangrado espontáneo es raro y generalmente leve, pero pueden producirse hemorragias en sitios de lesión, traumatismo o cirugía. También en combinación con otros trastornos hemorrágicos, el riesgo de sangrado es mayor. Sin embargo, la evidencia acerca del riesgo de hemorragia en pacientes con deficiencia de FXI que reciben terapia anticoagulante oral es inexistente. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad y el manejo del tratamiento anticoagulante en pacientes con deficiencia congénita moderada de FXI.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 269 sujetos caucásicos con deficiencia congénita de FXI procedentes de dos centros (Murcia: n = 238, Lugo: n = 31), caracterizados a nivel biológico (TPA, FXI:C) y genético (estudio molecular del gen *F11*). Se analizaron variables clínicas, especialmente el riesgo y manifestaciones hemorrágicas, en aquellos pacientes con deficiencias de FXI que necesitaron tratamiento.

Resultados: Del total de 269 sujetos con deficiencia de FXI, portadores de 20 variantes diferentes en el gen *F11*, se identificaron 14 pacientes con deficiencia moderada que requirieron terapia anticoagulante oral (Tabla I). La indicación principal fue fibrilación auricular (11/14, 78,5 %). La mayoría de los casos (12/14, 85,7 %) recibió antivitaminas K (AVK). Cuatro pacientes recibieron anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), dos de forma secuencial al AVK y los dos restantes *de novo*. En relación con el manejo de los fármacos AVK, el tiempo y la dosis utilizada para alcanzar el rango terapéutico fue similar al previsto habitualmente. La observación clínica bajo terapia anticoagulante fue de 912 meses para AVK y 33,4 meses para ACODs. Solamente se registraron dos eventos hemorrágicos, ambos leves y autolimitados, que no condicionaron cambios en el tratamiento anticoagulante. No se produjeron eventos fatales. Globalmente, las tasas de incidencia de sangrado de cualquier tipo y de sangrado grave fueron de 2,53 (IC95 %: 0,31-9,17) y 0 (IC95 %: 0-4,68) por 100 pacientes-año, respectivamente, a pesar de que se incluyó a tres sujetos que recibieron simultáneamente terapia antiagregante.

Tabla I. Resumen de pacientes con deficiencia de FXI en tratamiento anticoagulante oral

ID	Sexo	Edad	Mutación (status)	FXI:C (%)	Hemorragia	Diagnóstico	ACO, Fármaco	Dosis	Meses	AVK INR 2-3 %	Otros antitrombóticos	Hemorragia
1	M	68	p.P538L (+/+)	23	No	FA, SCASEST	Acenocumarol	10,5 mg/sem	2,5	66	AAS & Clopidogrel	No
2	F	70	p.C56R (+/-)	50	No	FA, Bypass	Acenocumarol	11 mg/sem	10,9	92	Clopidogrel	No
3	M	61	p.C56R (+/-)	66	No	FA	Rivaroxaban	20 mg Q.D.	2,3	NA	No	No
4	M	85	p.C416Y (+/-)	24	HDA (ulcus duodenal), rectorragia	FA, AITs	Acenocumarol	3,5-6 mg/sem	58	75	No	Rectal (grado 1)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Resumen de pacientes con deficiencia de FXI en tratamiento anticoagulante oral

ID	Sexo	Edad	Mutación (status)	FXI:C (%)	Hemorragia	Diagnóstico	ACO, Fármaco	Dosis	Meses	AVK INR 2-3 %	Otros antitrombóticos	Hemorragia
5	M	80	p.C599Y (+/-)	47	No	FA	Acenocumarol	11 mg/sem	35,7	48	No	No
							Apixaban	5 mg B.D.	13,6	NA	No	No
6	F	92	p. I426T	39	No	FA	Acenocumarol	8,5 mg / sem	33	65	No	No
7	F	74	p.C416Y (+/-)	71	No	FA, Ictus	Acenocumarol	26-16 mg / sem	235,5	80	No	No
8	M	34	p.C56R (+/-)	31	Extracción dental	ETEV	Acenocumarol	6 mg /sem	4	83	HBPM en fase aguda ETEV	No
9	F	73	p.C56R (+/-)	25	No	FA	Acenocumarol	5 mg /sem	11,4	19	No	No
							Edoxaban	60 mg Q.D.	10,6	NA	No	No
10	M	69	p.C416Y (+/-)	41	No	FA	Acenocumarol	28-35 mg/sem	124,2	61	No	No
							Edoxaban	60 mg Q.D.	6,8	NA	No	Gingival (grado 1)
11	F	26	Ins 1653 bp (+/-)	46	No	Ventrículo único, TGA & PS	Acenocumarol	14 mg/sem	31	55	AAS	No
								26 mg / sem	200	60	AAS	No
12	F	70	p.R268C (+/-)	35	No	FA	Acenocumarol	10 mg / sem	75,7	55	No	No
13	M	80	ND	40	Extracción dental	FA	Acenocumarol	16 mg / sem	36	> 65	No	No
14	M	52	p.E115* (+/-)	59.8 %	No	SCASEST (SAF)	Acenocumarol	8 mg /sem	45	74	No	No

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AIT: accidente isquémico transitorio; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HDA: hemorragia digestiva alta; NA: no aplica; PS: estenosis pulmonar; SAF: síndrome antifosfolípido; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; sem: a la semana; Q.D.: *quaque die* (cada 24 horas); B.D.: *bis die* (cada 12 horas); TGA: transposición de grandes vasos.

Conclusiones:

1. Este es el primer estudio que evalúa el impacto de la terapia anticoagulante en pacientes con deficiencia congénita de FXI.
2. Con las limitaciones derivadas de un desorden raro que condicionan un reducido tamaño muestral, los resultados observados sugieren que la deficiencia congénita moderada de FXI no parece implicar un mayor riesgo de hemorragia si es necesario el uso de terapia anticoagulante, ni interfiere significativamente con su manejo.

Financiación: ISCHII&FEDER: P118/00598, CM20/00094. Fundación Séneca 19873/GERM/15.

CO-191 Influencia de la antiagregación y anticoagulación en la prueba de cribado de cáncer colorrectal

Herrera Robles KA¹, Marcos Sánchez H², García Sánchez MC³, Cebeira Moro MJ¹, Bombín Canal C¹, Acevedo García R¹, García Bacelar A¹, Tamayo Velasco Á¹, Pérez Martínez C¹, Bourgeois García M¹, Caballero Berrocal JC¹, Campano García A¹, Cuello García R¹, de la Fuente Graciani I¹, García de Coca A¹, Golvano Guerrero E¹, Gómez García LM¹, Pérez González S¹, Peñarubia Ponce MJ¹

Servicios de ¹Hematología, ²Análisis Clínicos y ³Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países. La detección precoz y la extirpación de las lesiones precursoras disminuye su incidencia y mortalidad. El cribado de CCR se ha implementado en numerosos países. Nuestra comunidad inició un programa de detección precoz de CCR en noviembre de 2013 dirigido a la población entre 50 y 69 años mediante un test inmunológico para detección de sangre en heces. Actualmente es la prueba no invasiva más generalizada en los programas de cribado. En los últimos años se han publicado resultados contradictorios sobre el efecto del uso de los anticoagulantes orales y antiagregantes en el valor predictivo positivo (VPP) del test de detección de sangre en heces.

Objetivo: Determinar el efecto de antiagregantes y anticoagulantes orales sobre el VPP del test de detección de sangre oculta en heces en nuestro medio.

Material y métodos: Se revisaron los resultados de los test obtenidos en el programa de cribado llevados a cabo en nuestro hospital durante el año 2019. Los pacientes recogieron la muestra de heces en un contenedor estandarizado con un buffer. La muestra se procesó en un analizador OC sensor, un turbidímetro que mide aglutinación de látex en presencia de hemoglobina. El *cut-off* se estableció en 100 ng/mL. A los pacientes con resultado positivo se les ofreció la realización de colonoscopia. Se revisaron las historias de todos los pacientes con colonoscopia para detectar el consumo de antiagregantes y anticoagulantes, tanto antivitaminas K como anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Se registró la presencia de cáncer colorrectal (CCR), displasia de alto riesgo y adenomas avanzados (> 1 cm y/o con displasia de alto grado). Se cuantificó el valor predictivo positivo del test de sangre oculta en heces en los pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante y en los no tratados.

Resultados: Durante el año 2019 se realizaron en el laboratorio del hospital un total de 4250 cribados de sangre en heces, con 604 resultados positivos (14.2 %). A 344 individuos se les realizó colonoscopia, 194 varones (56,4 %) y 150 mujeres (43,6 %) con una mediana de edad de 58,5 años (rango: 50-69). Un 10,7 % (n = 37) de los pacientes tomaban antiagregantes y un 5,5 % anticoagulantes: 8 pacientes acenocumarol y 12 pacientes ACOD. La mediana de edad fue superior en el grupo de pacientes antiagregados (64 años) y en el de anticoagulados (67 años) frente a los no tratados (58 años), también el porcentaje de varones fue superior en los antiagregados 70 % y anticoagulados 74 % frente a los no tratados 53 % (Tabla I).

Conclusiones:

1. El uso de antiagregantes en nuestro medio se asoció a un menor VPP para la detección de cáncer colorrectal.
2. La toma de anticoagulantes no disminuyó el VPP para el CCR. Sin embargo, el VPP para la detección de lesiones precursoras de CCR fue superior tanto en el grupo de antiagregantes, como en el de anticoagulantes.
3. Por tanto, no parece adecuado realizar ninguna retirada de medicación previa a la realización del test.

Conflictos de interés: los autores no presentan conflicto de interés en relación con la comunicación presentada ni están vinculados a la industria farmacéutica.

Tabla I. VPP del test de sangre oculta en heces

	CCR	Displasia alto grado	Adenoma avanzado
Antiagregantes n = 37	2,7 %	27 %	40,5 %
Anticoagulantes n = 19	10,5 %	26,3 %	36,8 %
No tratados n = 288	9 %	20,1 %	32,6 %

CO-192 Análisis de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en el desarrollo de complicaciones tromboticas en pacientes con enfermedad de Fabry

Serrano Gonzalo I^{1,2}, López de Frutos L^{1,2,3}, Lahoz Gil C^{1,2}, Köhler R⁴, Giraldo Castellano P^{1,3,5}

¹Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), ²Grupo de Investigación de Enfermedad de Gaucher (GIIS-012) y ³Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la SEHH (GEEDL). Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Zaragoza

⁴Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). Zaragoza. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Quirónsalud Zaragoza. Zaragoza

Introducción: Las trampas extracelulares de neutrófilo (NET) son estructuras formadas por DNA liberado por los neutrófilos y factores intracelulares, como proteínas antimicrobianas e histona, que utilizan los neutrófilos para eliminar patógenos. Las NET se han asociado a eventos tromboticos y a trastornos inflamatorios, ya que promueven la generación de trombina y, a su vez, las plaquetas activadas estimulan la formación de NET. Diferencias estadísticamente significativas, de componentes de las NET, han sido descritas entre sujetos sanos y pacientes con trombosis. La enfermedad de Anderson-Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal de herencia ligada al X. La sintomatología más común es cardíaca, renal y neurológica, y se asocia a un alto riesgo de enfermedad trombotica. Se trata de una enfermedad, causada por variantes en el gen *GLA*, que codifica para la enzima α -Galactosidasa A, cuyo déficit produce el acúmulo de globotriosilceramida (Gb3), principalmente en el endotelio vascular. El sustrato acumulado en el endotelio vascular, induce una disfunción endotelial, principal causa de accidentes vasculares, especialmente en el árbol cerebral. La inflamación crónica generada por la EF, también contribuye a acelerar la aterosclerosis, incrementando el riesgo de trombosis.

Objetivos: Este proyecto pretende identificar las diferencias en la cuantificación de componentes de las NET entre pacientes con EF y sujetos sanos y, relacionarlas con el riesgo de trombosis asociado con la EF.

Métodos: Se realizaron diferentes determinaciones en plasma de pacientes EF y controles sanos. Mediante inmunocuantifica-

ción se analizaron las concentraciones de mieloperoxidasa (MPO) y de heterodímero S100A8/S100A9 (MRP), y mediante fluorimetría se midieron las concentraciones de DNAsa y DNA libre circulante (cfDNA). Los resultados entre ambos grupos se compararon mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, considerando estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0,05.

Resultados: Se ha observado un aumento estadísticamente significativo de MRP ($p = 0,000001$) en afectados de EF respecto a controles. Del mismo modo, se observó una disminución estadísticamente significativa de DNAsa y cfDNA ($p = 0,0001$ y $p = 0,005$, respectivamente). No se observan diferencias estadísticamente significativas de MPO entre pacientes y controles (Tabla I).

Conclusiones:

1. El incremento de la proteína MRP se ha asociado a una mayor formación de NET.
2. Es necesario evaluar otros indicadores de riesgo trombótico en este grupo de pacientes para evaluar el peso que el desarrollo de las NET tiene sobre los episodios trombóticos.

Tabla I. Número y mediana (cuartil 1- cuartil 3) de los controles y pacientes incluidos en el estudio

	Controles		Pacientes	
	n	Mediana (Q1-Q3)	n	Mediana (Q1-Q3)
MPO (ng/mL)	102	55,40 (27,88 - 115,09)	22	43,37 (13,00 - 83,12)
MRP (ng/mL)	51	55,30 (25,93 - 97,80)	22	186,49 (111,14 - 263,86)
DNAsa (U/L)	107	2144,28 (1999,43 - 3090,83)	22	1916,81 (1861,50 - 2048,61)
cfDNA (ng/ μ L)	66	0,38 (0,27 - 0,50)	22	0,27 (0,20 - 0,37)

Financiación: este proyecto está financiado por una ayuda a la investigación de FEETEG.

Pósteres

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

PO-291 Generación de trombina en pacientes con mieloma múltiple sintomático

Velasco Rodríguez D¹, Martínez Alfonso I¹, Velasco Valdazo AE², Vidal Laso R¹, Díaz Aizpún C¹, Lázaro García A¹, Rosado B², Revilla N³, García Raso A¹, Alonso Domínguez JM¹, Martín Herrero S¹, Askari E¹, Prieto Pareja E¹, Blanchard Rodríguez MJ³, López Jiménez FJ³, Llamas Sillero P¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de morbimortalidad en pacientes con mieloma múltiple (MM). Sin embargo, los factores de riesgo trombótico en estos pacientes no están del todo bien definidos. El test de generación de trombina (TGT) es capaz de identificar y cuantificar *status* de hipercoagulabilidad.

Objetivo: Evaluar, mediante TGT, si los pacientes con MM de nuevo diagnóstico presentan un estado de hipercoagulabilidad antes de iniciar el tratamiento anti-mieloma en comparación con individuos sanos.

Material y métodos: En este estudio prospectivo, longitudinal y observacional se compararon los parámetros de TGT de 19 pacientes con MM sintomático recién diagnosticado (criterios actualizados IMWG) justo antes del inicio de tratamiento de 1.ª línea procedentes de 3 centros de Madrid (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Rey Juan Carlos y Hospital Universitario Ramón y Cajal) con los de un grupo control formado por 41 donantes sanos. Se recogieron datos sobre su edad, género, ECOG, índice de masa corporal, subtipo de MM, cadenas ligeras libres, síntomas CRAB, alteraciones citogenéticas, *score* ISS-R e infiltración de médula ósea. El estudio de trombofilia (factor V Leiden, Protrombina G20210A, antitrombina, proteínas C y S) fue negativo en todos los casos y controles. Ninguno de ellos estaba anticoagulado. A todos ellos se les realizó un TGT en plasma pobre en plaquetas en el analizador STG-Genesia® (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, Francia), utilizando el reactivo ThromboScreen® sin trombomodulina (TM) y con TM. Parámetros del TGT analizados: Lag time (tiempo que tardan en empezar a formarse las primeras trazas de trombina), Peak height (cantidad máxima de trombina generada en un momento dado), Time to peak (tiempo en alcanzar el pico máximo), Vel.index (velocidad máxima de producción), ETP (potencial endógeno de trombina, cantidad neta), Start tail (tiempo en el que se acaba de inhibir toda la trombina generada), y ETP % inh (porcentaje de inhibición del ETP al añadir TM). Se consideró hipercoagulabilidad un aumento en el ETP y/o Peak height aumentado y/o menor % ETPinh. El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados: Las características tanto de pacientes con MM como del grupo control se resumen en la [tabla I](#). Se observó hi-

Tabla I. Características de los pacientes con mieloma y el grupo de control

	Mieloma múltiple (n = 19)	Grupo control (n = 41)
Edad (años), mediana (RIC)	70 (59-80)	44 (30-55)
<i>Género, n (%)</i>		
Varón	8 (42,1)	11 (31,4)
Mujer	11 (57,9)	24 (68,6)
<i>ECOG, n (%)</i>		
0	9 (47,4)	
1	7 (36,8)	
2	2 (10,5)	
3	1 (5,3)	
IMC (kg/m ²), mediana (RIC)	25,43 (23,01-31,09)	
Obesidad, n (%)	7 (36,8)	
<i>Subtipo, n (%)</i>		
Mieloma múltiple	14 (73,7)	
Bence Jones	3 (15,8)	
Plasmocitoma	2 (10,5)	
<i>ISS-R, n (%)</i>		
1	5 (29,4)	
2	7 (36,8)	
3	5 (26,4)	
Componente monoclonal en suero (g/dL), mediana (RIC)	2,38 (0,62-3,11)	
Cadenas ligeras libres Kappa (mg/dL), mediana (RIC)	277,20 (8,78-689,49)	
Cadenas ligeras libres Lambda (mg/dL), mediana (RIC)	13,85 (6,99-942,69)	
Hemoglobina, mediana (RIC)	10,2 (9,5-11,6)	
Aclaramiento creatinina (ml/min), mediana (RIC)	72,64 (38-90,77)	
Alteraciones citogénicas de alto riesgo, n (%)	6 (31,6)	
Fracturas, n (%)	8 (44,4)	
Trombofilia, n (%)	0 (0)	0 (0)
Células plasmáticas en MO por citología (%), mediana (RIC)	30 (12-50)	
Células plasmáticas en MO por citometría de flujo (%), mediana (RIC)	11,6 (4,37-19,50)	
TP (seg), mediana (RIC)	11,7 (11,2-12,3)	11,2 (11-11,7)
QUICK (%), mediana (RIC)	95 (89,5-100,5)	101 (93,5-104,7)
INR, mediana (RIC)	1,04 (0,9-1,07)	0,99 (0,97-1,05)
TTPa (seg), mediana (RIC)	28,3 (27,7-29,6)	31 (28,7-32,8)
TTPa ratio (seg), mediana (RIC)	0,91 (0,88-0,94)	0,98 (0,91-1,03)
Fibrógeno (mg/dL), mediana (RIC)	459 (364-515)	369 (321-452)
Dímero D (ng/mL), mediana (RIC)	838 (378-3332)	

percoagulabilidad en seis pacientes con MM (31.57 %). En comparación con los controles, las muestras con MM presentaron diferencias estadísticamente significativas en: mayor Lag time (3.11 min vs. 2.40 min, $p = 0.01$) y mayor Vel.index (127.96 nM/min vs. 82.79 nM/min, $p = 0.03$) (Tabla II). No se observaron diferencias significativas en *Peak height*, *Time to peak*, ETP y % ETPinh.

Tabla II. Comparación de los parámetros del TGT entre casos y controles

	Mieloma múltiple (n = 19)	Grupo control (n = 41)	
Lag time (min)	3,11	2,40	0,010
Lag time (ratio)	1,53	1,22	0,026
Peak height (nM)	209,29	180,60	0,179
Peak height (%)	81,65	67,22	0,83
Time to peak (min)	5,66	5,52	0,713
Time to peak (ratio)	1,36	1,38	0,852
ETP (nM, min)	1164,15	1164,81	0,993
ETP (%)	82,15	84,66	0,665
Vel index (nM/min)	127,96	82,79	0,030
Vel index (%)	84,49	50,97	0,012
Start trail (min)	19,23	20,02	0,485
Start trail (ratio)	1,12	1,23	0,112
ETP inh (%)	57,27	57,72	0,925

Conclusiones:

1. Se ha observado tanto un retraso en el inicio de formación de trombina como una mayor velocidad máxima de producción en pacientes con MM de nuevo diagnóstico previo al tratamiento.
2. Aunque no se han detectado diferencias en parámetros de hipercoagulabilidad de forma global respecto a controles sanos, un tercio de pacientes sí presentó una mayor generación de trombina.
3. La inclusión de más pacientes quizás permita caracterizar mejor a este subgrupo e identificar factores de riesgo trombótico.

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

PO-292 Validación del tiempo de tromboplastina activado modificado para la dosificación de emicizumab

Vilalta N¹, Bernardo Á², Butta N³, Rodríguez-Martorell J⁴, Mojal S¹, Cortina V⁵

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Hospital Central de Asturias. Oviedo. ³Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: Los tratamientos no sustitutivos han supuesto un cambio en el paradigma terapéutico de los pacientes con hemofilia. Emicizumab es el primer tratamiento mimético del FVIII comercializado y aprobado para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor. Tras una dosis de carga (3 mg/kg/sem) durante las primeras cuatro semanas, el paciente alcanza unos niveles plasmáticos estables de emicizumab que se conservan con las dosis de mantenimiento (semanal, quincenal o mensual). No existe consenso sobre la necesidad de monitorización de rutina, sin embargo, existen situaciones especiales (cirugías, sangrados, sospecha de inhibidor, cambios extremos de peso, etc.) en que sí es de potencial utilidad conocer la concentración del fármaco. Nuestro objetivo es desarrollar una técnica de monitorización biológica de emicizumab simple y accesible para todos los centros.

Métodos: El experimento se realizó en cinco centros independientes. A un plasma comercial deficiente de FVIII (HemosIL Factor VIII deficient plasma, IL, Bedford, MA) se añadió emicizumab para obtener una concentración de fármaco de 450 µg/mL. Se realizaron 8 diluciones seriadas de este plasma y, de cada una, se obtuvo por duplicado el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Cuatro centros (C1, C2, C3 y C4) usaron un reactivo con fosfolípidos sintéticos de alta calidad para determinar el TTPa y un centro (C5) usó otro reactivo con sílice micronizado y fosfolípidos de origen vegetal.

Resultados: Los resultados de TTPa obtenidos en cada centro están descritos en la tabla I. Los valores de TTPa presentan una excelente repetitividad (grado de acuerdo intra-observador). La reproducibilidad (grado de acuerdo inter-observador) entre los centros 1, 2 y 3 es excelente y muy notable entre los centros 4 y 5 a pesar de haber utilizado distintos reactivos (Fig. 1). El TTPa identifica con más precisión las concentraciones entre 14.06 y 112.5 µg/mL. Este intervalo incluye la concentración terapéutica (50 µg/mL) que se alcanza en la fase de mantenimiento según los ensayos clínicos (1).

Conclusiones:

1. Se ha demostrado una elevada reproducibilidad inter-centros y con distintos reactivos del TTPa modificado para cuantificar por extrapolación la concentración de emicizumab *in vitro*.
2. Se determinan con más precisión las concentraciones de emicizumab que se encuentran dentro del intervalo terapéutico.

- Se precisan más estudios adicionales para valorar si el este comportamiento se reproduce de forma similar en muestras de pacientes.
- El TTPa modificado es un test sencillo, reproducible, económico y accesible para la mayoría de los centros que tratan pacientes con hemofilia que podría ser útil para la monitorización biológica de pacientes tratados con emicizumab.

Financiación: reactivos facilitados por Roche Diagnostics.

Bibliografía:

- Schmitt C, et al. Thromb Haemost 2021;121:351-60.

Tabla I. Comparación de los resultados de TTPa en cada centro

Conc. Final Emicizumab (µg/ml)	TTPa (s) promedio C1	TTPa (s) promedio C2	TTPa (s) promedio C3	TTPa (s) promedio C4	TTPa (s) promedio C5
450	19,1	18,7	18,65	24,7	24,1
225	19,65	19,1	18,1	23,6	24,95
112,5	20,6	20,55	19,25	24	26,7
56,25	22,55	22,5	20,95	26,6	29,2
28,13	24,2	24,45	22,95	28,5	32,65
14,06	27,45	28	24,7	32,8	36,8
7,03	30,45	31,85	28,2	36,7	41,8
3,52	34,6	36,6	31,85	40,9	47,45
0	99,85	107,5	67,5	134,8	145,45

Conc: concentración; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; s: segundos.

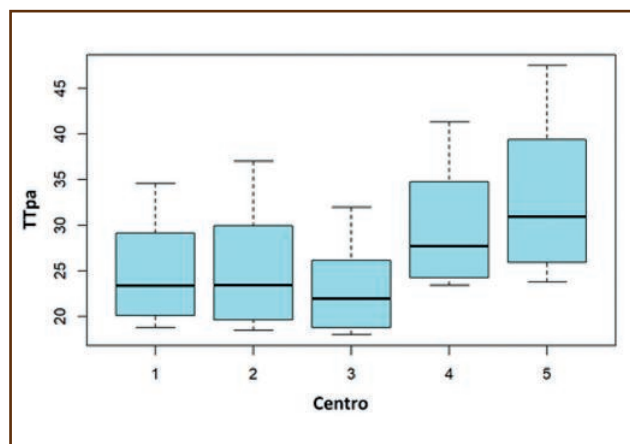


Figura 1. Comparación gráfica de los resultados de TTPa en cada centro.

P0-293 Equimosis como signo inicial de enfermedad de Cushing

Asensi Cantó P¹, Mompel Porras O², Mora Pujades J³, Solís Ruiz J¹, Lloret Madrid P¹, Cid Haro A¹, Bonanad Boix S¹, Haya Guaita S¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Hospital General Valencia. Valencia ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Los vasos sanguíneos, las plaquetas y la coagulación son los tres pilares de la hemostasia. Al no encuadrarse dentro de la patología propiamente hematológica, las diátesis hemorrágicas secundarias a vasculopatías pueden suponer un desafío diagnóstico en la Unidad de Hemostasia. Presentamos el caso de una mujer con equimosis de fácil aparición, como primera manifestación clínica de un exceso de cortisol secundario a un microadenoma hipofisario.

Descripción del caso: Mujer de 42 años remitida a la Unidad de Hemostasia de referencia por equimosis espontáneas de 18 meses de evolución. No presentaba clínica hemorrágica en otros puntos. Como antecedentes quirúrgicos, se había sometido a una intervención en el un dedo a los 32 años sin complicaciones hemorrágicas y a una tiroidectomía a los 34 años que se complicó con un hematoma posquirúrgico importante. Los padres de la paciente y sus 4 hermanos no habían presentado clínica hemorrágica. Al explorar a la paciente, destacaba equimosis de predominio en extremidades y alguna en abdomen (Fig. 1). En el hemograma no se detectó anemia ni trombocitopenia. En la bioquímica no había insuficiencia renal, insuficiencia hepática ni ferropenia. La TSH estaba en el límite bajo de la normalidad y el proteinograma y el despistaje de autoinmunidad no mostraron alteraciones. La hemostasia básica era normal, tiempo de protrombina de 12,5 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activado de 25,5 y el de trombina de 14,2. Se descartaron déficits de factor VIII (136 UI/ dL coagulativo y 109 UI/dL cromogénico), de factor XIII



Figura 1. Equimosis cutánea. Puede intuirse cierto grado de atrofia cutánea.

(62 UI/dL) y de factor Von Willebrand (127 UI/dL antigénico y 126 UI/dL con el cofactor de la ristocetina). El PFA-100 fue normal tanto con ADP (84 segundos) como con epinefrina (138 segundos). Ni la agregometría óptica ni la lumiagregometría mostraron alteraciones sugestivas de trombocitopatía. Ante la ausencia de hallazgos, se reevaluó de nuevo a la paciente y se descubrió una atrofia cutánea. Esta observación motivó la solicitud de cortisol en orina de 24 horas, que resultó elevado (1.700 µg/24 h). Las pruebas de imagen revelaron un microadenoma hipofisario que se reseccó sin complicaciones hemorrágicas. En el control clínico 6 meses después de la intervención las equimosis habían cesado.

Discusión:

1. Los corticoides ejercen efectos sobre la práctica totalidad de las células del organismo. De ahí que los síntomas derivados del exceso de corticoides, agrupados como síndrome de Cushing, puedan ser tan variados: hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, miopatía, obesidad facio-troncular, estrías rojo-vinosas, atrofia cutánea, equimosis, linfopenia, eosinopenia, síndrome depresivo, estados confusionales... Las presentaciones clínicas paucisintomáticas conllevan una elevada dificultad diagnóstica y requieren un alto grado de sospecha.
2. La causa más frecuente del Síndrome de Cushing endógeno es la Enfermedad de Cushing (microadenoma hipofisario productor de ACTH). La resolución de la clínica hemorrágica pasa necesariamente por el control de la enfermedad de base mediante la resección transesfenoidal del tumor.
3. El síndrome de Cushing por tanto forma parte de las diátesis hemorrágicas de origen vascular. Entre estas, además, encontramos otras etiologías que pueden clasificarse como congénitas (telangiectasia hemorrágica hereditaria o Síndrome de Rendu-Osler-Weber, hemangioma gigante o Síndrome de Kassabach-Merrit, Síndrome de Ehler-Danlos, Síndrome de Marfan y pseudoxantoma elástico) o adquiridas (carenciales, infecciosas, medicamentosas, inmunológicas o traumáticas).
4. Tener presentes estos diagnósticos menos rutinarios puede ser útil ante sintomatología hemorrágica que no se logra explicar con pruebas de coagulación o de función plaquetar.

PO-294 El difícil balance trombohemorrágico

Merchán Muñoz B¹, Herrero Martín S¹, Calero Rodríguez G², Nuevo López I¹, Mora Argumán M¹

Departamentos de ¹Hematología y ²Bioquímica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: La enfermedad de von Willebrand (EvW) tipo 2B es un trastorno hemorrágico hereditario causado por defectos cualitativos en el factor von Willebrand (FvW) que implica un aumento en la afinidad del FvW frente al receptor de la glicoproteína plaquetaria Ib- α . Los pacientes con este subtipo de EvW

se caracterizan por presentar un fenotipo hemorrágico más severo en comparación con otros tipos de EvW y se ha demostrado que el riesgo de hemorragia se correlaciona con el grado de trombocitopenia.

Objetivos: Describir la complejidad del manejo de la EvW en ancianos teniendo en cuenta el riesgo tromboembólico asociado a las comorbilidades características de la edad avanzada (hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, fibrilación auricular...).

Métodos: Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de EvW. Para su evaluación se analizaron los parámetros FvW:Ag, FvW:RCo, FVIII:C, FvW:CB y el estudio de agregometría mediante Atellica COAG 360[®]. Se estudió el patrón multimérico de alta resolución (Fig. 1). La caracterización genotípica y fenotípica se realizó a través del proyecto Perfil Clínico y Molecular de la Enfermedad de von Willebrand (VWD) en España-Portugal (PCM-EVW-ES-PT).

Resultados: Se trata de un varón de 74 años diagnosticado de EvW tipo 2B variante en el exón 28 (Proyecto PCM-EVW-ES-PT) con las siguientes determinaciones analíticas, FVIII:C 74 %, FvW:Ag 58 %, FvW:RCo 28 y trombopenia severa (41.0 x1000/ μ l plaquetas). Presentaba múltiples factores de alto riesgo hemorrágico y trombótico detallados en la tabla I. En el estudio de agregometría (Fig. 2) se evidenció el aumento en la respuesta frente a dosis bajas de ristocetina, desencadenando rápidamente la agregación plaquetaria. El balance riesgo/beneficio fue evaluado en conjunto mediante un equipo multidisciplinar para optimizar el tratamiento, planificando el cierre percutáneo de la orejuela izquierda como tratamiento de su fibrilación auricular para evitar la anticoagulación y se inició tratamiento antiagregante plaquetario. Durante el último año el paciente presentó hemorragias digestivas de mayor gravedad y más frecuentes, ingresando en varias ocasiones con anemia aguda precisando la transfusión de concentrados de hematíes y tratamiento sustitutivo con FvW/FVIII (Wilate[®], proporción 1:1 de FvW y FVIII). Una vez resuelto el episodio agudo, ante estos antecedentes y, tras discutir los riesgos y beneficios con el paciente, se inició la profilaxis con Wilate[®] 1500 UI dos veces por semana para mantener



Figura 1. Análisis multimérico de alta resolución.

Tabla I. Antecedentes personales del paciente de alto riesgo hemorrágico y trombotico	
Factores de riesgo hemorrágico	Factores de riesgo trombotico
EvW 2B: - Factor VIII:C 74 % - FvW:Ag 58 % (60-120) - FvW:RCo 28 - Plaquetas: 41,0 x1000/ μ l	Edad (74 años)
Gastrectomía subtotal con anastomosis tipo Billroth I	Diabetes <i>mellitus</i>
Dialafoy duodenal	Trombosis en iliaca izquierda y derecha y mesentérica superior
Gastropatía por reflujo biliar	Estenosis crítica arteria renal izquierda
Hemorroides internas grado III/IV	Ateromatosis calcificada difusa
FA HAS-BLED <i>score</i> alto (3)	FA CHA ₂ DS ₂ -VASc 4/5 (7,2 %riesgo ictus/anual)
	IgM anticardiolipina anticuerpos 38,1 CU

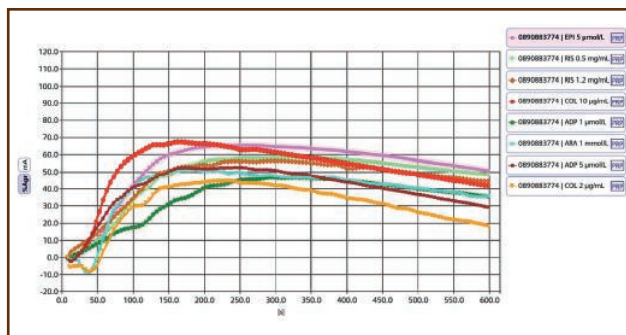


Figura 2. Estudio de agregometría.

las concentraciones de FVIII:C por debajo de 150 U/dL y así reducir el riesgo tromboembólico. Se monitorizó periódicamente la hemoglobina y los valores de FVIII:C, FvW:RCo y FvW:Ag, para ajustar el tratamiento y evitar el excesivo riesgo trombo-hemorrágico, lográndose una reducción significativa en la frecuencia y gravedad de los episodios hemorrágicos con niveles de hemoglobina normalizados y estables. No se observaron eventos tromboembólicos u otros efectos secundarios. Para reducir el riesgo tromboembólico ha sido valorado cambiar a concentrado de FvW de alta pureza como Wilfactin® (la cantidad de factor VIII humano en Wilfactin® es ≤ 10 UI/100 UI FvW:Co).

Conclusiones:

- Este caso representa el desafío que supone el manejo de la EvW asociada a múltiples factores de riesgo tromboticos. La profilaxis con FvW/FVIII demostró una reducción en la dependencia transfusional y una mejora significativa en la calidad de vida.

- El trabajo multidisciplinar y la colaboración con los grupos de trabajo son clave para diagnosticar y tratar lo mejor posible a nuestros pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

PO-295 Inhibidor adquirido del factor V. Reporte de un caso

Dávalos Cedillo CA, Torres Varona J, Serrano Gómez L, Robles Marinas V, Fernández Canal C, Chamorro Chamorro P, Fernández Álvarez R, Chávez Collazos P

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

Resumen: La presencia de inhibidores adquiridos de factor V (FV), es un desorden muy raro y potencialmente mortal, con una incidencia estimada de 0,09-0,29 casos por millón de personas año. Entre sus etiologías, se encuentran enfermedades autoinmunes, cáncer, antibióticos y exposición a proteína bovina. El control hemostático en casos de hemorragia es complejo, ya que los agentes hemostáticos de uso común no son útiles por su bajo contenido de FV.

Objetivos: Presentación clínica y manejo terapéutico de un caso severo de deficiencia adquirida de FV.

Método: Los datos se obtuvieron de forma prospectiva tras el diagnóstico y consentimiento del paciente.

Resultados: Varón de 77 años con antecedentes de cirrosis, HTA, diabetes *mellitus* tipo 2 y Obesidad tipo II. Acudió al servicio de urgencias con cuadro de hematuria franca. Los resultados de la analítica mostraron alargamiento del tiempo de protrombina (TP 68 seg) y tromboplastina parcial activada (TTPa 214 seg), con valores de fibrinógeno normales y anticoagulante lúpico (AL) negativo. La prueba de mezclas no corrigió, y en la dosificación de factores se detecta un FV del 0 % con un título de inhibidor de 2.4 BU/mL (Tabla I, ver página siguiente). Se inició rFVIIa a dosis de 70 μ g/kg/3 h y metilprednisolona a dosis de 1,5 mg/ kg/día. Tras 6 días de tratamiento y persistencia del sangrado, se administró 1 pool de plaquetas cada 12 h (5 pools en total). La hematuria desapareció a las 48 horas de iniciada la transfusión de plaquetas, con estabilización de los valores de Hb. Se procedió a una disminución gradual de rFVIIa hasta la suspensión 2 días después. Al alta, el INR se mantuvo elevado, con un TTPa y fibrinógeno normales, después de 18 días de tratamiento con corticosteroides, el inhibidor desapareció y se inició la reducción gradual de los esteroides.

Conclusiones:

- El déficit adquirido de FV es una entidad rara, hasta en un 20 % puede presentarse con clínica hemorrágica, e incluso comprometer la vida.
- Se deberá sospechar ante TP y TTPa alargados con TT normal, con prueba de mezclas que no corrige y AL negativo. El diagnóstico definitivo será mediante la dosificación del FV y del inhibidor.

Parámetro	Admisión	Día +1	Día +2	Día +4	Día +9	Día +12	Día +18	Día +25
Hb (g/dL)	16,1	13,4	11,5	10,9	10,8	11,6	13,8	14,8
Plaquetas (x10 ³ /mL)	168	154	159	206	178	111	81,7	81
TTPa (s)	214	195	111	86	49	42	31	27
TP (s)	68	58	39	38	25	27	21	18
Fibrinógeno (mg/dL)	432	459	401	312	405	443	297	208
FV (%)	-	0	2	3	10	11	24	53
Título del inhibidor (BU/mL)	-	-	2,4	3,6	0,5	0,9	0,0	-

- La presentación hemorrágica más común es de mucosas (tracto gastrointestinal, genitourinario y vías respiratorias superiores), siendo la hematuria una de las manifestaciones clínicas más frecuentes.
- El objetivo del tratamiento se basa en el control del sangrado y erradicación del inhibidor, que en el presente caso se logró con la transfusión de plaquetas, por su contenido en FV, combinada con el soporte hemostático con rFVIIa y corticoesteroides.

Bibliografía recomendada:

- Giuffrida G, et al. A rare case of acquired factor V inhibitor, during treatment with dabigatran for chronic atrial fibrillation, successfully treated with bypassing agents. Clin Case Rep 2021;9:623-8. DOI: 10.1002/ccr3.3586
- Goulenok T, et al. Acquired factor V inhibitor: a nation-wide study of 38 patients. Br J Haematol 2021;192(5):892-9. DOI: 10.1111/bjh.17308

PO-296 Inhibidor adquirido contra factor V asociado a leucemia linfática crónica (LLC). A propósito de un caso

Iglesias López JC, Hernández De Castro IA, Porro Camarero A, Bernardo Gutiérrez Á, Martínez Carballeira D, Corte Buelga JR, Caro Gómez A, Vázquez Aller SM, Soto Ortega I

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: Los inhibidores adquiridos contra el Factor V (FV) son muy infrecuentes, siendo su incidencia: 0,09-0,29 casos/10⁶ habitantes/año, sin embargo esta puede estar infraestimada. Un porcentaje no desdeñable de casos se han relacionado con enfermedades autoinmunes, embarazo, enfermedades malignas, infecciones, así como antibióticos y causas idiopáticas. Los inhibidores frente FV pueden debutar como hemorragias, trombosis o descubrirse incidentalmente en el estudio básico de coagulación.

Los anticuerpos contra el FV suelen ser de tipo IgG, sin embargo los de tipo IgM también pueden aparecer. El manejo consiste en controlar la hemostasia y erradicar el inhibidor.

Objetivos: Describir el hallazgo y manejo de un inhibidor contra FV de coagulación en paciente diagnosticado de LLC.

Descripción del caso: Hombre de 83 años pluripatológico, diagnosticado de forma casual en 2019 de LLC que no cumplía criterios de tratamiento. La LLC progresó a lo largo del 2020 clasificándose como estadio C de Binet, RAI 4 con delección del 13q (LLC IPI 4 grupo de alto riesgo). Durante un ingreso hospitalario por exacerbación de enfermedad renal crónica, el paciente desarrolla una fibrilación auricular para lo que se inició tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Un mes después del ingreso sufre una epistaxis severa con un pobre control de la hemostasia local, además de objetivarse un alargamiento del TTPAr (3.96). La dosificación factorial fue normal a excepción del FV: 0,10 % con un inhibidor para el FV de 19,45 UB. Se inició corticoterapia a dosis de 1 mg/ kg con ciclofosfamida obteniendo la evolución y resultados resumidos en la [figura 1](#), finalizando con desaparición del inhibidor y obtención de niveles hemostáticos normales de FV ([Figs. 2 y 3](#)).

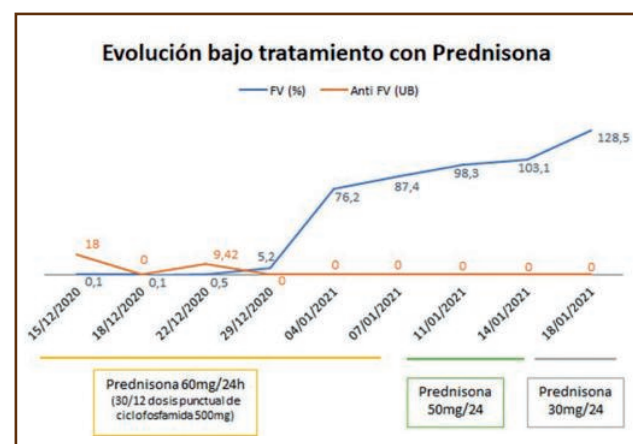


Figura 1.



Figura 2. Herida con sangrado babeante continuo tras retirar apósito.



Figura 3. Herida cicatrizada tras recuperación de niveles hemostáticos.

PO-297 Estudio descriptivo de administración de FVII activado recombinante: indicaciones y resultados

Martínez Vázquez C, Gutiérrez Jomarrón I, Flores Ballester E, Aspa Cilleruelo J, Castilla García L, Arguello Marina M, Sánchez Prieto I, Valenciano Martínez S, López Hontanar G, Rodríguez Barquero PA, López Rubio M, Magro Mazo E, Calleja Charavía M, Martín Guerrero Y, Conde Royo D, García Ramírez P, García Suárez J

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

Introducción: El factor VII activado recombinante (rFVIIa, NovoSeven®) se desarrolló para el tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidor. Actualmente está autorizado, además, para la profilaxis y tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con: hemofilia congénita y adquirida, deficiencia congénita de factor VII y tromboastenia de Glanzmann con rechazo a transfusión de plaquetas. Su mecanismo de acción sugiere una potenciación de la hemostasia limitada al sitio de lesión sin activación del factor tisular. Esta propiedad junto con estudios recientes en pacientes con hemorragias graves, plantean el uso extendido de rFVIIa como agente hemostático.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de pacientes que recibieron rFVIIa del año 2000 al 2020. Se recogieron 35 episodios (31 pacientes). Se analizaron los datos demográficos, posología, indicaciones, servicio prescriptor, episodios de sangrados tras la administración y estudios de coagulación. Se analizaron dos grupos: pacientes con déficit de FVII (42,9 %) y sin déficit de FVII (57,1 %). No existe conflicto de interés de los autores.

Resultados: Se analizó una población de 31 pacientes con una mediana de edad de 35 años (18-83) siendo el 68 % hombres y el 32 % mujeres (Tabla I). Se registraron 35 episodios (Tabla II). Se pautó rFVIIa según ficha técnica en pacientes con déficit congénito de rFVIIa (42,9 % de los episodios). En el resto de los episodios (57,1 %) se pautó rFVIIa fuera de ficha técnica por un evento hemorrágico. En el subgrupo con déficit de FVII la indicación fue en todos los casos profiláctica frente a una intervención programada, siendo las más frecuentes las traumatológicas (33 %) y en segundo lugar las realizadas por odontología y cirugía maxilofacial (26,6 %). El riesgo de sangrado de los procedimientos fue alto-moderado en un 46,6 % y bajo en un 53,4 %. Los servicios que pautaron con mayor frecuencia rFVIIa fueron traumatología (33,3 %) y maxilofacial (26,6 %). En ninguno de los casos la dosis se ajustó al peso, el 60 % recibió dosis de 2 mg y el 40 % de 1 mg. Se administró ácido tranexámico (Amchafibrin®) en 53,3 % de los casos. En la cohorte sin déficit de FVII la indicación fue terapéutica frente a un sangrado, siendo en la mitad de los casos hemorragias con compromiso vital (Tabla II). Recibieron dosis más altas que el primer subgrupo, siendo de 5 mg en el 65 % y de 2 mg en el 35 %, sin ajuste de posología al peso. El servicio prescriptor fue en más de la mitad de los casos (65 %) la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la mayoría de los casos (76,9 %) fallecieron durante el episodio. Los estudios de coagulación realizados se muestran en tabla III. Tras la administración

Conclusiones:

1. En la bibliografía revisada se mostró que el 16 % de pacientes con inhibidores anti-FV tenían una enfermedad maligna, incluyendo enfermedades hematológicas como mieloma múltiple, neoplasias mieloproliferativas o linfoma del manto. Sin embargo, no se ha encontrado información de su asociación con LLC, que presenta complicaciones autoinmunes en el 25 % de los casos.
2. Nosotros exponemos un caso de anti-FV asociado a LLC, que tras diagnóstico y tratamiento, sigue una evolución favorable.

Tabla I. Demografía			
Pacientes n = 31			
	Déficit de FVII n = 11	No déficit de FVII n = 20	Total n = 31
Sexo	Mujeres n = 5 (45,5 %)	Mujeres n = 5 (25 %)	Mujeres n = 10 (32 %)
	Hombres n = 6 (54,5 %)	Hombres n = 15 (75 %)	Hombres n = 21 (68 %)
Edad (mediana) años	44 (18-81)	35 (18-83)	35 (18-83)

Tabla II. Resultados			
Episodios n = 35			
	Déficit de FVII n = 15 (42,9 %)	No déficit de FVII n = 20 (57,1 %)	Total n = 35
Dosis (mg)	1 mg n = 6 (40 %)	1 mg n = 0 (0 %)	1 mg n = 6 (17,1 %)
	2 mg n = 9 (60 %)	2 mg n = 7 (35 %)	2 mg n = 16 (45,7 %)
	5 mg n = 0 (0 %)	5 mg n = 13 (65 %)	5 mg n = 13 (37,1 %)
Indicación	n = 15 (100 %)	n = 0 (0 %)	
	Traumatología n = 5 (33,3 %)		
	Odontología y CMF ² n = 4 (26,6 %)		
	Cirugía n = 2 (13,3 %)		
	Digestivo n = 2 (13,3 %)		
	Ginecología n = 2 (13,3 %)		
Tratamiento	n = 0 (0 %)	n = 20 (100 %)	
Servicio prescriptor	Traumatología n = 5 (33,3 %)	UCI n = 13 (65 %)	Maxilofacial n = 4 (11,4 %)
	Maxilofacial n = 4 (26,6 %)	Traumatología n = 3 (15 %)	Digestivo n = 2 (5,7 %)
	Ginecología n = 2 (13,3 %)	Hematología n = 2 (10 %)	UCI n = 13 (37,1 %)
	Cirugía n = 2 (13,3 %)	Ginecología n = 2 (10 %)	Traumatología n = 8 (22,8 %)
	Digestivo n = 2 (13,3 %)		Ginecología n = 4 (11,4 %)
			Cirugía n = 2 (5,7 %)
		Hematología n = 2 (5,7 %)	

*Profilaxis para intervención programada.

Tabla III. Estudios de coagulación y episodios de sangrado				
	Déficit de FVII n = 15 (42,9 %)	No déficit de FVII n = 20 (57,1 %)	Total n = 35	
Coagulación basal si déficit (mediana)	APTT*: 27,7 (24,1-41)			
	INR: 1,48 (1,33-4,07)			
	FVII	Leve [†]	n = 7 (46,7 %)	
		Moderado	n = 5 (33,3 %)	
		Grave	n = 3 (20 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla III (Cont.). Estudios de coagulación y episodios de sangrado						
	Déficit de FVII n = 15 (42,9 %)	No déficit de FVII n = 20 (57,1 %)	Total n = 35			
Coagulación tras la administración (mediana)	APTT: 27,3 (24,1-32,3) INR: 1,38 (1,29- 4,07)	APTT: 24 (24-75,3) INR: 1 (0,91-3,50)	APTT: (24-75,3) INR: 1 (0,91-4,07)			
Sangrado [†]	n = 2 (13,33 %)	n = 16 (80 %)	n = 18 (51,4 %)			
				G1: n = 0 (0 %)	G1: n = 1 (6,2 %)	G1: n = 1 (5,5 %)
				G2: n = 2 (100 %)	G2: n = 1 (6,2 %)	G2: n = 3 (16,7 %)
				G3: n = 0 (0 %)	G3: n = 3 (18,8 %)	G3: n = 3 (16,7 %)
	G4: n = 0 (0 %)	G4: n = 11 (68,8 %)	G4: n = 11 (61,1 %)			
Tranexámico	n = 8 (53,3 %)	n = 0 (20,0 %)	n = 8 (22,8 %)			

*APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; INR: índice internacional normalizado. [†]Déficit leve de FVII (actividad > 20 %), déficit moderado de FVII (actividad 10-20 %), déficit grave (< 10 %). *Escala sangrado de la OMS: G1 (Grado 1): leve (petequias, equimosis < 2,5 cm, sangre oculta en heces u orina, leves pérdidas vaginales, G2 (Grado 2): hemorragia evidente que no requiere transfusión, G3 (Grado 3): hemorragia que requiere transfusión y G4 (Grado 4): hemorragia con amenaza vital.

de rFVIIa, solo se objetivó sangrado en dos casos en el primer subgrupo ambos con déficit moderado de FVII, siendo del 80 % en la otra cohorte (68, 8 % hemorragia grado 4).

Conclusiones:

1. La prescripción terapéutica de rFVIIa en pacientes sin deficiencia congénita de FVII se realiza en nuestro centro en situaciones de extrema gravedad clínica a dosis altas con desenlace infausto.
2. La administración profiláctica logra buen control del sangrado en pacientes con déficit congénito de FVII.

Según los criterios ISTH la efectividad global del tratamiento con CCP fue del 72.2 %, disminuyendo al 50 % en los que presentaron hemorragia intracraneal (HIC). Cinco pacientes no respondieron al tratamiento con CCP: tres presentaban HIC (todos ellos tratados apixabán, sin significación estadística (p = 0-16) y dos pacientes presentaron hemorragia gastrointestinal (GI) (un paciente tratado con edoxabán y otro con rivaroxabán). Los pacientes con HIC que no respondieron fallecieron. No se describen eventos trombóticos secundarios en los 3 meses posteriores al evento. En el análisis univariado no se objetiva ningún factor (edad, sexo, tipo de sangrado, tipo ACOD) asociado a la falta de respuesta al tratamiento (Fig. 1).

PO-298 Efectividad del concentrado de complejo protrombínico en la reversión urgente de los anticoagulantes orales directos anti-Xa

Mora Pujades J, Carrasco Expósito M, Mojal García S, Vilalta Setó N, Millón Caño J, Corrochano Fatule M, Souto Andrés JC, Mateo Arranz J

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: El uso de anticoagulantes orales directos anti-Xa (ACOD anti-Xa) se encuentra en constante incremento en los últimos años. El principal efecto adverso grave de este grupo de fármacos es la hemorragia. Actualmente el concentrado de complejo protrombínico (CCP) es el tratamiento más utilizado para la reversión del efecto de los ACOD anti-Xa en caso de hemorragia grave.

Métodos: Estudio retrospectivo en un único centro que analiza en los últimos 3 años (2018-2020) el efecto del uso de CCP en pacientes con hemorragia grave en tratamiento con ACOD anti-Xa por FA con dosis ajustada según ficha técnica. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica. Se valoró respuesta según criterio ISTH.

Resultados: Se analizan 18 pacientes anticoagulados con ACOD que presentaron hemorragia grave y recibieron CCP (Tabla I).

Tabla I. Descriptivo y resultados

Edad (años)	80 (66-90)
Sexo (hombre)	56 %
<i>Tratamiento anticoagulante</i>	
- Rivaroxabán	7 (39)
- Edoxabán	3 (16)
- Apixabán	8 (44)
<i>Indicación de reversión</i>	
- Sangrado intracraneal	6 (33)
- Sangrado gastrointestinal	7 (39)
- Cirugía urgente	2 (11)
- Traumatismo severo	2 (11)
- Epistaxis incoercible	1 (5)
Criterios de sangrado masivo (> 4 CH)	1 (5,6)
Dosis CCP UI/kg	16,67 (10-30)
<i>Respuesta según ISTH</i>	
- Efectivo	13 (72)
- No efectivo	5 (27)
<i>Complicaciones</i>	
Fallecimiento	3 (17)

FA: fibrilación auricular; CH: concentrados de hemáties.

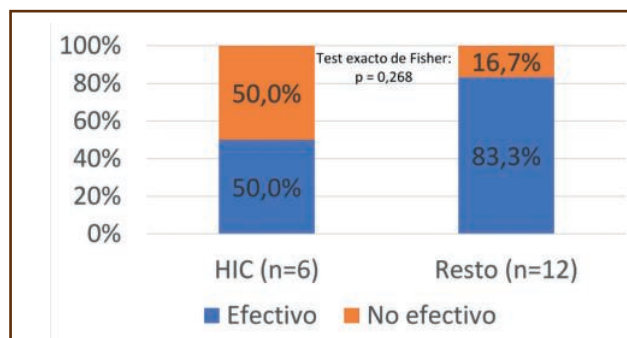


Figura 1. Respuesta según criterios ISTH por tipo de sangrado.

Conclusiones:

1. El uso de CCP en pacientes en tratamiento con ACOD anti-Xa con hemorragia grave se presenta como una opción de tratamiento efectiva en la mayoría de casos, siendo menor su efectividad en HIC en nuestra serie.
2. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ACOD utilizado, tipo de sangrado y respuesta al tratamiento.

PO-299 Rentabilidad del análisis semiautomático de multímeros en la enfermedad de Von Willebrand

Alcalde Mellado P¹, Sánchez Llorca P¹, Dorado A¹, Pedrote Amador B¹, Jiménez Bárcenas R², Núñez Vázquez RJ¹, Pérez Simón JA¹, Rodríguez Martorell FJ¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital Serranía de Ronda. Ronda, Málaga

Introducción: El diagnóstico de enfermedad de Willebrand (EW) es complejo y se basa en la interpretación de un conjunto de técnicas de laboratorio. El factor von Willebrand (FvW) es una proteína que polimeriza, por lo que en el análisis de los multímeros es una técnica útil en la clasificación de los diferentes subtipos de la enfermedad. Analizamos los resultados obtenidos en nuestro centro durante el periodo de 2019-2021 en aquellos pacientes en los que se realizó dicha técnica ante la sospecha de enfermedad de von Willebrand (EvW) cualitativa (tipo 2) o cuantitativa de moderada a severa (tipo 1 con vW:Ag < 20 % o tipo 3) o bien por alteración en la RIPA (agregación plaquetaria con ristocetina) en el escenario del estudio de una diátesis hemorrágica.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los casos en los que se realizó el estudio de los multímeros del factor von Willebrand en nuestro centro en el periodo de enero-2019 a abril-2021, mediante un método semiautomático (Hydragel 5 von Willebrand Multimers®, de Sebia).

Resultados: Se incluyeron un total de 42 pacientes, de las cuales un 85,7 % eran mujeres de edad comprendida entre 4 y 77 años (media 39.55 años) con clínica de diátesis hemorrágica anormal, (71.4 %) o bien sospecha por afectación familiar (28.6 %). Entre ellos el 14.3 % presentaba clínica de púrpura cutánea, 35.7 % sangrado mucoso, 21.4 % en otras localizaciones y, hasta en el 28.6 %, ausencia de sangrado (Tabla I). Todos los estudios se pudieron realizar en una sola jornada de trabajo, sin pérdida de muestras. Respecto a los resultados obtuvimos que el 16.7 % de los pacientes fue diagnosticado de EvW tipo 1, un 7.1 % de EvW tipo 2A, un 11.9 % de EvW 2B y un 4.8 % de síndrome de von Willebrand adquirido (Tabla II). En el 2.4 % de los casos la técnica de multímeros no fue diagnóstica, y se requirió otra técnica para llegar al diagnóstico de EvW-2M al presentar un patrón multimérico normal (Tabla III).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Púrpura cutánea	6	14,3	14,3
	Sangrado mucoso	15	35,7	50,0
	Otras localizaciones	9	21,4	71,4
	Ausencia	12	28,6	100,0
	Total	42	100,0	100,0

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	19	45,2	45,2
	EVW1	7	16,7	61,9
	EVW2A	3	7,1	69,0

Continúa en la página siguiente

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válido	sdvW adquirido	2	4,8	4,8	73,8
	EvW 2B	5	11,9	11,9	85,7
	Otras enfermedades hematológicas	5	11,9	11,9	97,6
	EvW 2M	1	2,4	2,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	1	2,4	2,4
	Si	41	97,6	97,6
	Total	42	100,0	100,0

Conclusiones:

1. El análisis semiautomático de los multímeros del factor Willebrand es una técnica rentable que permitió llegar al diagnóstico en el 97,6 % de los casos estudiados.
2. Solo en el 2,4 % se requirió de otras técnicas adicionales para identificar el subtipo de EvW (casos con subtipo 2M).

PO-300 Importancia del tratamiento individualizado en el paciente con hemofilia adquirida. Experiencia en nuestro centro

De la Torre Corona L, Manzanares Pérez M, Arbelo Granado E, Martínez Chinchilla C, Rodríguez Fernández A

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) tiene una incidencia infraestimada de 1,5/millón hab/año y mortalidad del 20 %. Identificarla precozmente e instaurar un manejo adecuado supone un reto y puede mejorar su pronóstico.

Método: Serie de 3 casos de HAA en nuestro centro en los últimos 10 años.

Resultados:

Caso 1: Varón de 61 años sin antecedente personal (AP) con pancreatitis hemorrágica reintervenida por sangrado. aPTT 72", PT 15,7", FVIII 12,4 % y test de Kasper positivo, diagnosticándose de HA. Recibe prednisona (PDN) 1 mg/ kg/24h vo 3 semanas. Tras 30 días, FVIII 130 %, aPTT 33" y Kasper negativo. Recaída analítica al mes, con aPTT 51" y FVIII 40 %. Reanudamos PDN 1 mg/ kg/24h asociada a ciclofosfamida (CFM) 1 mg/ kg/24 h.

Tras 6 semanas, aPTT 26" y FVIII 210 %. Se suspende CFM y comienza descenso de PDN. Actualmente mantiene respuesta.

Caso 2: Varón de 69 años, AP de cardiopatía isquémica doblemente antiagregada (DA) y Leucemia Mieloide Crónica en crisis blástica. Ingresa por hemorragia digestiva (HD) y epistaxis. aPTT 65,6", PT 14,4", FVIII 1,2 % y título inhibitor antiFVI-II (TI) 4UB, con diagnóstico de HA. Inicia PDN 1 mg/ kg/24 h vo, se suspende DA y se asocia FVIIr 90 µg/ kg. El bajo *performance status* (PE) no permitió tratar la enfermedad basal y tras 10 días, persistía hemorragia con repercusión hemodinámica, TI 12UB y FVIII 3,5 %, sin poder reintroducir DA. Inicia CFM 1,5 mg/ kg/24 h y se aumenta PDN a 1,5 mg/ kg/24 h, con resolución de sangrado, normalización de aPTT, FVIII 62,2 % y TI 0,7UB (Fig. 1). Se suspende CFM a las 3 semanas y se reinicia DA. A los 3 meses, ingresa por HD, FVIII 3 % y TI 7,8UB. Reinicia PDN 1 mg/ kg/24 h y CFM 1 mg/ kg/24 h, y se trata el episodio agudo con CCPa 30 UI/ kg/8 h. Tras 7 días, FVIII 29 %, aPTT 35", TI 4,6UB y persistencia de HD, aumentando PDN a 1,5 mg/ kg/24 h y CFM a 1,5 mg/ kg/24 h. Evolución tórpida, con hemorragia intraabdominal y fallecimiento.

Caso 3: Varón de 71 años, AP de cardiopatía isquémica revascularizada en 2007, ulcus gástrico y angiodisplasia de colon. Tras prostatectomía radical por adenocarcinoma ingresa por hematuria y HD. Se realiza arteriografía y tras ella inicia sangrado radial. aPTT 76,9s, TP 12,7s (Fig. 2) y Factor VIII 0,2 %. Se decide Factor VIIra 90 mcg/ kg x 2 dosis e iniciar empíricamente terapia inmunosupresora (IS) con PDN 1 mg/ kg/24 h y CFM 2 mg/ kg/24 h. A las 48h se confirma diagnóstico de HA con TI 120 UB. A los 7 días de tratamiento, el TI asciende a 140UB, control sangrado radial y digestivo, pero persiste hematuria. Ante esta situación y partiendo de un FVIII < 1 % y un bajo PE al diagnóstico, se inicia tratamiento precoz con rituximab 375 mg/ m²/semanal 4 dosis, manteniendo IS. El sangrado remite tras la segunda dosis, el FVIII asciende al 50 % a los 15 días y el TI

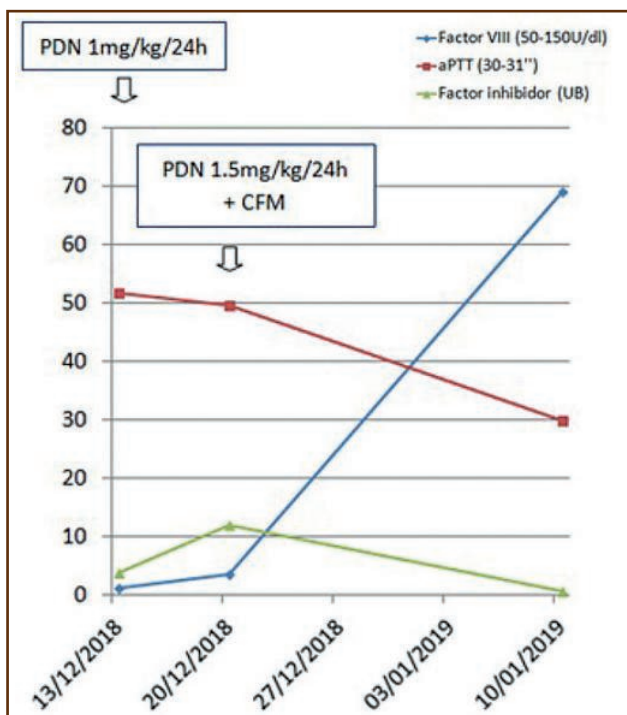


Figura 1.

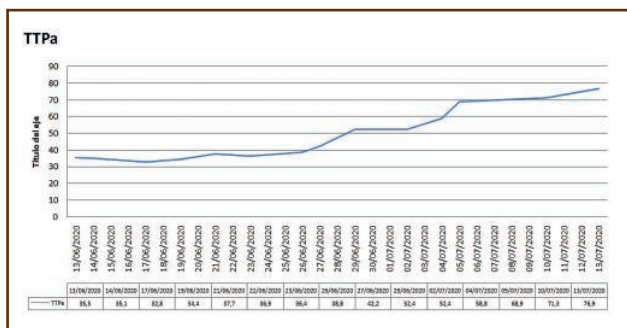


Figura 2.

se negativiza a los 41 días. El IS se mantiene 3 meses, iniciando descenso progresivo desde las 4 semanas en el caso de la PDN y a las 6, en la CFM (Fig. 3). Actualmente mantiene respuesta desde hace 6 meses y con controles mensuales de TTPa y FVIII.

Conclusiones:

1. En nuestra serie resulta fundamental el control de la enfermedad de base para la resolución de la HA.
2. Instaurar soporte oportuno y rápida terapia inmunosupresora reduce la morbimortalidad hemorrágica.
3. Rituximab precoz a dosis de 375 mg/m²/semanal x4 semanas puede ser crucial para erradicar el inhibidor en casos de FVIII < 1UI/dl y bajo PE al diagnóstico, y aumento de TI.

Conflictos de interés: los autores declaran la no existencia de conflicto de interés.

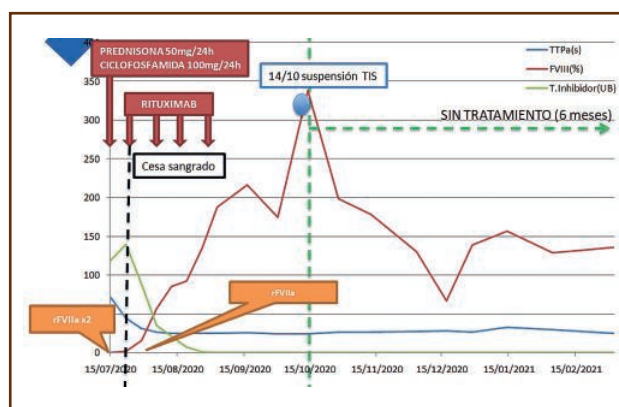


Figura 3.

PO-301 Pérdida de tolerancia al factor VIII autógeno. Serie de casos con hemofilia A adquirida

Garcés Piquer S, Risco Gálvez I, Tejada Chávez C, Pérez Bravo M, Alonso Prieto C, Benet Campos C, Valero Núñez M, Lorente Alegre P, Martí de Talavera J, García Navarro I, Mas Ochoa C, Regadera Gonzales AI, Cáceres Sansaloni A, López Martínez A, Lancharro Anchel A, García Ballesteros C, López Chuliá F
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Introducción: La hemofilia adquirida A es una patología derivada de la producción de autoanticuerpos que inhiben el factor VIII de la coagulación. Su origen puede ser tanto idiopático, como asociado a distintas neoplasias oncohematológicas, el embarazo, enfermedades autoinmunes... Presenta una incidencia de 1.5 casos/millón de habitantes/año. Su sospecha deriva de un TTPa alargado en el que se han descartado otras causas, la presencia de un inhibidor y habitualmente una clínica hemorrágica. La clínica hemorrágica más frecuente es la localizada a nivel mucocutáneo y muscular. La mortalidad aunque ha disminuido considerablemente gracias al uso de agentes bypasseantes y a la erradicación precoz del inhibidor con inmunosupresores, presenta cierto repunte a expensas de efectos derivados de su tratamiento.

Materiales y métodos: Se revisaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de hemofilia A adquirida en los últimos 10 años, de mayo 2011 hasta mayo de 2021 en nuestro centro. Se recogieron las características clínico-biológicas, tipo de sangrado, TTPa, cuantificación de factor VIII, título de inhibidor, tratamiento administrado...

Resultados y conclusión: Se diagnosticaron 6 casos con hemofilia adquirida A. Supone una incidencia de 1.8 casos/millón de habitantes/año (Tabla I). Se relacionó en mayor medida con patologías autoinmunes 33,3 %, u origen idiopático 33,3 %, aunque no se puede descartar que patologías como el asma o la diabetes mellitus tipo 1 se encuentren en relación. Tanto las neoplasias como el embarazo presentó similar distribución, 16,6 %. Todos los pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas de origen muscular. El alargamiento del TTPa evidenciado

Tabla I. Características y el curso clínico de los pacientes

Edad/sexo	Manifestaciones clínicas y características del paciente	Patología asociada HA	Hb g/dl	Debut TTPA ratio	Factor VIII 1.º determinación	Test de mezclas a las 2 horas	Título inhibidor de factor VIII	Anticoagulante lúpico	Tratamiento administrado	Factor VIII seguimiento	TTPA/ TTPa ratio posttratamiento	Posteriores modificaciones terapéuticas	Evolución
63/H	Hematoma intramuscular (HI) MSD Hematoma abdominal	SMD tipo ARSA Anemia hemolítica Autoimmune Artritis reumatoide	7,7	60,9 seg. R: 2,10	3,40 %	TA: no corrige, solo de forma inicial	18 UB/ml	Positivo	Prednisona 1 mg/ kg/ día Rituximab 375 mg/m ² semanal Factor VII 70-80 mcg/ kg dosis única	39 %	seg. R: 1,2	Ciclofosfamida 2 mg/ kg oral Posible reacción alérgica con rituximab	Hemorragia digestiva baja HI MSI Éxito 7 meses después por sepsis
78/M	Hematoma psoas izquierdo Hematoma pararrenal izquierdo	Asma con control óptimo	6,3	56,2 seg. R: 1,81	5 %	TA: corrección TTPa ratio 1,2	No transcrita historia clínica	Negativo	Prednisona 1 mg/ kg/ día	24 %	37,1 seg. R: 1,2	Prednisona descenso gradual con múltiples reintroducciones del tratamiento	Hemotórax izquierdo en 2017 y 2018 En < 2 años es <i>éxitus</i> , etiología incierta
78/H	FA anticoagulada 14 años con múltiples complicaciones hemorrágicas en el último (hematoma cuádriceps derecho)	Polimialgia reumática Prednisona crónica	7,2	50,1 seg. R: 1,62	24 %	TA: corrección T 37 °C; TTPa ratio 1,15	0,5 UB/ml	Negativo	Ácido tranexámico 500 mg/12 horas iv Vitamina K 10 mg/8 horas iv	86 %	44,5 seg. R: 144	FA condicionó inicio posterior de HBPM, con cese tras nuevo sangrado	HI y mucocutáneos Éxito 1 año después, etiología incierta
36/M	Hematoma intramuscular ambos antebrazos	Puerperio (4.º mes)	11,1	99,4 seg.	0,4 %	TA: no corrige TTPa 102,5 segundos	57,70 UB/ml	Negativo	Factor VIIa 90 mcg/ kg/3 horas Prednisona 1,5 mg/ kg/día Ácido tranexámico 500 mg/6 horas iv	1,45 %	78,2 seg.	Refractariedad inicial a corticoterapia Rituximab 375 mg/ m ² /semanal/4 veces	A los 10 meses inhibidor no detectable, factor VIII y TTPa normal
79/H	Hematoma sóleo Hemotórax iatrogénico *FA anticoagulada con HBPM terapéutico	Adenocarcinoma de sigma	6,5	107,9 seg. R: 3,49	0 %	No transcrita historia clínica	117,58 UB/ml	Negativo	Metilprednisolona 80 mg/24 horas iv Factor VIIa 90 mcg/ kg/2 horas Ciclofosfamida 50 mg cada 24 horas oral	0 %	87,2 seg. R: 3,01	Descenso factor VIIa cada 12 horas	Éxito por SARS-CoV-2
54/M	Hematoma MSI *ACV repetición y bypass femoropoplíteo, tratamiento acetilsalicílico 300 mg/24 horas y HBPM profiláctica	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	4,8	101,5 segundos R: 3,50	0 %	TA: no corrige TTPa ratio 1,9	10 UB/ml	Positivo	Ácido tranexámico 500 mg/8 horas iv	Pendiente por diagnóstico mayo 2021	Pendiente por diagnóstico mayo 2021	Prednisona 1 mg/ kg/día	Favorable aunque corto seguimiento

en todos los pacientes no presentó corrección tras el test de mezclas solo en la mitad de los pacientes. Se precisó el uso de agentes sorteadores como el factor VIIa en la mitad de los pacientes. Se empleó una dosificación estándar de 90 mcg/ kg/2-3 h seguido de descenso paulatino en los que presentaron a su vez un mayor título de inhibidor del factor VIII. El fármaco más empleado fue el corticoesteroide, en el 66,6 % de los pacientes se inició al diagnóstico. El paciente que presentaba el mayor título de factor VIII seguía tratamiento con corticoesteroides lo que posiblemente motivo un menor título de inhibidor del factor VIII, un mayor valor de factor VIII y su retraso diagnóstico. En la mitad de los casos fue necesario asociar a los corticoesteroides otro inmunosupresor.

Conclusiones:

1. La presencia de un sangrado inexplicable, la ausencia de antecedentes de coagulopatía y un TTPa alargado debe motivar la sospecha de una hemofilia adquirida.
2. Ocasionalmente el diagnóstico puede enmascarse al atribuir el sangrado a algún tratamiento anticoagulante. Por ello es importante evaluar no solo otros tiempos de coagulación sino también ampliar el estudio con otras determinaciones como la cuantificación de factores. Además ocasionalmente la presencia de anticoagulante lúpico puede enmascarar la hemofilia adquirida al también prolongar el TTPa.
3. La presencia de un bajo título de inhibidor puede suponer que tras el test de mezclas haya corrección del TTPa por ello no se puede descartar el diagnóstico de una hemofilia adquirida. A su vez, la incubación durante 24 horas es importante en caso de inhibidores de baja avididad.
4. El tratamiento precoz de la hemofilia adquirida es determinante para continuar contribuyendo en el aumento de la supervivencia de estos pacientes.

PO-302 Anticoagulante lúpico positivo y hemofilia A adquirida

Cano Alburquerque P, Aguinaco Culebras MR, Casanova Galán E, Aguilar Balta LA, Arnaldos López A, Martín Batista S, Restrepo J, Vicent Castelló A, Rovira Solé J, do Nascimento J, Vallansot RO, Cervera Calvo M, Talarn Forcadell C, Araguás Arasanz C, Sarrá Escarré J, Escoda Teigell L

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Introducción: La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno de la coagulación poco frecuente debido al desarrollo de un autoanticuerpo que inhibe al factor VIII (FVIII). Debemos pensar en esta entidad en un paciente con clínica hemorrágica y que presenta un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) alargado aislado. Sin embargo, hay otras causas más frecuentes que pueden producir un TTPA alargado, como ciertos anticoagulantes orales o un anticoagulante lúpico (AL) positivo, si bien éste último se asocia a trombosis.

Métodos: Descripción de un caso.

Resultados: Varón de 76 años con el antecedente de un AL positivo, detectado 5 años antes a raíz de una analítica con un ratio de TTPA alargado de 1.6, y que ahora acude por equimosis de 4 meses de evolución, sin historia hemorrágica previa. En la analítica destaca un ratio de TTPA de 6.6, con tiempo de protrombina normal. El TTPA no corrige tras el test de mezclas y el AL persiste siendo positivo, lo que interfiere con la dosificación de factores de la coagulación. Inicialmente se observa una disminución de los factores VIII, IX, XI y XII, por lo que se realizan múltiples diluciones de la muestra observándose una normalización de los factores IX, XI y XII, persistiendo el FVIII indetectable (Fig. 1). Con el test de Bethesda se pone de manifiesto la presencia de un inhibidor contra el FVIII, confirmando así el diagnóstico de HAA. Se inicia tratamiento inmunosupresor con prednisona y ciclofosfamida. Ésta última tiene que disminuirse de dosis a la semana de tratamiento por una úlcera esofágica y se suspende a los 49 días por trombopenia grave tras una descompensación ascítica por hepatopatía. Se obtiene la erradicación del inhibidor y un valor de FVIII superior al 40 % a los 60 días de tratamiento. La prednisona se puede suspender a los 86 días de tratamiento. Tras esto, el AL continúa siendo positivo.

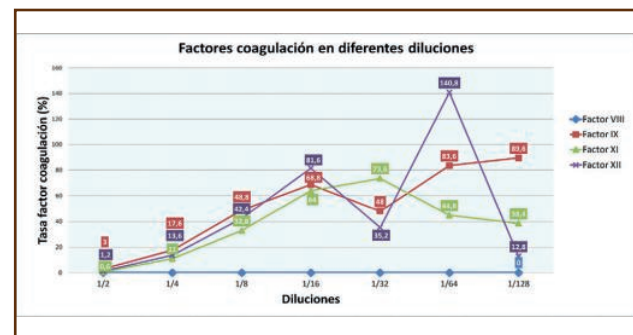


Figura 1. Factores de la coagulación en diferentes diluciones.

Conclusiones:

1. La presencia simultánea de un AL y un inhibidor del FVIII es excepcional, pudiendo asociarse a conectivopatías o síndromes mieloproliferativos y presentarse con clínica hemorrágica y/o trombótica.
2. Esto plantea un desafío diagnóstico dado que ambas situaciones provocan un alargamiento del TTPA y el AL interfiere en la dosificación de los factores de la coagulación.
3. El tratamiento inmunosupresor consiguió erradicar el inhibidor del FVIII pero no el AL, al igual que la mayoría de los casos descritos.
4. Con el tratamiento inmunosupresor se obtuvo la erradicación del inhibidor del FVIII dentro del tiempo reportado por el registro español de HAA de 2.4 meses (\pm 3.1).

Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

PO-303 Síndrome de anticoagulante lúpico hipoprotrombinemia. Presentación de un caso clínico

Feijóo Monroy S, Alonso Cabrero A, Ortiz García A, Alegre Amor A, Acedo Domínguez N

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: El síndrome anticoagulante lúpico hipoprotrombinemia (SALH) es una entidad infrecuente (1), con positividad para anticoagulante lúpico (AL), asociado a un déficit adquirido de factor II (FII), secundario a anticuerpos anti-FII circulantes. Suele debutar con clínica hemorrágica, a pesar de la positividad para AL (2-4).

Presentación del caso: Mujer de 54 años diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con afectación multiorgánica. La paciente presentaba positividad para AL, Ac. anticardiolipinas y Ac. Antiβ2, encontrándose en tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico. En agosto de 2020 tras cuadro de cefalea de 4 días de evolución en región parietooccipital izquierda, se realiza TAC craneal en el que se objetiva hematoma cerebeloso izquierdo. Se suspende antiagregación con buena evolución clínica y reabsorción progresiva del hematoma. Se deriva a nuestras consultas para estudio en octubre de 2020. La paciente no tiene historia previa de eventos hemorrágicos ni antecedentes familiares de diátesis hemorrágica. En ese momento estaba en tratamiento por su LES con prednisona 5 mg/día y ciclosporina 50 mg por la mañana y 50 mg por la noche. En analítica realizada presenta plaquetas normales, INR 1,44, actividad de protrombina 61 %, TTPA 83,1 seg, test de mezcla (TTPA) 74,9 seg, fibrinógeno 408 mg/dl y fibrinógeno Clauss 360 mg/dl. Ante estos hallazgos se realiza estudio de factores extrínsecos de la coagulación objetivándose déficit de actividad de FII (28 %) que corrige con test de mezclas, con persistencia de triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos (Tabla I) y factores de la vía intrínseca de la coagulación dentro de la normalidad (Fig. 1). Ante la sospecha de SALH se aumenta la dosis de prednisona a 1 mg/kg/día (prednisona 50 mg/día) en diciembre de 2020, tras lo que la actividad del FII se normaliza en enero de 2021. Al disminuir la dosis de prednisona (15 mg/día) presenta un nuevo descenso de actividad de FII. Se ajusta de forma simultánea el tratamiento inmunosupresor, al inicio con ciclosporina y posteriormente con micofenolato de mofetilo.

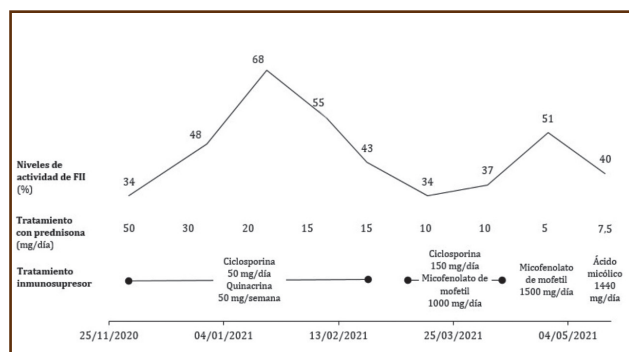


Figura 1. Niveles de actividad FII (%) y su respuesta al tratamiento.

Tabla I. Estudio de diátesis hemorrágica al diagnóstico (noviembre 2020)

Prueba	Resultados	Rango de normalidad
Plaquetas	235.000/mm ³	150.000-450.000/mm ³
INR	1,44	0,7-1,3
Actividad de protrombina	61 %	70-130 %
Tiempo de cefalina	83,1 segundos	25-38 segundos
Test de mezcla cefalina	74,9 segundos	
Fibrinógeno	408 mg/dl	150-450 mg/dl
Fibrinógeno Clauss	360 mg/dl	150-400 mg/dl
Tiempo de trombina	11,7 segundos	< 18 segundos
Anticoagulante lúpico	Positivo	
PFA-100		
Colágeno/Epinefrina	107 segundos	
Colágeno/ADP	76 segundos	
Factor VIII	78 %	50-150 %
Factor von Willebrand: coR	263 %	
Factor von Willebrand: Ag	224 %	
Ac. anticardiolipinas	Positivo	
- ACA (IgG)	48 GLP	> 20 +
- ACA (IgM)	30 MLP	> 20 +
Ac antiβ2	Positivo	
- IgG	284 UI/ml	> 20 +
- IgM	69 UI/ml	> 20 +
Factor IX	36 %	50-150 %
Factor XI	47 %	50-150 %
Factor XII	30 %	50-150 %
Factor II	28 %	50-150 %
Factor XIII	68 %	50-150 %
Factor VII	95 %	50-150 %
Factor X	68 %	50-150 %
Tiempo de protrombina	15,6 segundos	0,0-13,9 segundos

La paciente había presentado eventos adversos graves a otros inmunosupresores, destacando agranulocitosis por azatioprina y reacción infusional con Rituximab. Actualmente con prednisona 7,5 mg/día, ciclosporina y micofenolato de mofetilo con aumento de los niveles de FII hasta 40 % en la última dosificación.

Discusión:

1. El SALH es una patología más común en edad pediátrica y en mujeres, siendo el 55 % de los pacientes menores de 16 años (5,6).

2. La mayoría de los casos de esta entidad se asocian al diagnóstico de LES y el tratamiento suelen ser corticoides a dosis altas (7,8).
3. El uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida (7), azatioprina, inmunoglobulinas IV, hidroxiclороquina o Rituximab en monoterapia o combinación con la terapia con corticoides son alternativas terapéuticas válidas, con respuesta variable (8).
4. En nuestro caso se han tenido que utilizar inmunosupresores combinados por recaída al bajar la dosis de corticoides con la limitación que presenta la paciente por efectos secundarios graves con el uso de algunos inmunosupresores.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía:

1. Mulliez SM, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Lupus* 2015;24:736-45.
2. Sarker T, et al. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia* 2015;21:754-60.
3. Bajaj SP, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983;61:684-92.
4. Carvalho C, et al. Acquired antiprothrombin antibodies: an unusual cause of bleeding. *BMJ Case Rep* 2013;bcr2012007948.
5. Pilania R, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. *Rheumatol Int* 2018;38(10):1933-40.
6. Male C, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999;134:199-205.
7. Taddio A, et al. Steady improvement of prothrombin levels after cyclophosphamide therapy in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). *Clin Rheumatol* 2007;26:2167-9.
8. Ralfores MB, et al. Pre-operative management of a patient with hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Thromb Haemost* 2007;98:248-50.

PO-304 Deficiencia adquirida de factor XIII en pacientes con ECMO: serie de casos en un hospital de tercer nivel

Colmenares Gil R, Castro Quismondo N, Rodríguez Rodríguez M, Zafra Torres D, Gil Alós D, Gil Manso R, Íñiguez García R, Zamanillo Herreros I, Poza Santaella M, Martínez López J

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) es un tratamiento cada vez más empleado en unidades de cuidados intensivos, para pacientes con shock cardiogénico o insuficiencia respiratoria aguda refractaria, y se relaciona con eventos hemorrágicos y trombóticos, condicionando un descenso de la supervivencia. El empleo de ECMO se ha relacionado con deficiencia adquirida del factor XIII de la coagulación, esencial como estabi-

lizador de la fibrina y protector de la fibrina frente al sistema fibrinolítico, con una vida media prolongada (5-9 días). Su déficit no produce alteraciones en el estudio básico de coagulación, y el tratamiento consiste en aportar concentrado específico de factor XIII.

Métodos: Se recogieron los casos de pacientes con ECMO en los que se determinaron niveles de factor XIII en el centro hospitalario entre enero de 2020 y abril de 2021, ordenando los datos en una hoja de Microsoft Excel®.

Resultados: Un total de 7 pacientes fueron estudiados. El 71,4 % de los pacientes eran mujeres, y la mediana de edad fue de 35,5 años (rango 13-63). El 71,4 % de las ECMO eran veno-venosas (pacientes con insuficiencia respiratoria, 2 de ellos con neumonía por SARS-CoV-2) y el resto veno-arteriales (pacientes con shock cardiogénico). La media de duración de la ECMO fue de $11,9 \pm 7,6$ días, y todos los pacientes estuvieron anticoagulados con heparina sódica. El 28,6 % presentaron eventos trombóticos y el 85,7 % presentó hemorragias durante el procedimiento, con una mediana de 3 días después del inicio de la ECMO. Todos los pacientes tenían un factor XIII descendido con una media de 45,0 %. En el momento de la determinación de factor XIII, el 42,9 % de los pacientes tenía menos de 100.000 plaquetas/ml, un paciente tenía un fibrinógeno coagulativo inferior a 200 mg/dl. El 85,7 % de los pacientes precisó aporte de concentrado de factor XIII, 4 pacientes precisaron una dosis, una paciente precisó 2 dosis y otra paciente precisó 3 dosis, los pacientes recibieron de media 1000 UI como dosis inicial de factor XIII. El 42,7 % de pacientes fallecieron mientras estaban con ECMO, tras una media de 13 días con circulación extracorpórea, en ningún caso la muerte fue por una complicación directa hemorrágica o trombótica (Tabla I).

Conclusiones:

1. Estudios previos han demostrado el descenso de los factores de coagulación en relación con ECMO, entre ellos el factor XIII, por hemodilución al inicio de la terapia o por consumo de factores de coagulación por activación por contacto.
2. Se han realizado algunos estudios que confirman la deficiencia adquirida de factor XIII, pero con pocos pacientes, lo que no permite tener objetivos terapéuticos claros para la administración de concentrado de factor XIII en pacientes en ECMO anticoagulados con heparina, algunos autores han recomendado alcanzar niveles de más de un 50-70 %, o incluso más si persiste el sangrado.
3. No existen protocolos que indiquen cuándo se debe realizar la determinación de factor XIII en pacientes con ECMO ni cómo se debe reponer.
4. Este estudio tiene limitaciones: se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con un pequeño número de pacientes, lo que no permite obtener recomendaciones firmes para aplicar en la práctica clínica, a pesar de ello, se confirmó la deficiencia de factor XIII en todos los pacientes, aunque no se disponía de control previo.
5. Son necesarios más estudios, y con mayor número de pacientes, para establecer el manejo de las posibles complicaciones hemorrágicas relacionadas con alteraciones de la coagulación de los pacientes con ECMO.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla I. Pacientes con ECMO y deficiencia de factor XIII					
Sexo			Pruebas de laboratorio		
Mujer	5	71,4 %	Plaquetas < 150.000/ ml	4	57,1 %
Varón	2	28,6 %	AP < 70 %	2	28,6 %
Edad			TTPa > 48 s	1	14,3 %
Mediana (años)	35,5	(13-64)	Fibrógeno coagulativo < 200 mg/dl	1	14,3 %
Duración ECMO			Factor XIII		
Media (días)	11,9	± 7,3	Media (%)	45,0 %	± 13,5
Motivo de ECMO			Tratamientos administrados		
Shock cardiogénico	2	28,6 %	Ácido tranexámico	3	42,9 %
Insuficiencia respiratoria	25	71,4 %	Concentrado de complejo protrombínico	2	28,6 %
Complicación postransplante bipulmonar	2	28,6 %	Concentrado de hematíes	6	85,7 %
Hemoptisis	1	14,3 %	Factor VII recombinante	1	14,3 %
Neumonía por SAR- CoV-2	2	28,6 %	Factor VIII	1	14,3 %
Tipo ECMO			Factor VIII + Factor vW	1	14,3 %
Veno-venosa	5	71,4 %	Factor XIII	6	85,7 %
Veno-arterial	2	28,6 %	Fibrinógeno	3	42,9 %
Episodios trombóticos			Pool de plaquetas	3	42,9 %
Sí	2	28,6 %	Plasma fresco congelado	4	57,1 %
No	5	71,4 %	Muerte durante ECMO		
Episodios hemorrágicos			Sí	3	42,9 %
No	1	14,3 %	No	4	57,1 %
Hemopericardio	1	14,3 %			
Hemoptisis	1	14,3 %			
Hemotórax	1	14,3 %			
Sangrado orofaríngeo	1	14,3 %			
Sangrado pericatóter	2	28,6 %			

Se muestra la frecuencia sobre el total de la muestra. En variables cuantitativas se calcula media (con desviación típica) o mediana (con rango). ECMO: exogenación por membrana extracorpórea; SARS-CoV-2: coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo. AP: actividad de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; vW: von Willebrand.

PO-305 Déficit de factor XIII en hospitalizados: análisis en un hospital terciario

López Peña A, Rodríguez Lefler C, Ordás Miguélez MS, López Gómez PE, Civeira Marín M, Herrero Gutiérrez MM, Moreno Carbonell M, González Gómez E, Martín-Consuegra Ramos S, Hernández Mata CF, Gómez Martínez A, Fernández-Mosteirin N, Calvo Villas JM

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El factor XIII (FXIII) participa en la ruta final de la hemostasia estabilizando el coágulo de fibrina y favoreciendo la cicatrización. El déficit adquirido de FXIII (DAFXIII) es el más frecuente y produce clínica de diátesis hemorrágica por hiperconsumo, síntesis deficitaria y/o autoanticuerpos inhibidores. La cirugía reciente y las neoplasias pueden asociarse al DAFXIII, entre otras.

Objetivos: Analizar el DAFXIII en hospitalizados y describir las condiciones epidemiológicas y clínicas, así como el soporte transfusional requerido, evolución y mortalidad asociada.

Métodos: Estudio observacional con características analíticas y descriptivas, retrospectivo y unicéntrico de una muestra de pacientes hospitalizados con déficit de FXIII (DFXIII) (< 75 %), analizado por inmunoensayo, entre enero de 2015 y diciembre de 2020. Para analizar las variables se utilizaron: t de Student para datos apareados, coeficiente de correlación de Pearson, U de Mann-Whitney.

Resultados: En 5 años se detectaron 122 pacientes con DFXIII. 40 fueron diagnosticados durante un ingreso, siendo estos la muestra a estudio. El 57.5 % fueron hombres, con una mediana de presentación de 63.5 años. El 15 % y 7.5 % presentaban antecedentes hemorrágicos y alteración de la cicatrización, respectivamente (Tabla I). La mediana de FXIII al diagnóstico fue 49.2 % (34.3-64). Durante el ingreso 31 pacientes presentaron clínica hemorrágica. Cabe destacar que 27.5 % asociaba uno o más déficits de otros factores de coagulación y 17.5 % dos o más. 77.5 % presentaban alguna condición asociada, predominando cirugía reciente (47.5 %) y neoplasias (35 %) (Tabla II). Comparando los valores hematimétricos al ingreso y diagnóstico, se observa descenso estadísticamente significativo de hemoglobina y hematocrito ($p < 0.0001$), sin verse modificados la cifra de plaquetas y parámetros de la coagulación (Tabla III). 21/40 necesitaron transfusión: 20 recibieron concentrados de hemáties (CH), de los cuales 4 precisaron > 10, 9 pool de plaquetas y 7 plasma fresco congelado (PFC). Además, 9 requirieron amchafibrin, 3 concentrado de fibrinógeno, 3 factor VII activado, 2 desmopresina y 2 concentrado de complejo protrombínico. A menor % de FXI-II se transfundieron más CH ($I_{rl} = 0.362$) y PFC ($I_{rl} = 0.3$), es decir, se objetiva una correlación inversa moderada. La mediana de FXIII fue mayor en pacientes que no requirieron transfusión (58.7 %) frente a los que sí (39.7 %), siendo estadísticamente significativo ($p = 0.0223$). Un 32.5 % precisó reintervención por sangrado, asociándose a menor porcentaje de FXIII de forma moderada ($I_{rl} = 0.461$). La mediana de hospitalización fue de 17 días y el 45 % requirió ingreso en unidad de críticos (mediana de estancia 5.5 días). La mortalidad intrahospitalaria fue del 15 % con sangrado perifallemiento en 3 casos.

Tabla I. Características epidemiológicas de la muestra

Características demográficas (n = 40)	
Edad (mediana, RIC)	63,5 (14,5-72)
Sexo (varón:mujer) (%/ %)	23:17 (57,5/42,5)
Comorbilidades (n, %)	
HTA	17 (42,5)
DM	6 (15)
Cardiopatía	11 (27,5)
Broncopatía	8 (20)
Patología renal	10 (25)
Hepatopatía	7 (17,5)
ETEV	1 (2,5)
Historia diátesis hemorrágica (n, %)	6 (15)
Historia alteración de cicatrización (n, %)	3 (7,5)
Otros factores relacionados con riesgo hemorrágico (n, %)	
> 65 años	17 (42,5)
Hepatopatía/enfermedad renal	4 (10)
Antiagregación	8 (20)
Anticoagulación	3 (7,5)
Motivo de ingreso	
Quirúrgico (programado/urgente/politraumatismo)	19 (47,5) (15 [37,5]/ 4 [10] / 0 [0])
Médico	21 (52,5)

Tabla II. Condiciones asociadas al desarrollo del DAFXIII n = 40 (100 %)

No (n, %)	9 (22,5)
Sí (n, %)	31 (77,5)
- Enfermedad oncológica	12 (30)
- Enfermedad oncohematológica	2 (5)
- Autoinmunidad	5 (12,5)
- Fármacos	3 (7,5)
- Cirugía reciente	19 (47,5)
- Ictus	3 (7,5)
> 1 factor de riesgo	14 (35)

Tabla III. Valores analíticos al ingreso y diagnóstico de DFXIII			
	Al ingreso	Al diagnóstico	Significación estadística
Hemograma (mediana, RIC)			
Hb (mg/dL)	12,65 (10,8-14,1)	10,3 (8,9-2,7)	p < 0,0001
Hcrto (%)	38,9 (32,5-42,1)	31,7 (26,9-38,1)	p < 0,0001
Plaquetas (x10 ⁹ /mm ³)	200 (157-289)	187 (128-262)	p = 0,937
Leucocitos (x10 ⁹ /mm ³)	8,8 (3,4-12,6)	9,4 (4,1-12,9)	
Neutrófilos (x10 ⁹ /mm ³)	5 (1,1-8,7)	5,7 (1,3-8,5)	
Linfocitos (x10 ⁹ /mm ³)	1,4 (0,4-2,1)	1,15 (0,2-2,9)	
Parámetros de coagulación (mediana, RIC)			
TP (seg)	12,3 (11,4-13,2)	12,2 (11,2-13,8)	p = 0,328
INR	1,1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	p = 0,320
TTPa (seg)	31,2 (27,3-39,2)	29,7 (27,2-40,8)	p = 0,319
Fibrinógeno (g/L)	3,9 (3,3-5)	4,3 (3,5-5,3)	p = 0,128
Parámetros de coagulación especial (mediana, RIC)			
FII	-	70,2 (66,4-115,8)	
FV	-	74,5 (62,4-148,3)	
FVII	-	53,4 (37-82,4)	
FVIII	-	129 (79,3-225,7)	
FIX	-	71,2 (47-112,7)	
FX	-	57 (47,2-117,8)	
FXI	-	67,3 (37,8-101,2)	
FXII	-	53,5 (33,2-75,9)	

Conclusiones:

1. En el DFXIII no se ven alteradas las pruebas de la coagulación y, sumado a su baja frecuencia y en ausencia de antecedentes hemorrágicos, es importante tener un alto índice de sospecha en pacientes con diátesis hemorrágica, ya que puede relacionarse con evolución desfavorable y necesidad de reintervención por sangrado en pacientes con cirugía reciente.
2. De los pacientes que requirieron soporte transfusional, aproximadamente un tercio presentaban dos o más déficits de algún factor de la coagulación, incluido el FXIII. Por este motivo, no podemos descartar que los casos de diátesis hemorrágica recogidos en esta muestra se deban únicamente al DFXIII. En conclusión, se recomienda la ampliación de estudios para identificar el papel del DFXIII y la mortalidad atribuible al mismo.

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

PO-306 Déficit adquirido de factor XIII (FXIII), el oculto. Experiencia en nuestro centro

Lamarca Eraso L, Entrena Ureña L, Morente Constantin E, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: El factor XIII es un zimógeno implicado en la estabilización del coágulo de fibrina y su déficit es una causa rara de sangrado. Puede ser congénito, con herencia autosómica recesiva o adquirido, todavía más infrecuente, con niveles de FXIII más altos, pero con sangrados graves y en ocasiones, con desenlace fatal. Los pacientes con déficit adquirido suelen presentar comorbilidades asociadas, que predisponen al desarrollo de un inhibidor o, más frecuentemente, promueven el descenso en su producción o su mayor consumo. Estos pacientes suelen presentar sangrados subcutáneos o intramusculares espontáneos, o bien, en contexto de cirugía, estados inflamatorios o neoplasias malignas. Se requiere una alta sospecha diagnóstica para detectarlo, ya que no altera los parámetros básicos de la coagulación, lo cual influye en su infradiagnóstico. Debido a su baja prevalencia, la mayoría de estudios son retrospectivos y no existen recomendaciones estandarizadas para su manejo.

Objetivos: Describir la frecuencia del déficit adquirido de factor XIII en nuestro centro y analizar las características de los pacientes diagnosticados.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo descriptivo del déficit de FXIII adquirido en nuestro servicio, desde abril de 2019 a enero de 2021. En la [tabla I](#) se muestran las variables demográficas, clínicas y analíticas recogidas.

Tabla I. Características de pacientes con déficit adquirido de FXIII

n	17
Edad, mediana (rango)	69 (24-61)
Varones (n)	9
Transfusión (n, media de concentrado de hematíes)	9 (11)
Comorbilidades	
Transplante renal	14
Oncológicos	2
Digestivos	12
Ginecológicos	4
Urológicos	2
Osteosarcoma	2
Hematológicos	1
Mieloma múltiple	3
	2
Leucemia mieloide aguda	1

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características de pacientes con déficit adquirido de FXIII	
n	17
Patología aguda (n)	14
Intervenciones quirúrgicas	11
Infección (COVID-19)	3 (2)
Factor XIII (%), mediana	
Nivel basal medio	27
Nivel control medio	74
Evolución de sangrado (%)	
Resolución	83
Persistencia	23,5
Tratamiento (factor XIII, Cluvot)	5 (4)
Exitus (n)	3

Resultados: 17 pacientes (9 varones) con una mediana de edad de 69 (13-83) se diagnosticaron de déficit adquirido de FXI-II. El 71 % tenía antecedentes oncológicos (4 digestivos, 2 ginecológicos, 2 urológicos, 2 MM, 1 LMA, 1 osteosarcoma). Dos pacientes eran trasplantados renales con tratamiento inmunosupresor. En 11 casos el diagnóstico fue tras sangrado mayor en intervenciones quirúrgicas, 3 en el contexto de infecciones (dos por COVID-19) y el resto por sangrado espontáneo. La mitad de los pacientes requirieron trasfusión previo diagnóstico por el sangrado. La mediana de factor XIII al diagnóstico fue 27 (24-61), con recuperación espontánea posterior en todos los casos (mediana 74 (55-136)). Como se muestra en la figura 1, excepto un paciente, todos presentaron hemorragias graves, la mayoría subcutáneas y urológicas, de los cuales 4 tuvieron mala evolución. Tres pacientes fallecieron, uno por clínica hemorrágica y dos por empeoramiento de su situación basal. 4 pacientes requirieron tratamiento específico con factor XIII con recuperación de niveles y control del sangrado.

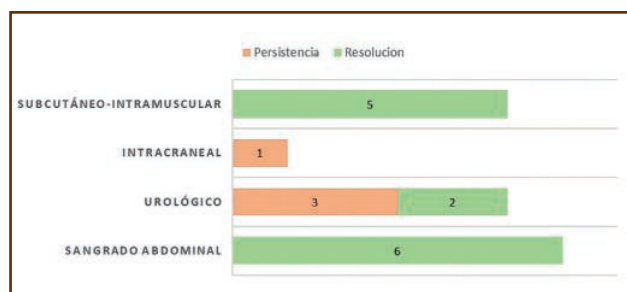


Figura 1. Tipo de sangrado y evolución (n).

Conclusiones:

1. El déficit adquirido de factor XIII es una entidad infra-diagnosticada que presenta un alto riesgo hemorrágico y puede suponer un desenlace fatal si no se trata a tiempo.
2. Al no alterar las pruebas básicas de la coagulación y acontecer en pacientes sin antecedentes personales ni familiares de sangrado, requiere una alta sospecha en caso de sangrado perioperatorio o en contexto de otras comorbilidades.
3. En nuestra experiencia, y a diferencia del déficit congénito, donde los sangrados solo suelen acontecer en déficit moderados o graves, en el déficit adquirido se producen sangrados graves con niveles basales medios del 44 % (24-61).
4. Dado el gran número de diagnósticos realizados en nuestro centro en un corto periodo de tiempo, es probable que su frecuencia sea mayor a la descrita en la literatura, por lo que serían necesarios más estudios prospectivos para confirmarlo.

PO-307 Primera comunicación conocida de fotosensibilidad por emicizumab

Asensi Cantó P¹, Solís Ruiz J¹, Mora Pujades J², Mompel Porras O³, Lloret Madrid P¹, Cid Haro A¹, Bonanad Boix S¹, Rodríguez Serna M⁴, Haya Guaita S¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis y ⁴Servicio de Dermatología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Servicio de Hematología. Hospital General Valencia. Valencia

Introducción: Emicizumab (Hemlibra®) es un anticuerpo monoclonal biespecífico que mimetiza la acción del factor VIII de la coagulación al aproximar los factores IXa y X, consiguiendo la formación de factor Xa. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló una reacción de fotosensibilidad grado III tras la primera dosis de emicizumab.

Descripción del caso: Se trata de un varón de 35 años con hemofilia A grave diagnosticado al nacimiento por antecedentes familiares. A nivel genético presenta una gran delección que abarca desde el exón 16 hasta el 20. Durante la primera semana de vida recibió factor VIII diario. Posteriormente continua con tratamiento episódico hasta los 3 años y, tras la aparición de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (título histórico máximo 505 Unidades Bethesda), comienza con factores baipás como tratamiento episódico. El tratamiento de inmunotolerancia se inició a los 4 años pero no fue completado por circunstancias familiares. Clínicamente, el paciente precisó aproximadamente 10 ingresos hospitalarios por sangrados en diferentes localizaciones entre los años 2000 y 2018. La sintomatología hemorrágica ha empeorado durante los últimos 2 años por hematurias (4 ingresos en 2019) y por una extracción de múltiples piezas dentales en abril de 2021 por la que el paciente tuvo que reingresar en dos ocasiones. Presenta una artropatía hemofílica grave.

El 10 de mayo de 2021, resueltas las gingivorragias tras extracción dental, recibe la primera dosis de emicizumab (195 mg). Seis días después se expone a la luz solar durante 45 minutos sin uso de fotoprotección. Tres horas más tarde presenta eritema cutáneo en zonas fotoexpuestas (Figs. 1 y 2), sin afectación de mucosas. El paciente niega haber estado bajo otros tratamientos tópicos o sistémicos en los días previos, a excepción de ácido tranexámico que ya había utilizado en otras ocasiones sin efectos adversos. Se realizó un Fototest demostrándose a la lectura a las 48 horas una dosis eritematogena mínima disminuida para ultravioleta B (UVB) y una respuesta anómala para ultravioleta A (UVA) con eritema a una exposición mínima de 10 J/cm² (Fig. 3). A fecha de 1 de junio del 2021, el paciente evita la exposición solar, con lo que se ha conseguido la regresión de las lesiones cutáneas en 2-3 semanas.

Discusión: La profilaxis con emicizumab se ha asociado con una menor tasa de sangrado en comparación con la profilaxis mediante agentes baipás. Sin embargo, la baja prevalencia de la Hemofilia A y la reciente aprobación de emicizumab condicionan una experiencia clínica todavía incipiente con este medicamento. En este sentido, una farmacovigilancia de calidad pasa necesariamente por una actitud proactiva de los facultativos implicados. La aparición de un eritema tras la administración de un fármaco debe plantear el diagnóstico diferencial entre eritrodermias y fotosensibilidad. La predilección de las lesiones por las zonas fotoexpuestas en el caso presentado orientó la sospecha diagnóstica hacia fotosensibilidad, que se confirmó posteriormente con el Fototest. Dentro de la fotosensibilidad, la aparición tras una primera dosis apuntaría hacia fototoxicidad. Sin embargo, la fototoxicidad no se encontraba entre las reacciones adversas con una incidencia superior al 5 % descritas en los estudios pivotaes y la ficha técnica no recoge ninguna precaución especial en relación a la exposición a luz solar. Por todo ello, a nuestro juicio la sospecha diagnóstica más probable es la fotoalergia a emicizumab. Dado que no es posible hoy en día fotoprotección frente a UVB, la única alternativa terapéutica es evitar la exposición solar.



Figura 1. Eritema en áreas fotoexpuestas.



Figura 2. Eritema en áreas fotoexpuestas.



Figura 3. Fototest practicado al paciente. Abajo, diagnóstico diferencial en función de los resultados de la prueba.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

PO-308 Efecto de bemparina en la generación de trombina y H3-citrulinada en pacientes oncológicos

Marcos-Jubilar M¹, Figueroa Mora R², Huerga Domínguez S¹, Palacios Berraquero ML¹, Guillén Rienda C², Páramo Fernández JA¹, Lecumberri Villamediana R¹

¹Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Introducción: Los pacientes oncológicos son una población con un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica. La trombopprofilaxis con heparina está indicada en caso de hospitalización. Se ha descrito el papel de los NETs y su asociación con el riesgo de trombosis en dichos pacientes, así como su relación con la generación de trombina, mientras que la heparina podría favorecer su disolución. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre los valores del test de generación de trombina (TGT) y los niveles de Histona-3 citrulinada (H3Cit), un producto de los NETs, y la influencia de la heparina.

Material y métodos: Estudio prospectivo que incluyó de forma consecutiva pacientes adultos con tumor sólido con estadio avanzado (III-IV) hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra que eran candidatos para recibir trombopprofilaxis con bemparina 3500 UI/día. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado del estudio. Se tomaron muestras de plasma mediante venopunción previo a la administración de la heparina y a las 12 horas. Se obtuvo plasma pobre en plaquetas mediante doble centrifugación y posteriormente las muestras fueron congeladas a -80°. Se determinaron los niveles de H3Cit mediante técnica ELISA con el kit Cell Death detection PLUS kit (CELL-DETH-RO. Roche, Germany). Además, se realizó el estudio de generación de trombina mediante el autoanalizador STA-Genesia (Stago, Francia) con el kit DrugScreen.

Resultados: Se analizaron muestras de 12 pacientes, 83 % varones, edad de 66 ± 13 años, 75 % presentaban tumores gastrointestinales. Se observó un descenso en los niveles de H3Cit antes y a las 12 horas de la administración de heparina ($0,06 \pm 0,04$ vs. $0,047 \pm 0,04$, $p = 0,05$), si bien no hubo diferencias en ningún valor del TGT. De forma significativa, los pacientes con tumores gastrointestinales presentaban un tiempo de latencia más corto respecto al resto de tumores previo a la administración de la heparina ($p = 0,037$), desapareciendo estas diferencias a las 12 horas de tratamiento, sin observar diferencias en el resto de valores (Tabla I). Finalmente, no se observó correlación entre los índices de la generación de trombina con los niveles de H3Cit, ni entre las diferencias existentes entre los niveles basales y posadministración de heparina. No se observaron episodios trombóticos en el seguimiento y tan solo un paciente presentó un episodio hemorrágico mayor.

Tabla I. Valores de la generación de trombina y NETS según localización del tumor

	Digestivo (n = 9)	Próstata (n = 2)	Germinal (n = 1)	p (ANOVA/ t-student)
Previo a la administración de heparina				
Tiempo de latencia (min)	1,15 ± 0,18	1,61 ± 0,23	1,22	0,037*
Pico máximo (%)	78,12 ± 16,35	62,15 ± 6,72	56,44	0,28
Tiempo al pico (ratio)	1,16 ± 0,12	1,36 ± 0,13	1,21	0,20
PET (%)	86,43 ± 11,13	84,48 ± 23,78	77,37	0,82
Velocidad (%)	70,41 ± 16,10	64,56 ± 16,25	49,49	0,49
Tiempo hasta la cola (ratio)	1,10 ± 0,14	1,39 ± 0,21	1,35	0,08
H3Cit (U.A)	0,59 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,1	0,54
12 horas de la administración de heparina				
Tiempo de latencia	1,25 ± 0,09	1,43 ± 0,25	.	0,09
Pico máximo	75,47 ± 12,09	82,88 ± 4,43	.	0,49
Tiempo al pico	1,21 ± 0,12	1,25 ± 0,19	.	0,71
PET	83,02 ± 15,97	95,32 ± 12,41	.	0,35
Velocidad	70,07 ± 22,72	84,22 ± 18,30	.	0,44
Tiempo hasta la cola	1,10 ± 0,19	1,21 ± 0,08	.	0,45
H3Cit (U.A)	0,05 ± 0,04	0,03 ± 0,05	.	0,82
PET: potencial endógeno de trombina; H3Cit: histona 3 citrulinada. *Digestivo vs. próstata.				

Conclusiones:

1. Se observa una disminución de los niveles de H3Cit tras la administración de bemparina.
2. Los pacientes con tumores gastrointestinales presentaron un tiempo de latencia más acortado que el resto de pacientes, lo que pudiera justificar el riesgo aumentado de trombosis en este subgrupo de pacientes.
3. El TGT presenta un papel potencialmente prometedor en la valoración del riesgo trombótico.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca para la investigación biomédica con bempiparina de Laboratorios Farmacéuticos ROVI y por una ayuda a proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y del FEDER (PI13/01029)

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

PO-309 Evaluación de la respuesta antiagregante en pacientes sometidos a neurointervencionismo. Experiencia de un centro

Morello González D, Rivada Domínguez M, de Moya Romero JR, Martí Amado S, Soler García C, Muñoz López Á, Schröer V, Ponz de Tienda A, Martí Sáez E

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Introducción: Las complicaciones tromboembólicas constituyen una fuente importante de morbilidad después de procedimientos neurointervencionistas. El uso de *stents* derivadores de flujo para el tratamiento de aneurismas intracraneales requiere el uso de doble terapia antiagregante para reducir este riesgo. La identificación y el cambio en la terapéutica de los pacientes resistentes a aspirina y clopidogrel con pruebas de función plaquetaria previo a la colocación del dispositivo de embolización sigue siendo un tema controvertido.

Pacientes y métodos: Se analizaron retrospectivamente los pacientes sometidos a pruebas de función plaquetaria (mediante VerifyNow®) previo a la realización de procedimientos neurointervencionistas entre enero de 2020 y abril de 2021 en el Hospital Clínico de Valencia. Los pacientes no respondedores se identificaron según los valores de corte establecidos en instituciones individuales (Fig. 1) y se guiaron por las recomendaciones del fabricante. En pacientes hiporrespondedores se realizó un ajuste de dosis o un cambio de antiagregante (Fig. 2).

Resultados: De los 19 pacientes analizados 10 (52,6 %) eran mujeres. La media de edad fue de 59 años (38-79) y la media del índice de masa corporal de 25 (20-30). 8 pacientes (42,1 %) presentaban aneurismas múltiples y las localizaciones más frecuentes de los mismos fueron en arteria comunicante interna (42 %) y en circulación posterior (42,1 %). La forma de aneu-

	DEFINICIÓN HIPORESPONDEDORES (PRU)
Delgado et al, 2013	> 200
Asai et al, 2016	> 230
Hwang et al, 2015	> 213
Tan et al, 2015	> 230
Wong et al, 2015	>180

Figura 1.

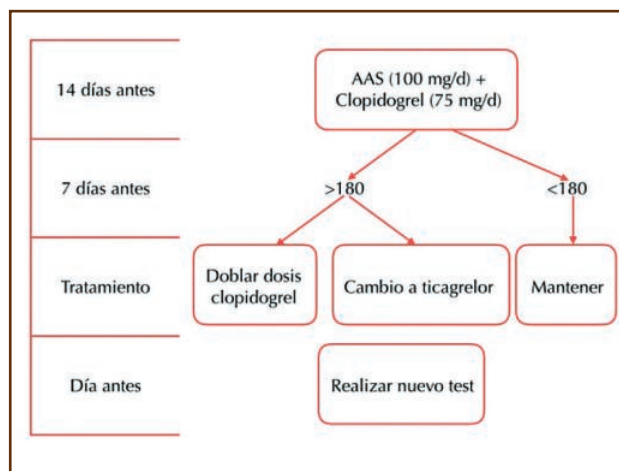


Figura 2.

risma más frecuente fue la sacular (78,9 %) y la media del diámetro del mismo 9,97 mm (3-15). En cuanto al VerifyNow® un 94,7 % fueron respondedores al tratamiento con Aspirina (punto de corte > 545) y solo 1 fue hipo-respondedor. En cuanto al clopidogrel 7 pacientes (36,8 %) fueron hiporrespondedores (punto de corte > 180) y 8 (42,1 %) hiperrespondedores (punto de corte < 60). De los pacientes no respondedores a clopidogrel 2 de ellos fueron cambiados a ticagrelor y otros 2 recibieron ajuste de dosis de clopidogrel. De entre estos, 1 de ellos fue respondedor tras doblar la dosis y el otro no, por lo que finalmente se cambia a ticagrelor. En 3 de los pacientes hiporrespondedores no hubo modificación posterior en el tratamiento. De los 7 pacientes hiporrespondedores 2 de ellos (28,57 %) estaban en tratamiento con omeprazol/esomeprazol, 6 (85,75 %) eran fumadores y ninguno tenía diabetes mellitus (como factores que pudieran influir en la variabilidad de la respuesta). 3 de los pacientes (3/19) sufrieron complicaciones posteriores: una estenosis del *stent* y un ictus por trombosis en ICA posprocedimiento. La tercera complicación fue una oftalmoplejía internuclear, no identificada como evento tromboembólico. No hubo ninguna complicación hemorrágica (Tabla I).

Conclusiones:

1. La variación en la respuesta interindividual a clopidogrel requiere monitorización. Los valores de PRU (grado de agregación plaquetaria en unidades de reacción P2Y12) intraindividuales son inestables, lo que puede deberse a la propia biología de la plaqueta, a la farmacodinamia de clopidogrel o a imprecisiones en la prueba. Una infravaloración de este último factor podría ser la causa de la existencia de evidencia contradictoria en cuanto a riesgo isquémico en hiporrespondedores y a los resultados del tratamiento antiagregante individualizado.
2. Son necesarios protocolos multidisciplinares que guíen el tratamiento antiagregante en pacientes sometidos a implantación de *stents* adecuando los puntos de corte a la evidencia disponible.

Tabla I.

	Sexo	Edad	FRCV	Localización	Aneurismas múltiples	Sangrado previo	PRUTEST1	ASPTTEST1	Complicaciones	Cambio tratamiento
1	Mujer	38	Sí	ICA	No	No	56	379	Estenosis del <i>stent</i>	
2	Hombre	70	No	ACA	No	No	58	531	No	
3	Hombre	79	Sí	Circ post	No	No	182	473	No	No
4	Hombre	73	Sí	Estenosis crotídea	No	No	200	475	No	No
5	Mujer	42	Sí	ICA	No	No	215	541	No	Sí, ticagrelor
6	Hombre	50	Sí	Circ post	No	No	199	552	No	Sí, clopidogrel x2
7	Hombre	58	Sí	Arteria comunicante anterior	No	No	172	493	No	
8	Hombre	41	Sí	ICA	Sí	Sí	105	538	No	
9	Hombre	63	Sí	ICA	No	No	164	485	No	
10	Hombre	68	No	Estenosis crotídea	No	No	8	535	No	
11	Mujer	72	Sí	ICA	Sí	Sí	11	475	No	
12	Mujer	66	No	ICA	Sí	No	28	398	No	
13	Hombre	65	Sí	MCA	No	No	198	539	No	Sí, ticagrelor
14	Mujer	63	No	MCA	Sí	Sí	199	426	No	No
15	Mujer	66	Sí	ICA	Sí	No	6	454	No	
16	Mujer	61	No	ACA	Sí	No	30	479	No	
17	Mujer	43	Sí	Circ post	Sí	Sí	125	418	Ictus por trombosis ICA post	
18	Mujer	56	Sí	Circ post	Sí	No	202	488	Oftalmoplejía internuclear	Sí, clopidogrel x2
19	Mujer	57	No	ICA	No	No	52	473	No	

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

PO-310 Regulación de la lipocalina (LCN2) mediante el miR-138-5p en la regeneración del músculo esquelético tras isquemia

Sáenz-Pipaón G¹, van der Bent ML², Martínez-Aguilar E³, Rodríguez JA¹, Fernández-Alonso L³, Páramo JA⁴, Quax Paul HA², Orbe J¹, Nossent Y⁵, Roncal C¹

¹CIMA Universidad de Navarra. Pamplona, España. ²Leiden University Medical Centre. Leiden, Países Bajos ³Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, España. ⁴Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, España. ⁵Medical University of Vienna. Viena, Austria

Introducción: La enfermedad arterial periférica (EAP) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad vascular en todo el mundo y está asociada a un progresivo deterioro muscular que limita la movilidad y funcionalidad de las extremidades inferiores. Recientemente, hemos observado niveles elevados del mRNA de la lipocalina o *Lcn2* en las vesículas extracelulares (EVs) circulantes de pacientes con EAP. Este estudio tiene como objetivo definir el papel de la LCN2 y su regulación por microRNAs (miRNAs) en la regeneración del músculo esquelético tras isquemia.

Métodos: Se empleó un modelo de ligación de la arteria femoral en ratones silvestres (WT) y deficientes en LCN2 (*Lcn2*^{-/-}) obteniendo muestra de músculo crural a días 2 y 15 tras la cirugía ($n = 14-16$ /genotipo/día). Mediante inmunohistoquímica (IHQ) se evaluó el contenido en macrófagos y neutrófilos, la regeneración muscular y la neovascularización en el sóleo a días 2 y 15 des-

pués de la isquemia, respectivamente. Además, tras un análisis bioinformático se identificó el miR-138-5p como potencial regulador de la *Lcn2* y se midió su expresión en músculo esquelético de ratones WT a días 2 y 15 mediante RT-qPCR y por hibridación in situ (ISH) a día 2. La regulación de la *Lcn2* por el miR-138 se evaluó *in vitro* en la línea celular de macrófagos Raw mediante la transfección del miR-138.

Resultados: La expresión de LCN2 estaba aumentada en el músculo esquelético WT en las primeras 48 horas tras la isquemia femoral. La deficiencia en LCN2 moduló la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el sóleo a día 2 y retrasó la regeneración muscular a día 15, observándose un aumento en la densidad de los miocitos que eran más pequeños. Asimismo, los ratones *Lcn2*^{-/-} presentaron una mayor densidad de microcapilares y arteriolas en comparación con el WT. La expresión del miR-138 se correlacionó inversamente con los niveles de *Lcn2* ($\rho = -0.58$, $p = 0.005$) y se vio expresado en las células infiltradas que rodean a las miofibras dañadas mediante ISH. In vitro, la expresión de *Lcn2* se redujo significativamente ($p = 0.009$) en los macrófagos tratados con el miR-138 respecto a la condición control.

Conclusiones: La deficiencia de LCN2 modula la respuesta inflamatoria y retrasa la regeneración del músculo esquelético y la neovascularización tras la isquemia. La LCN2 podría estar regulada por el miR-138-5p durante la regeneración del músculo esquelético.

Declaración de conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) [P118/01195], Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (CB16/11/00371).

PO-311 Tratamiento combinado en púrpura trombocitopénica inmune. Experiencia de dos centros

Fernández-Caldas González P¹, Valdés Valiña V², Lorenzo Pérez M², Quintana París L¹, Navarro García N¹, Veiga Vaz Á¹, de la Nuez Melián H¹, Borrero Borrego A¹, López Rodríguez JF¹, Morales Curbelo A¹, Cabezas de la Cruz M¹, Gómez Casares MT¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas. ²Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Introducción: La PTI es una entidad clínica cuya fisiopatología es compleja. Muchos pacientes van a presentar refractariedad a múltiples líneas de tratamiento y la monoterapia no siempre es la mejor estrategia. La terapia combinada permite abordar los distintos mecanismos involucrados, y por tanto, se contempla como una opción válida y eficaz en los casos de refractariedad por su alta tasa de respuestas y buena tolerabilidad.

Objetivo: Analizar la tasa de respuesta del tratamiento combinado en pacientes con PTI refractaria.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo de los pacientes con PTI refractaria con tratamiento combinado y cuyo diagnóstico ocurrió entre 1997 y 2020.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes, 21 del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y 7 del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. 20 mujeres (71,4 %) y 8 varones (28,6 %) con una mediana de edad al diagnóstico de 59 años (35-70). Iniciaron tratamiento al diagnóstico 19 pacientes (64,3 %) con una mediana de cifra de plaquetas de $6.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (2.000-16.500). Los fármacos utilizados fueron: Prednisona (89,3 %. 85,7 %: dosis de 1 mg/kg/día y 3,6 %: 0,5 mg/kg/día) y Dexametasona (10,7 %). Respuesta tras 1 mes: 13 % RC, 5 % RP y 5 % sin respuesta. Respuesta a los 3 meses: 14 % RC, 3 % RP y 1 % en recaída. Respuesta a los 6 meses: 11 % RC, 4 % RP y 2 % en recaída. Tratamiento de 2.ª línea: 56 % análogos de la trombopoyetina, 40 % Romiplostim y 16 % Eltrombopag, siendo estos utilizados a dosis máximas en un 43 %. Otros tratamientos: Rituximab en un 24 % y la esplenectomía en un 12 %. Respuesta tras 1 mes: 3 % RC, 3 % RP y 5 % sin respuesta. Respuesta a los 3 meses: 2 % RC, 3 % RP y 3 % sin respuesta. Respuesta a los 6 meses: 2 % RC, 2 % RP y 1 % sin respuesta. Tratamiento de 3.ª y 4.ª línea, los fármacos más utilizados fueron el romiplostim (58 %) y el rituximab (16,7 %). En cuanto a la terapia combinada, un 48 % de los pacientes recibieron 3 líneas previas. 93 % recibió una combinación con corticoides, 89 %: Prednisona (dosis más frecuente: 5 mg/día) y 11 %: Dexametasona. 93 % también recibieron un análogo de TPO (85,7 % Romiplostim). Un 37 % requirió tres fármacos (Micofenolato mofetil: 17,85 %). Las líneas previas de tratamiento recibidas: 46 % solamente 2 líneas previas y 39,3 % 3 o más. La mediana de seguimiento con terapia combinada fue de 198 semanas (52-287). 96,4 % alcanzaron una respuesta plaquetaria estable. Fue posible discontinuar el tratamiento en el 41 % sin recaídas. El 37 % mantuvo la respuesta pero permaneciendo con tratamiento combinado. El 22 % restante presentaron nuevas recaídas siendo necesarios nuevos tratamientos.

Conclusiones:

1. Los pacientes que inician tratamientos combinados suponen un perfil refractario desfavorable. A pesar de ello, de forma similar a lo observado en otros estudios, en nuestra serie hemos observado una alta tasa de respuesta (entorno al 78 %).
2. Además, ha sido posible discontinuar el tratamiento y mantener la cifra de plaquetas en un importante número de pacientes.
3. Por lo tanto, la combinación de fármacos con puede ser una opción eficaz para los pacientes multirrefractarios.

PO-312 Trombocitopenia y hemorragia clínicamente significativa, incluyendo hemorragia intracerebral, en recién nacidos de madres con PTI: una revisión sistemática y metaanálisis

Palomino Mendoza D¹, Bastida Bermejo JM¹, Vaquero Roncero LM², González-Porras JR¹

Servicios de ¹Hematología y ²Anestesiología y Reanimación. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca. Salamanca

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) representa del 1 al 4 % de las causas de trombocitopenia asociada al embarazo. La PTI materna puede resultar en trombocitopenia neonatal que, a su vez, puede estar asociada con complicaciones hemorrágicas. Entre estos, el más preocupante es la hemorragia intracraneal (HIC). El objetivo de nuestro estudio fue describir la frecuencia y gravedad de los episodios hemorrágicos neonatales, incluyendo HIC, y de la trombocitopenia neonatal, y sus predictores, en recién nacidos de madres con PTI.

Metodología: Realizamos una revisión sistemática de todos los estudios prospectivos de PTI que incluyeron 20 o más mujeres embarazadas con PTI. Dos revisores realizaron búsquedas en Medline y Embase hasta febrero de 2021. Las proporciones ponderadas generales se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios. La HIC debía estar documentada por métodos objetivos ecográficos. Definimos trombocitopenia neonatal como el recuento plaquetario posnatal inferior a $50 \times 10^9/L$.

Resultados: Identificamos 14 estudios que informaron de complicaciones hemorrágicas ($n = 887$ neonatos). La proporción ponderada de hemorragia intracerebral (HIC) fue del 0.014 % (IC 95 %: 0.008-0.025). En dos estudios se hizo ecografía cerebral de rutina a todos los neonatos de madres con PTI, en el resto de estudios, la ecografía cerebral se solicitó tras los hallazgos clínicos. La proporción ponderada de hemorragia neonatal no cerebral clínicamente significativa fue 0.075 % (IC 95 %: 0.041-0.133). La proporción ponderada de trombocitopenia neonatal fue 0.122 % (IC 95 %: 0.041-0.133). El nadir del recuento de plaquetas siempre se observó dentro de los 7 días posteriores al nacimiento, a menudo en los días 2-4. Se buscaron predictores de trombocitopenia neonatal en 11 estudios. La trombocitopenia materna tuvo valor predictivo en cuatro estudios. Sin embargo, en otros cinco estudios los autores no encontraron una asociación entre el recuento plaquetario materno y neonatal. El antecedente de esplenectomía en la madre fue un factor de riesgo de trombocitopenia neonatal en tres estudios, aunque en otro no se pudo encontrar una asociación. Por otro lado, en tres estudios no se encontró que el tratamiento con esteroides en la madre influyera en el recuento plaquetario neonatal.

Conclusiones:

1. Las pacientes embarazadas con PTI tienen buenos resultados neonatales.
2. La trombocitopenia neonatal no puede predecirse mediante el historial de tratamientos anti-PTI o el recuento plaquetario materno.

PO-313 Trombocitopenia grave en síndrome de Noonan tratada con análogos de tromboxetina: a propósito de un caso

Muñoz López FD, Clavero López R, Palomo Bravo Á, Doblas Márquez A, Calavia Aranda EM

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta a uno de

cada 1000 a 2500 individuos. En torno al 50 % de los pacientes presentan variantes patológicas del gen PTPN11. Los signos típicos del SN incluyen rasgos faciales característicos, baja estatura, defectos cardíacos congénitos, anomalías esqueléticas y torácicas, retraso en el desarrollo y alteraciones hematológicas (30-72 % de los pacientes). Entre estas, podemos encontrar monocitosis transitoria, déficits de algunos factores de la coagulación, riesgo aumentado de leucemia linfoblástica aguda y trombocitopenia, esta última con algún grado de disfunción plaquetaria asociada que supone un aumento del riesgo de sangrado.

Métodos: Se presenta el caso y el manejo correspondiente a una trombocitopenia severa asociada a síndrome de Noonan.

Resultados: Niña de 2 años y 6 meses con SN y mutación heterocigota en gen PTPN11 que presenta desde el nacimiento trombocitopenia severa. Se consulta con Hematología que descarta trombopenia neonatal aloimmune. Posteriormente se continúa estudio y tratamiento en consulta de Hematología. Como comorbilidad a destacar presenta miocardiopatía hipertrófica con episodios de taquicardia ventricular que requieren ingreso en UCI neonatal para estabilización.

Al diagnóstico presenta:

- Hemograma: hemoglobina 9 g/dL, Plaquetas $13.000 \times 10^9/L$, Leucocitos $16.160 \times 10^9/L$, Neutrófilos $6.760 \times 10^9/L$, Linfocitos $6.740 \times 10^9/L$, Monocitos $2.770 \times 10^9/L$.
- Frotis de sangre periférica: serie roja microcítica e hipocrómica con presencia de algunos eliptocitos, codocitos y queratocitos. Leucocitosis con linfocitosis y monocitosis y algún mielocito. Trombocitopenia confirmada sin otras alteraciones.
- Estudio de extensión de trombocitopenia negativo.

Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas, sin respuesta de cifras plaquetarias y con requerimiento de soporte transfusional intensivo con transfusión de plaquetas cada 4-5 días, sin alcanzar valores mayores de 17.000 plaquetas, así como episodios de sangrado cutáneo frecuentes, por lo que se decide aspirado de médula ósea para descartar origen central de trombocitopenia. En el medulograma se observa celularidad aumentada y disminución de megacariopoyesis. Debido a una ganancia ponderal inadecuada, se inicia nutrición parenteral. Ante estos hallazgos, consensuado con Cardiología, se inicia tratamiento corticoideo con estilsona debido a la presencia de cardiopatía, precisando monitorización electrocardiográfica en domicilio, sin observarse mejora en recuentos plaquetario, incluso en combinación con inmunoglobulinas. Debido a la falta de respuesta a tratamiento de primera línea, se inicia tratamiento con Romiplostim 4 mcg/ kg, previa firma por parte de progenitores por fármaco fuera de indicación y utilización en población pediátrica, combinado inicialmente con tratamiento esteroideo. Se ajusta progresivamente dosis de Romiplostim alcanzando 10mcg/ kg, presentando una respuesta que permite descenso progresivo y finalmente suspensión tratamiento esteroideo, y objetivándose aumento de cifras de plaquetas, manteniendo valores de 20.000-50.000 plaquetas, así como disminución de los episodios de sangrado, y se eliminan los requerimientos transfusionales en los últimos 24 meses.

Conclusiones:

1. El SN cursa con diferentes alteraciones en el hemograma, entre las cuáles puede figurar trombocitopatía y a veces trombocitopenia leve/moderada.
2. El Romiplostim podría ser opción terapéutica a tener en cuenta en la trombocitopenia severa de origen central asociada a SN.
3. El uso de los análogos de la TPO, podrían ser una opción terapéutica en población pediátrica en menores de 2 años refractarios a otros tratamientos, evitándose la dependencia transfusional, si bien sería necesario registrar estos casos para adquirir mayor experiencia.

Conflicto de interés: no se ha producido ningún conflicto de interés para este trabajo.

Bibliografía recomendada:

1. Nugent DJ, et al. Evaluation of Bleeding Disorders in Patients with Noonan Syndrome: A Systematic Review. *J Blood Med.* 2018;9:185-92.
2. Carcavilla A, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc)* 2020;93(1):61.e1-61.e14.

PO-314 Experiencia de un solo centro en la administración ambulatoria de romiplostim comparada con la administración intrahospitalaria en pacientes con trombocitopenia inmune primaria

Doblas Márquez A, López Jaime FJ, Calavia Aranda E, Sánchez Bazán i, Montaño A

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga

Introducción: La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) es un trastorno caracterizado por un bajo recuento de plaquetas ($< 100 \times 10^9/L$), que tiene un impacto negativo importante en la calidad de vida, la productividad laboral y el bienestar emocional de los pacientes. Romiplostim es un agonista del receptor de la trombopoyetina utilizado para el tratamiento de adultos con PTI refractaria que se administra semanalmente por vía subcutánea para aumentar la producción de plaquetas. En la Unión Europea, se aprobó la administración ambulatoria de romiplostim por parte de los pacientes y cuidadores (AA), demostrando niveles de eficacia y seguridad comparables a los de la administración por parte de los profesionales sanitarios (AH).

Objetivos: Examinar y comparar la eficacia y la seguridad del grupo de pacientes que administran romiplostim de manera ambulatoria con el grupo que se lo administra en el centro hospitalario.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico de pacientes adultos con PTI tratados con romiplostim. Los criterios de valoración de la eficacia incluyeron el porcentaje de pacientes y semanas con plaquetas dentro del rango objetivo de $50-200 \times 10^9/L$ sin el uso de ninguna medicación de rescate y el porcentaje de pacientes con recuentos de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$

o $> 400 \times 10^9/L$. La seguridad se evaluó mediante la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Resultados: Un total de 33 pacientes (64,5 % mujeres) fueron tratados con romiplostim. La mediana de edad fue de 63 y 54,4 años en los grupos AA (n = 21) y AH (n = 10), respectivamente. En ambos grupos, más del 90 % de los pacientes lograron una respuesta plaquetaria ≥ 1 . La mediana de la duración del tratamiento fue de 106 frente a 46 semanas, con una proporción similar de semanas con respuesta plaquetaria (49,0 % frente a 47,15 %). Se utilizó medicación de rescate en el 57,9 % y el 37,5 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento fue exitosa en el 71,4 % y el 75 %. Dos pacientes del grupo AA tuvieron trombosis venosa profunda (TVP), aunque ambos tenían un recuento de plaquetas normal en el momento de la trombosis (Tabla I).

Tabla I.

Parámetro/grupo:	Administración hospitalaria (AH) (n = 10)		Administración ambulatoria (AA) (n = 21)		P
	n	Freq (%)	n	Freq (%)	
Esplenectomía previa	4	40	4	19	0,652
Respuesta (al menos una vez)	9	90	21	100	0,323
< 20.000 plaquetas (al menos una vez)	6	66,7	16	76,2	0,666
> 400.000 plaquetas (al menos una vez)	4	44,4	13	61,9	0,443
Tratamiento de rescate	3	37,5	11	57,9	0,420
Tratamiento simultáneo	1	12,5	10	50	0,099
Interrupción del tratamiento	6	75	15	71,4	1,000
Evento adverso	0	0	2	9,5	1,000

Conclusiones: En los adultos con PTI que recibieron romiplostim, el grupo AA fue comparable al grupo AH en términos de eficacia y perfiles de seguridad, lo que sugiere que la administración ambulatoria podría reducir la necesidad de los pacientes de acudir a la clínica y mejorar así su calidad de vida.

PO-315 Microangiopatías trombóticas en un centro hospitalario de tercer nivel: revisión retrospectiva clínica y etiológica

Peleteiro Raíndo A, Mellid Fernández E, Abuin Blanco A, Vilariño López MD, Fontanes Trabazo E, Melero Valentín P,

Cadahía Rodríguez P, Cid López M, Bao Pérez L, Mosquera Orgueira A, González Pérez MS, Alonso Vence N, Bendaña López Á, Rabuñal Martínez M, Ferreiro Ferro R, Pérez Encinas MM, Bello López JL

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara y grave causada por un déficit de ADAMTS13, lo que conduce a la formación de trombos ricos en plaquetas en la microvasculatura. Puede ocurrir de forma aislada (PTT 1.^a) o en asociación con una condición predisponente (PTT 2.^a): autoinmunidad, malignidad, infección, embarazo o drogas. Se estima que las PTT 2.^a suponen el 27-69 % del total, siendo tumores sólidos un 5 %.

Métodos: La población de este estudio corresponde a 13 pacientes con una media de edad de 44 años (rango 6-63) pertenecientes a nuestro Centro con diagnóstico de PTT 1.^a o 2.^a entre los años 2014-2021. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y analítico (análisis de casos) para el cual se revisaron los registros de procedimientos de recambio plasmático realizados por el Servicio de Transfusión bajo la indicación de PTT. Los datos de dichos pacientes se completaron con la historia electrónica del paciente.

Resultados: Las características de los pacientes aparecen reflejadas en la **tabla I**. Destaca en nuestra muestra la asociación entre PTT y neoplasias digestivas (23 %, n = 3), en concreto ade-

nocarcinomas (ADC) de estadio avanzado: 2 colon (15,38 %) y 1 gástrico (7,69 %). El brote de PTT se produjo en diversos momentos evolutivos de la historia oncológica: 2 al diagnóstico (1 en segundo brote de PTT) y 1 en la recaída. Destacaba además en todos ellos actividad enzimática de ADAMTS13 del 0 %. Los anticuerpos antiAdams13 fueron negativos para todos, al igual que el estudio genético, salvo la paciente de segundo brote de PTT al diagnóstico de ADC, que presentaba haplotipos de riesgo (H3 en *CFH* y CD46GGAAC en *MCP*). Por último, en cuanto al tratamiento (**Fig. 1**), destaca menor número de procedimientos y mayor rapidez en la respuesta en las PTT 2.^a frente a las PTT 1.^a (6,33 vs. 11,66 procedimientos de recambio plasmático y 4,66 vs. 12,33 días en alcanzar > 150.000 plaquetas/mcL). Como caso no descrito en la literatura, hallamos una PTT 2.^a a drogas (cannabis), con un segundo brote coincidente con la reexposición.

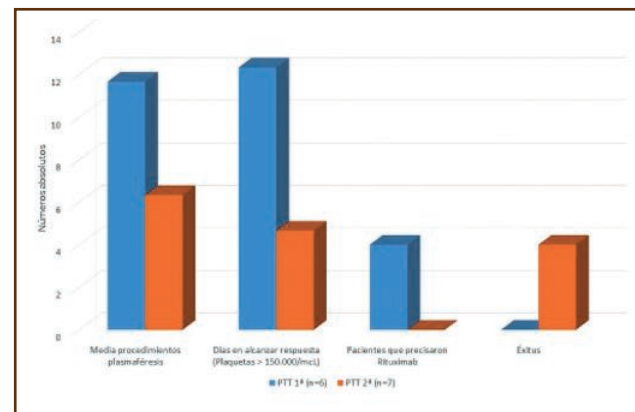


Figura 1. Respuesta al tratamiento.

Tabla I. Características de los pacientes (n = 13)		
	n	%
Sexo		
Hombres	6	46,15
Mujeres	7	53,85
Enfermedad AI	1	7,69
Cáncer hematológico	2	15,38
Tumor sólido	3	23
Trasplante		
TMO	2	15,38
TOS	0	0
Gestación	0	0
Fármacos	1	7,69
Antecedentes familiares	0	0
Transfusión previa PFC	0	0
Anticuerpos antiAdams13	2	15,38
Estudio genético predisponente a microangiopatía	2	15,38

EAI: enfermedad autoinmune; TMO: trasplante de médula ósea; TOS: trasplante de órgano sólido; PFC: plasma fresco congelado.

Conclusiones:

1. De esta serie retrospectiva destaca la presencia de casos de PTT 2.^a altamente infrecuentes y poco descritos en la literatura: en ADC intestinales y consumo de cannabis, con recaída a la reexposición, lo cual apoya su origen causal.
2. Asimismo en las PTT 2.^a se detectaron niveles prácticamente ausentes de ADAMTS-13, lo cual las asemeja a las PTT 1.^a y no se describen así en la bibliografía revisada, teniendo sin embargo una respuesta a los recambios plasmáticos más rápida e incluso estable en el tiempo.
3. Sin embargo, la evolución de la patología oncológica de los pacientes secundarios a tumores de órgano sólido es muy tórpida, lo que plantea la hipótesis de que el brote de PTT pudiese ser un factor pronóstico adverso.
4. Al tratarse de una serie reducida para una patología de muy escasa incidencia, estas conclusiones deben ser confirmadas en series más amplias para demostrar la existencia y causalidad de esta asociación.

Conflicto de interés: el autor no declara ningún conflicto de interés.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

PO-316 Experiencia con el programa de autocontrol del tratamiento con fármacos antivitaminas-K en un único centro de la Comunidad de Madrid

Gutiérrez Jomarrón I, Flores Ballester E, Calviño Valiente E, Cintora Gil MJ, Romero Alcaraz C, Oyola Álvarez J, Saget Hernández M, Cabezas Navas I, Sola Cardenete C, Viñas Vioque MM, Parrado Navarrete D, López Rubio M, García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Para el control del tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK) se requieren controles periódicos del INR (International Normalized Ratio) en consulta de anticoagulación. El Programa de Autocontrol de fármacos AVK le permite al paciente, previo a una formación sanitaria, llevar a cabo los controles de INR en domicilio y con unas pautas sencillas autodosificarse el tratamiento. De esta forma los pacientes ganan seguridad, autonomía, responsabilidad y conocimiento de su enfermedad, todo ello da como resultado un aumento de la adherencia al tratamiento y una mejora muy significativa de la calidad de vida.

Objetivos: Analizar la seguridad y eficacia del Programa de Autocontrol del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con fármacos AVK. Evaluar el tiempo en rango terapéutico (TRT) y las complicaciones de los pacientes, separados por indicación de TAO.

Material y métodos: La Unidad de Autocontrol del TAO con fármacos AVK se instauró en el HU. Príncipe de Asturias en octubre de 2016, desde entonces y hasta el 1 de mayo de 2021 se han realizado 92 formaciones. Los criterios de inclusión son la indica-

ción de anticoagulación a largo plazo y la capacidad de controlar una aplicación móvil básica. El organigrama de la formación inicial y el seguimiento se muestran en la [figura 1](#). Para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento se recogen de la historia clínica electrónica las complicaciones relacionadas con el TAO y el TRT.

Resultados: Los datos demográficos se muestran en la [tabla I](#). Se incluyen un total de 92 pacientes. Mediana de edad de 49 años (16-88). Mediana de seguimiento 25 meses (1-55). En su mayoría hombres (63 %). Medianas de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED de bajo riesgo. El principal motivo de anticoagulación fue la enfermedad tromboembólica (ETE) venosa (32,6 %), en su mayoría de repetición, con un 26,6 % de trombofilia asociada. En segundo lugar, las prótesis mecánicas cardiacas (26 %) seguidas del síndrome antifosfolípido venoso (23,9 %). 5 pacientes han abandonado el programa: 2 por paso a anticoagulantes orales directos, 2 por no cumplir las normas del programa y 1 por ingreso en centro penitenciario. La mediana del TRT es de 67,5 % (19-100). En la [tabla II](#) se analizan los TRT y las complicaciones trombohemorrágicas teniendo en cuenta dos grandes grupos de indicación de TAO: síndrome antifosfolípido (SAF) y no SAF (fundamentalmente prótesis metálica, ETE venosa e ICTUS). No se han registrado diferencias en el TRT por estos grupos diagnósticos, solo llama la atención que el caso del SAF, a mayor positividad de anticuerpos antifosfolípidos, menos TRT tienen los pacientes. La incidencia de complicaciones hemorrágicas, homogéneamente repartida entre los diagnósticos, fue del 5,5 % (n = 5): fueron sangrados menores en contexto de INR elevado (1 epistaxis, 1 hiposfagma, 1 hematuria y 1 hematoma escrotal tras traumatismo) salvo 1 hematoma subdural en un paciente con prótesis metálica tras caída casual e INR en este momento de 2.2. Se ha producido un único evento de retrombosis en un paciente SAF doble positivo, con trombosis de repetición, que ha motivado un aumento del rango de INR objetivo a 3-4.

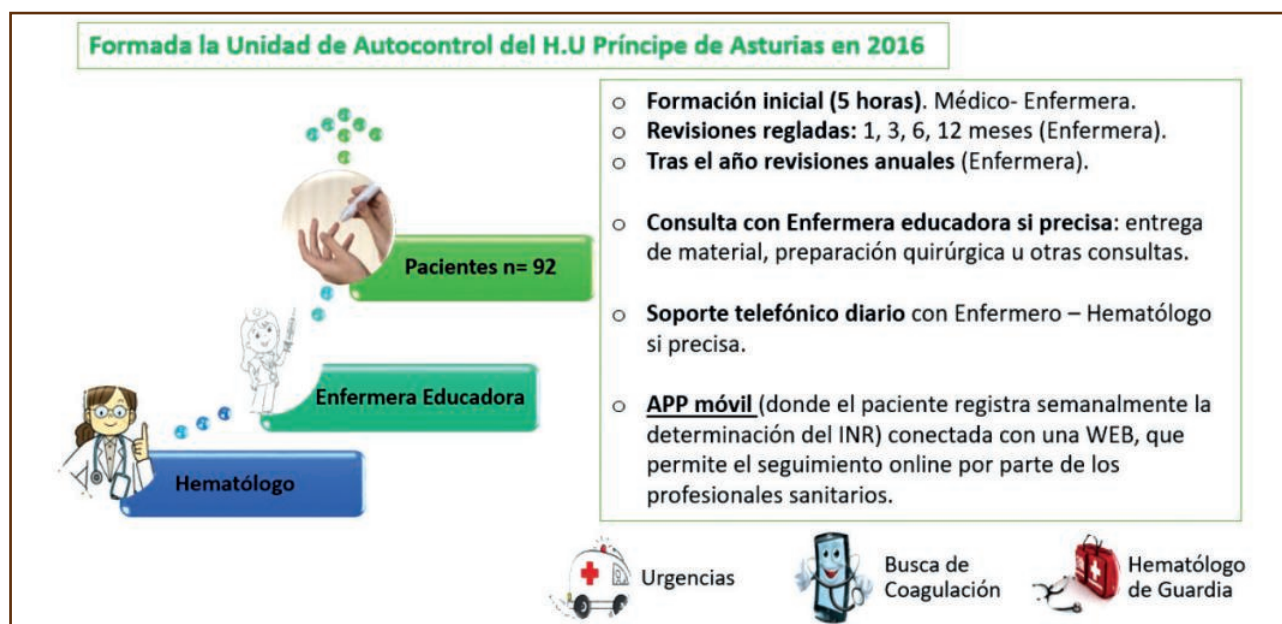


Figura 1. Organigrama de formación y seguimiento de los pacientes en el Programa de Autocontrol.

Tabla I. Características demográficas de la población	
n = 92 (%)	
Edad mediana (rango)	49 (16-88)
Mediana de seguimiento (rango)	25 meses (1-55)
Sexo	Hombre: n = 58 (63 %)
	Mujeres: n = 34 (37 %)
CHA ₂ DS ₂ -VASc mediana (rango)	2 (2-8)
HAS-BLED mediana (rango)	1 (0-3)
Motivo de TAO	ETE venosa* n = 30 (32,6 %)
	Prótesis metálica cardiaca n = 24 (26 %)
	SAF venoso n = 22 (23,9 %)
	ICTUS cardioembólico n = 5 (5,4 %)
	SAF arterial n = 4 (4,4 %)
	FA con valvulopatía reumática n = 4 (4,4 %)
	Agenesia de cava n = 3 (3,3 %)

Tabla I (Cont.). Características demográficas de la población		
n = 92 (%)		
Trombofilia [†] : n = 64 (%)	Normal	n = 31 (48,4 %)
	No solicitada	n = 16 (25 %)
	FV Leiden heterocigoto	n = 9 (14 %)
	Gen de la protrombina heterocigoto	n = 3 (4,7 %)
	FV Leiden homocigoto	n = 2 (3,2 %)
	FVIII elevado	n = 2 (3,2 %)
	Déficit de PC	n = 1 (1,5 %)
Seguimiento	Sí	n = 87 (94,6 %)
	No	n = 5 (5,4 %)
TRT %mediana (rango)	67,5 % (19-100)	

TAO: Tratamiento anticoagulante oral; ETE: enfermedad tromboembólica; SAF: síndrome antifosfolípido; FA: fibrilación auricular; PC: proteína C; TRT: tiempo en rango terapéutico. *En su mayoría trombosis de repetición, son pacientes sin anticuerpos antifosfolípidos. †Valorada en todos los casos, salvo, los diagnósticos de prótesis metálica cardiaca, v fibrilación auricular con valvulopatía reumática e ICTUS. La positividad de los anticuerpos antifosfolípidos fue considerada de forma independiente.

Continúa en la columna siguiente

Tabla II. Eficacia del tratamiento medido en tiempo en rango terapéutico y complicaciones trombohemorrágicas por grupos diagnósticos							
	SAF venoso y arterial: n = 26 (28,26 %)			No SAF: n = 66 (71,8 %)			
	TRT % mediana (rango)	Eventos trombóticos n = 1 (1,1 %)	Eventos hemorrágicos n = 2 (2,2 %)		TRT % mediana (rango)	Eventos trombóticos n = 0	Eventos hemorrágicos n = 3 (3,3 %)
Simple positivo* n = 11(42,3 %)	78,5 % (49-100)	0 %	0 %	Prótesis metálica cardiaca n = 24 (36,4 %)	65 % (19-87)	0 %	n = 1 (1,1 %)
Doble positivo* n = 10(38,5 %)	53,5 % (38-100)	n = 1 (1,1 %)	n = 1 (1,1 %)	ETE venosa e ICTUS n = 35 (53 %)	65 % (25-100)	0 %	n = 1 (1,1 %)
Triple positivo* n = 5 (19,2 %)	53 % (38-71)	0 %	n = 1 (1,1 %)	Otras~ n = 7 (10,6 %)	75 % (26-93)	0 %	n = 1 (1,1 %)
Total n = 26 (28,2 %)	68 % (38-100)	Total n = 92		Total n = 66 (71,8 %)	67,5 % (19-100)	Total n = 92	

SAF: síndrome antifosfolípido; TRT: tiempo en rango terapéutico; ETE: enfermedad tromboembólica. *Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM o anticuerpos anti-β2 glicoproteínas IgG o IgM. Simple: solo un positivo, doble dos positivos y triple los tres positivos. †Otras: fibrilación auricular con valvulopatía reumática y agenesia de cava.

Conclusiones: Los resultados avalan el Programa de Autocontrol del TAO en nuestro centro y demuestran que un paciente capacitado, empoderado, autosuficiente y conocedor de su enfermedad es capaz de manejar su tratamiento anticoagulante oral igual o mejor que lo haría un hematólogo especialista.

Conflictos de interés: los autores no presentan conflictos de intereses

PO-317 Impacto de la función renal en los resultados clínicos y biológicos en pacientes del mundo real tratados con ACOD

Corrochano M, Acosta-Isaac R, Mojal S, Plaza M, Muñoz R, Souto JC

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen en parte una excreción renal (variable según el fármaco). Se podría hipotetizar que un filtrado glomerular (FG) supranormal puede conducir a una dosificación subóptima y, por lo tanto, a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos. Existe una advertencia de la FDA y EMA con respecto al uso de edoxabán en pacientes con FG > 95 mL/min. Cabe resaltar que esta efectividad relativamente menor en FG supranormal también se observó con rivaroxabán en el ensayo ROCKET-AF y con apixabán en el ensayo ARISTOTLE pero no con dabigatrán. Los datos en pacientes en vida real no confirman este riesgo teórico. El objetivo principal de este estudio es comparar las características de pacientes con FG > 90 mL/min frente a aquellos con FG normales, incluidos parámetros biológicos (actividad anti-Xa) y la incidencia de complicaciones trombóticas.

Métodos: Estudio observacional prospectivo, unicéntrico, de pacientes anticoagulados con ACOD (Proyecto MACACOD). Los pacientes recibían las dosis correspondientes de los fármacos según ficha técnica. En todos los pacientes recibiendo edoxabán, apixabán o rivaroxabán se determinó la actividad anti-Xa del fármaco pre y post-toma del mismo (HemosIL, Liquid anti-Xa, Werfen) y también se midió la concentración plasmática de edoxabán (HemosIL, Liquid anti-Xa calibrado para-edoxabán) en un subgrupo (n = 387) de pacientes tratados con este fármaco. Realizamos un análisis bivariado de las variables basales según el FG de los pacientes (< 90 mL/min vs. > 90mL/min). Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Resultados: Se analizaron 903 pacientes anticoagulados con ACOD, 97.2 % de ellos anticoagulados por FA y 2.8 % por ETEV. 106 pacientes tenían un FG > 90 mL/min y recibían los siguientes ACOD: 59 edoxabán, 20 apixabán, 22 dabigatrán y 5 rivaroxabán. El seguimiento fue de 494.6 pacientes-año siendo la media de seguimiento de 8.2 meses (rango: 3.5-13.6). Las características basales de la población, según su filtrado glomerular, se describen en la **tabla I**. No se observaron diferencias estadística-

mente significativas en la actividad anti-Xa de los fármacos en los momentos valle (predosis) y pico (posdosis) entre los pacientes con FG < 90 mL/min y aquellos con FG > 90 mL/min (p = 0.180). Lo mismo ocurrió con las concentraciones plasmáticas de edoxabán (p = 0.388). Se observaron 9 complicaciones trombóticas graves durante el seguimiento (1.8 % pacientes-año), 8 de ellas se dieron en el grupo de pacientes con FG < 90mL/min y 1 en un paciente con FG > 90 mL/min tratado con dabigatrán (AVC isquémico). A pesar de observarse una mayor incidencia de complicaciones en el grupo de pacientes con FG normal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p > 0.05) frente al grupo con FG supranormal.

Tabla I.

	FG < 90 mL/min (n = 797)	FG ≥ 90 mL/min (n = 106)	p-valor
Sexo (hombre)	n = 397 (49,8 %)	n = 82 (77,4 %)	< 0,001
Edad, media (SD) y rango	79,2 ± 7,4 (rango 31-97)	67,93 ± 8,5 (rango 38-83)	< 0,001
Índice comorbilidad de Charlson, media (SD)	1,5 ± 1,4	1,5 ± 1,5	0,995
IMC , media (SD)	27,0 ± 4,4	31,7 ± 5,4	< 0,001
CHA2DS2-VASc score, mediana [p25-p75]	4 [3-5]	3 [2-4]	< 0,001
FG(mL/min), media (SD) y rango	56,4 ± 16,8 (rango 16-89,9)	111,2 ± 20,2 (rango 90-188,9)	< 0,001
Actividad anti-Xa predosis, mediana [p25-p75]	0,16 [0,09-0,35]	0,12 [0,08-0,39]	0,481
Actividad anti-Xa posdosis, mediana [p25-p75]	1,33 [1,00-1,92]	1,37 [1,12-1,61]	0,762
	n = 345	n = 42	
Concentraciones plasmáticas (edoxabán) predosis, media (SD)	34,0 ± 25,4	31,4 ± 24,6	0,180
Concentraciones plasmáticas (edoxabán) posdosis, media (SD)	241,9 ± 90,2	255,3 ± 94,13	0,388

Conclusiones: En nuestra población de pacientes anticoagulados con ACOD no hay mayor incidencia de complicaciones trombóticas en los pacientes con FG supranormal. Así mismo, la actividad anti-Xa de estos fármacos y la concentración plasmática de edoxabán, no parecen estar influenciadas por el FG.

Agradecimientos: a DAIICHI-SANKYO España por su apoyo al proyecto MACACOD.

PO-318 Dosificación inadecuada de los anticoagulantes orales de acción directa en una cohorte española con fibrilación auricular

Navarro-Almenzar B¹, Cerezo Manchado JJ², García Candel F³

¹Hospital General Universitario Rafael Méndez. Lorca, Murcia. ²Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en el mundo, y la principal causa de anticoagulación. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son usados cada vez con más frecuencia para la prevención del ictus isquémico en estos pacientes. Cada ACOD tiene dos presentaciones: la dosis estándar y la dosis ajustada, según las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de ellos.

Objetivo: Evaluar la frecuencia, la seguridad y efectividad de la prescripción de dosis incorrectas en pacientes con FA.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con FA que iniciaron tratamiento con un ACOD (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán o edoxabán) entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016, en tres hospitales españoles (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Comarcal del Noroeste y Hospital Vega Baja). Las dosis inadecuadas fueron analizadas según las recomendaciones de las fichas técnicas. Se recogieron las tasas de mortalidad, eventos hemorrágicos y tromboembólicos. El seguimiento medio fue 1,7 años. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS® v25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Resultados: Se incluyeron un total de 2218 pacientes, de los cuales, 506 (23 %) estaban recibiendo una dosis inadecuada, la mayoría de ellos, una dosis incorrectamente reducida (87 %). En la **tabla I** se muestran las características principales de la cohorte. Rivaroxabán fue el fármaco que se dosificó de manera errónea con más frecuencia, mientras que dabigatrán fue el mejor dosificado (**Fig. 1**). Se observó una mayor tasa de mortalidad en el grupo infradosificado, comparado con el grupo que tomaba la dosis correcta (13,6 vs. 8,5 %, $p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos o hemorrágicos entre los distintos grupos (**Tabla II**, ver página siguiente). En el análisis multivariado, la edad avanzada se asoció de manera significativa con la prescripción errónea, tanto por exceso como por defecto. El antecedente de sangrado mayor previo y el fármaco rivaroxabán, se asociaron con la prescripción

de una dosis incorrectamente reducida, mientras que la puntuación elevada en la escala CHA₂DS₂-VASc y el fármaco dabigatrán, fueron factores predictores de recibir una dosis incorrectamente estándar.

Tabla I. Características principales de la cohorte (n = 2218)

Edad (años)	76 ± 9
Sexo (mujer)	1116 (53 %)
Tabaco	142 (6 %)
Alcoholismo	49 (2 %)
ClCr (ml/min)	74 ± 35
Hipertensión arterial	1943 (88 %)
Diabetes mellitus	734 (33 %)
Insuficiencia cardíaca	416 (19 %)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,0 ± 1,6
HAS-BLED	2,4 ± 0,9

AIT: accidente isquémico transitorio; ClCr: aclaramiento de creatinina.

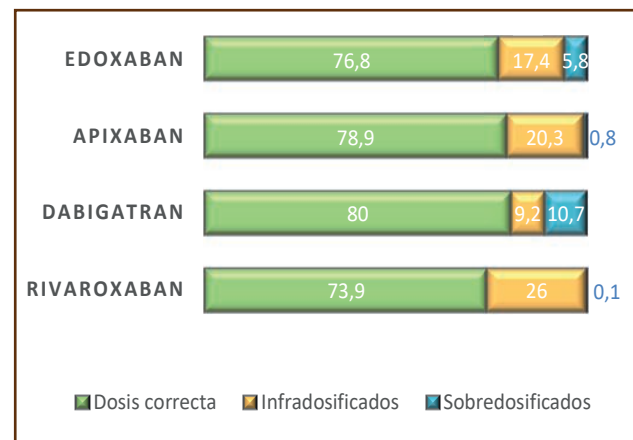


Figura 1. Dosificación según tipo de ACOD.

Conclusiones:

1. Casi un cuarto de la población recibe una dosis inadecuada según las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, lo cual se traduce en una mayor tasa de mortalidad en pacientes infradosificados.
2. No se ha podido demostrar la asociación entre una mayor tasa de eventos isquémicos en los infradosificados, o eventos hemorrágicos en los sobredosificados.

	Dosis incorrecta n = 506		Dosis correcta n = 1712	p ^a	p ^b
	Infradosificado	Sobredosificado			
Mortalidad	69 (13,6 %)	5 (8,6 %)	145 (8,5 %)	< 0,001	0,974
Ictus isquémico/AIT	16 (3,6 %)	2 (3,4 %)	51 (3,0 %)	0,532	0,840
Embolia sistémica	0	1 (1,7 %)	3 (0,2 %)	0,743	0,015
Hemorragia intracraneal	3 (0,6 %)	0	10 (0,6 %)	0,841	0,559
Sangrado mayor	25 (5,5 %)	3 (6,7 %)	88 (5,1 %)	0,727	0,995
Sangrado menor	73 (14,4 %)	7 (12,0 %)	226 (13,12 %)	0,100	0,796

AIT: accidente isquémico transitorio; p^a: infradosificado vs. dosis correcta; p^b: sobredosificado vs. dosis correcta.

PO-319 Evaluación de la adherencia al tratamiento con ACOD desde una consulta de enfermería al mes de prescripción

De Moya Romero JR^{1,2}, Morello González D¹, Valera Lloris R^{1,2}, Arroyo Martín I¹, Ortiz Algarra A³, Martínez Sabater A^{1,2}, Ballestar Tarín ML², Trujillo Barberá S⁴, Bueno Marcilla AB¹, Martí Sáez E¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. ²Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería y Podología. Universitat de València. Valencia. ³Servicio de Hematología. Hospital del Vinalopó. Elche, Alicante. ⁴Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería. Universidad Europea de Valencia. Valencia

Introducción: Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) están indicados para la prevención y tratamiento de trombosis venosa y arterial. Estos fármacos poseen una farmacodinamia predecible y estable que se caracteriza por un mecanismo de acción y metabolización muy rápido. La no adherencia a los ACOD influye en la tasa de eventos tromboembólicos que podrían ser prevenidos por este grupo de fármacos. Existen estudios que indican que las tasas de adherencia a estos fármacos no son óptimas. El objetivo de nuestro estudio es determinar la tasa de adherencia a los ACOD al mes de su inicio.

Métodos: Se realizó seguimiento telefónico de la adherencia farmacológica desde la consulta de enfermería de la Unidad de Hemostasia del Hospital Clínico de Valencia. Para determinar la adherencia de los participantes se realizaban las siguientes preguntas:

1. ¿Está usted tomando su ACOD? Respuesta correcta: sí.
2. Indique el nombre de su ACOD. Respuesta correcta: fármaco prescrito.
3. Indíquenos como debe de tomar su ACOD. Respuesta correcta: posología por ficha técnica de cada ACOD.

Si el paciente o familiar erraba en alguna de las preguntas realizadas se indicaba que el sujeto no era adherente. Simultáneamente se procedía a la detección de eventos hemorrágicos y confirmación de correcta prescripción farmacológica atendidas a edad, peso, tasa de filtrado glomerular estimado por la fórmula Cockcroft-Gault, como parte del seguimiento clínico de personas anticoaguladas con ACOD de nuestra unidad.

Resultados: Los datos fueron recogidos desde el 1 de febrero de 2021 hasta el 27 de mayo de 2021. En dicho periodo se le ha realizado seguimiento a un total de 100 personas, de las cuales el 38 % eran Varones y el 62 % mujeres. Del total 87 (87 %) tomaban ACODS por fibrilación auricular (FA), 2 por trombosis venosa profunda (TVP) y 11 por TEP (tromboembolismo pulmonar). La media de edad se establece en 76.9 años con una desviación estándar de ± 11.399 . El 28.3 % tenía asociada diabetes mellitus y 70,7 % padecía de Hipertensión Arterial. El 84,4 % tomaba 5 o más fármacos en total junto con su ACOD. El 2 % de nuestra población precisó un cambio de posología de su ACOD ajustada a edad, peso y función renal. El 94.9 % de nuestra población presentaba adherencia a la toma de ACODS y el 5,1 % no tomaba o no tomaba correctamente su ACOD. El análisis bivariado entre adherencia y sexo, motivo de prescripción, posología de los ACODS, DM, HTA y polimedición no ha demostrado asociación estadística (chi-cuadrado $p > 0.05$) en la adherencia de nuestros pacientes. El único factor que se asocia a una disminución de la adherencia a los ACODS es el haber sufrido algún evento hemorrágico durante el tiempo de prescripción (chi-cuadrado: $p = 0.01$). La tasa de sangrado al mes de prescripción se estableció en el 4 %.

Conclusiones:

1. El sangrado asociado al uso de ACOD se establece como factor que disminuye la adherencia farmacológica de las personas que toman estos fármacos.
2. La tasa de no Adherencia se establece al 5 % al mes de tratamiento.
3. Solo un 2 % de los sujetos precisó de ajuste posológico al mes de tratamiento.

PO-320 Anticoagulantes de acción directa. Nuevos test de laboratorio para situaciones de urgencia

Bonete Román MC, García-Donas Gabaldón G, Martínez Chinchilla C, García Díez M, Jiménez Morales S, Rodríguez Fernández A

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son una alternativa a los antagonistas de vitamina K (AVK). Su perfil de farmacodinamia y farmacocinética es más predecible, por lo que no requieren monitorización rutinaria de la coagulación. Alteran los test básicos de coagulación, pero éstos no proporcionan una evaluación del nivel y efecto del fármaco en sangre, a diferencia de otros métodos cromogénicos más específicos. La evaluación de la exposición al fármaco y su efecto anticoagulante sería útil en situaciones especiales, acumulación del fármaco por insuficiencia renal o hepática, malabsorción, obesidad o urgencia. Estas circunstancias, la interpretación de los resultados y las implicaciones clínicas son debatidas, ya que no existen muchos estudios y no se conoce con exactitud las concentraciones en las que deberían estar en situaciones normales.

Objetivo y métodos: Medición de las concentraciones de los fármacos en pacientes voluntarios tratados con ACOD por fibrilación auricular no valvular (FANV) en dos momentos diferentes, en el valle (previo a la toma) y en el pico (tras 3 horas de la toma del fármaco). Se midió en todas las muestras el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), anti-Xa (calibrado para heparina) en los ACOD anti-Xa y tiempo de trombina (TT) para dabigatrán. Las concentraciones de los fármacos anti-Xa se midieron con el test específico STA-Liquid anti-Xa (Stago) y las de dabigatrán con el STA-ECaII (Stago). El objetivo fue conocer los rangos de sus concentraciones en situaciones normales, en el momento de menor y mayor concentración, así como comparar con los test básicos de coagulación para valorar paralelismos y sacar conclusiones en situaciones de urgencia.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (59 % hombres, media de edad 71 [IQR 41-88] años): 3 dabigatrán 150 mg/12 horas, 2 dabigatrán 110 mg/12 horas, 8 rivaroxabán 20 mg/24

horas, 2 rivaroxabán 15 mg/horas, 14 apixabán 5 mg/12 horas y 1 apixabán 2,5 mg/12 horas. Los resultados de los diferentes tests en el pico y en el valle se muestran en la [tabla I](#). En todas las muestras de Dabigatrán el TT no coaguló y todos los resultados de TTPa y TP eran patológicos. El test con mayor correlación estadística con la concentración del ACOD fue el anti-Xa (calibrado para heparina) especialmente en el momento valle con $p < 0.0001$ ([Fig. 1](#)).

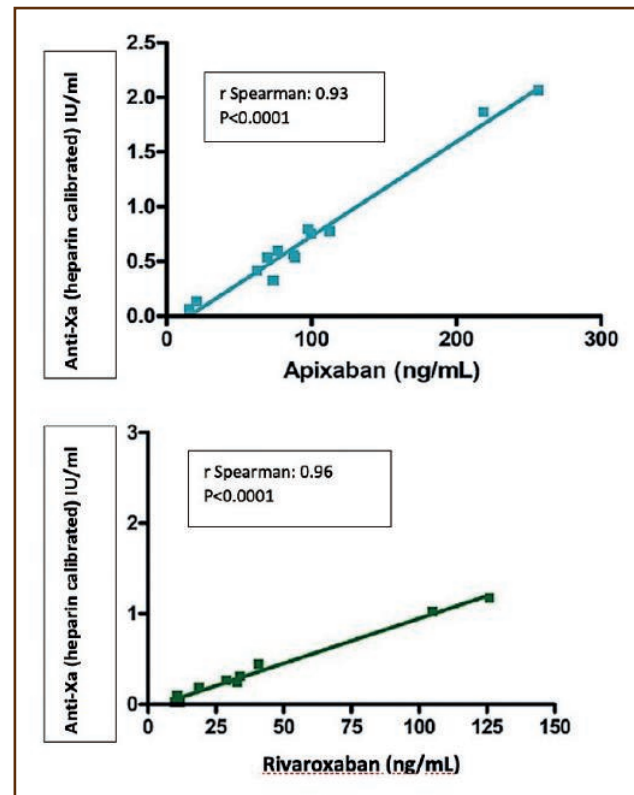


Figura 1. Correlación entre el anti-Xa (calibrado por heparina) y los niveles de ACOD en el momento valle.

Tabla I.	Apixabán (n = 15) mediana (percentil 25-75)		Rivaroxabán (n = 10) mediana (percentil 25-75)		Dabigatrán (n = 5) mediana (percentil 25-75)	
	Valle	Pico	Valle	Pico	Valle	Pico
TP ratio (rango normal 0,8-1,2)	1,05 (1,00-1,08)	1,14 (1,08-1,18)	1,02 (0,94-1,32)	1,29 (1,24-1,94)	1,25 (1,21-1,26)	1,33 (1,30-1,42)
TTPa ratio (rango normal 0,8-1,2)	1,15 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,4)	1,4 (1,3-1,7)	1,7 (1,6-1,9)	2,1 (1,8-2,2)
Anti-Xa IU/ml (calibrado heparina)	0,56 (0,36-0,78)	1,79 (1,25-2,01)	0,25 (0,05-0,73)	1,7 (1,63-1,75)		
Concentración ng/ml	82 (66-106)	223 (157-303)	31 (11-73)	228 (170-338)	190 (158-205)	300 (245-335)

Conclusiones:

1. Las concentraciones de nuestros pacientes en el pico y en el valle están dentro de los rangos presentados en la literatura excepto para Dabigatrán que en nuestro estudio son más altas y pudo deberse al escaso número de pacientes con este fármaco evaluados.
2. Similar a lo ya descrito dabigatrán es el fármaco que más altera los estudios de coagulación sobre todo el TTPa en el pico. Apixabán es el fármaco que menos prolonga el TTPa y TP que podría estar normal incluso en concentraciones terapéuticas, por ello no son test útiles para saber el estado de anticoagulación del paciente.
3. Para pacientes tratados con ACOD los test más adecuados para medir su concentración en sangre serían los test cromogénicos específicos, pero si éstos no están disponibles, una determinación de anti-Xa calibrado para heparina podría orientar a la concentración en sangre de niveles clínicamente relevantes en los ACOD inhibidores del factor Xa.
4. Los niveles en valle de apixabán son superiores a Rivaroxabán tanto para el anti-Xa (calibrado para heparina) como para el test específico debido a la toma cada 12 horas en vez de cada 24 horas.

Resultados: Población de 143 pacientes. Mediana de edad 73 años. Mayoría de hombres (54,5 %). El 79 % presentaban sobrepeso u obesidad, y la mayoría algún factor de riesgo cardiovascular. El 30 % presentaban antecedentes de valvulopatía, ninguna severa. Datos demográficos en **tabla I**. El principal motivo de anticoagulación fue la FA (81,1 %). La **tabla II** muestra el manejo de los pacientes al diagnóstico, en su mayoría en Urgencias. El tratamiento de elección fue AVK (39,1 %) y en segundo lugar la combinación de AVK con HBPM (25,9 %). La dosis de HBPM fue correcta en la mayoría de los casos (93,3 %). Medianas de CHA2DS2-VASc (3) y HAS-BLED (1), bajas. Una vez el paciente es valorado en consulta de anticoagulación, se cambia el AVK/HBPM a ACOD, en los pacientes en TA con AVK crónico, revisando el ETT previo y en los de FA *de novo*, de forma precoz, gracias al autovisado, sin esperar el ETT (**Tabla III**). La mediana de días hasta la consulta de cardiología fue de 56 (11,5 a 165). En los diagnosticados antes de 2020 la mediana desde ETT hasta el inicio del ACOD fue 2,7 años (0,22 a 7,25). A partir de 2020, la mediana desde el inicio del ACOD hasta el ETT fue de 10,5 días (-14 a 58). La incidencia de EM severas entre todos los pacientes fue del 0 %. Se registraron un 13,3 % de eventos hemorrágicos, en su mayoría menores (7,7 %). La incidencia de trombosis fue de un 2,8 %.

PO-321 Anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular: ha llegado el momento de mejorar la calidad de vida de los pacientes

López de Hontanar Torres G, Gutiérrez Jomarrón I, Flores Ballester E, Rodríguez Barquero P, Castilla García L, Argüello Marina M, Aspa Cilleruelo JM, Martínez Vázquez C, López Rubio M, Magro Mazo E, Martín Guerrero Y, Conde Royo D, Callejas M, García Ramírez P, Villafuerte P, García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son el tratamiento de primera opción en la fibrilación auricular (FA) sin estenosis mitral (EM) severa ni prótesis valvular mecánica. La pandemia por SARS-CoV-2 ha facilitado con el autovisado la prescripción de los ACOD y ha mostrado una de las grandes ventajas de estos fármacos frente a los anti-vitamina K (AVK): no necesitar en la mayoría de los casos controles periódicos.

Objetivos: Evaluar la correcta prescripción y el perfil de seguridad de los ACOD. Analizar si los ACOD pautados por FA *de novo*, durante la pandemia por SARS-CoV-2, antes de la valoración con ecocardiograma transtorácico (ETT) fue correcta.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de pacientes tratados con ACOD por FA/Flutter del año 2012 al 2021. Se analizaron datos demográficos, tratamiento anticoagulante inicial, ACOD prescrito, complicaciones asociadas al tratamiento y valoración en consulta de Cardiología con un ETT para asegurar la ausencia de contraindicación por valvulopatía.

Tabla I. Datos demográficos

n = 143 (%)		
Sexo	Hombres	78 (54,5 %)
	Mujeres	65 (45,5 %)
Edad (años)	Mediana	73
	IQR	66-81
IMC	Mediana	30
	IQR	26,78 a 33,11
	n IMC > 25	113 (79 %)
Tiempo de seguimiento (años)	Mediana	1,26
	IQR	0,79 a 6,83
FRCV	HTA	119 (83,2 %)
	DL	84 (58,7 %)
	DM	47 (32,9 %)
AP de cardiopatía	ICC	23 (16,1 %)
	Stent	9 (6,3 %)
	IAM	9 (6,3 %)
	Angina	8 (5,6 %)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Datos demográficos		
n = 143 (%)		
AP de valvulopatías n = 43 (30,1 %)	EAO	9 (12,5 %)
	IAO	17 (23,6 %)
	EM	2 (2,8 %)
	IM	31 (43,1 %)
	ET	13 (18,1 %)
	Total	72
AP de trombosis	ACVA	11 (7,7 %)
	EDEV	5 (3,5 %)
AP de diátesis hemorrágica n = 26 (18,2 %), mayor 10 (7 %), menor 16 (11,2 %)	Digestivo	16 (61,5 %)
	Ginecológico	3 (11,5 %)
	ORL	3 (11,5 %)
	Hematuria	2 (7,7 %)
	Intracraneal	2 (7,7 %)

IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartílico; AP: antecedentes personales; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión; DL: dislipemia; DM: diabetes; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EAO: estenosis aórtica; IAO: insuficiencia aórtica; EM: estenosis mitral; IM: insuficiencia mitral; ET: estenosis tricuspídea; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; ORL: otorrinolaringológicos.

Tabla II. Anticoagulación al diagnóstico		
n = 143 (%)		
Motivo de TA	FA	116 (81,1 %)
	Flutter	23 (16,1 %)
	Fibriloflutter	4 (2,8 %)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Mediana	3
	IQR	2- 4
	Alto riesgo ≥ 7	4 (2,8 %)
HAS-BLED	Mediana	1
	IQR	1-2
TA inicial Servicio de Urgencias	AVK	56 (39,1 %)
	AVK + HBPM	37 (25,9 %)
	HBPM	27 (18,9 %)
	No disponible	23 (16,1 %)

TA: terapia anticoagulante; FA: fibrilación auricular; IQR: rango intercuartílico; AVK: anti-vitamina k; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Tabla III. Inicio de ACOD y seguimiento			
n = 143 (%)			
ACOD pautado consulta de anticoagulación	Edoxabán (mg)	60	34 (23,8 %)
		30	11 (7,7 %)
		15	1 (0,7 %)
	Dabigatrán (mg)	110	24 (16,8 %)
		150	16 (11,2 %)
	Apixabán (mg)	5	24 (16,8 %)
2,5		9 (6,3 %)	
Rivaroxabán (mg)	20	20 (14 %)	
	15	4 (2,8 %)	
	< 30	1 (0,7 %)	
Función renal (TFG por CKD-EPI en ml/ min/1,73 m ²)	30-50	18 (12,6 %)	
	> 50	121 (84,6 %)	
	No disponible	3 (2,1 %)	
	Mediana	94	
Días hasta inicio ACOD	IQR	14 a 1257	
	Coefficiente de asimetría de Pearson	1,94	
	Mediana	56	
Días hasta consulta cardiología	IQR	11,5 a 165,5	
	Sí	118 (82,5 %)	
ETT disponible	No	25 (17,5 %)	
	Tiempo desde inicio de ACOD hasta ETT	Diagnóstico antes de 2020 (años) n = 68 (47,6 %) IQR	Mediana -2,7 -7,25 a -0,22
Diagnóstico a partir de 2020 (días) n = 75 (52,4 %) IQR		Mediana 10,5 -14 a 58	
Complicaciones trombóticas		Apixabán	2 (50 %)
	Rivaroxabán	1 IAM (25 %)	
	Dabigatrán	1 ETE arterial (25 %)	
	Total	4 (2,8 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla III (Cont.). Inicio de ACOD y seguimiento			
n = 143 (%)			
Complicaciones hemorrágicas	Edoxabán	8 (42,1 %)	
	Apixabán	6 (31,6 %)	
	Rivaroxabán	3 (15,8 %)	
	Dabigatrán	2 (10,5 %)	
	Total	19 (13,3 %)	
Origen complicaciones hemorrágicas	Mayores (n = 8)	HIC*	3(37,5 %)
		Digestivo	2 (25 %)
		Hemopericardio	1 (12,5 %)
		Sangrado prótesis articular	1 (12,5 %)
		Hematuria	1 (12,5 %)
		Total	8 (5,6 %)
	Menores	11 (7,7 %)	
Cambio de ACOD n = 5 (3,5 %)	Intolerancia	4 (80 %)	
	Sangrados	1 (20 %)	
Suspensión de ACOD n = 5 (3,5 %)	CVE o ablación con retorno a ritmo sinusal	2 (40 %)	
	Sangrados	2 (40 %)	
	Enfermedad renal crónica	1 (20 %)	

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; mg: miligramo; TFG: tasa de filtrado glomerular; IQR: rango intercuartílico; ETT: ecocardiograma transtorácico; IAM: Infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolismo pulmonar; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ETE: enfermedad tromboembólica; HIC: hemorragia intracraneal; ORL: otorrinolaringológico; CVE: cardioversión eléctrica. *1 en contexto de un tumor cerebral, 1 en paciente con enfermedad renal crónica avanzada e infección grave intercurrente, 1 sin factor precipitante.

Conclusión:

1. Con un manejo adecuado, los ACOD son el tratamiento de elección en pacientes con FA, no siendo necesario antes de su inicio realizar un ETT dada la baja incidencia de EM.
2. Son seguros, eficaces y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Conflictos de interés: los autores no presentan conflictos de intereses.

PO-322 Impact of oral anticoagulants on postoperative atrial fibrillation long-term mortality and thromboembolic events: a meta-analysis

Fragão-Marques M¹⁻³, Teixeira F³, Mancio J^{1,3}, Machado I², Seixas N⁴, Falcão-Pires I^{1,3}, Leite-Moreira A¹⁻³

¹Cardiovascular Research and Development Centre. Faculty of Medicine. University of Porto. Porto, Portugal. ²São João University Hospital Centre. Porto, Portugal. ³Faculty of Medicine. University of Porto. Porto, Portugal. ⁴Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia. Vila Nova de Gaia, Portugal

Background/aims: Post-operative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication after cardiac surgery. Recent studies had shown this phenomenon is no longer considered transitory and is associated with higher risk of thromboembolic events or death. The aim of this study was to explore if oral anticoagulation therapy improves these outcomes.

Materials and methods: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science and Chrochrane Database were systematically searched. Selected studies included patients that received oral anticoagulation therapy versus no anticoagulation as prevention for stroke, thromboembolic events or mortality in patients with POAF.

Results: Overall, five studies, including 6906 patients (1537 with oral anticoagulants [OAC] vs. 5369 without OAC), met the inclusion criteria for qualitative synthesis. Patients had a wide gender distribution (38.6 %-82.3 %), with all being older than 65 years (67.5-85). Warfarin was the most elected anticoagulation therapy (83 %-100 %). This treatment was associated with a lower risk of thromboembolic events (HR 0.51 [0.33 - 0.79], p = 0.002), while no statistically significant difference in all-cause mortality was observed (1.04 [0.64 - 1.69], p = 0.87). A subgroup analysis showed that excluding a paper focusing on TAVR, all-cause mortality decreased with OAC therapy, although non-significantly (HR is 0.84 [0.64 - 1.09], p = 0.19).

Conclusions:

1. OAC therapy prevents long-term thromboembolism in POAF patients submitted to cardiac surgery.
2. Long-term mortality was similar in these patients, regardless of OAC treatment.

PO-323 Manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) tratados con anticoagulantes de acción directa (ACOD): intervención desde el servicio de hematología

Carral Tatay A¹, Orts Martínez MI¹, Navarro Gonzalo I¹, Arilla Morell MJ², Sanz Caballer MÁ¹, Gimeno Broset MT¹, Castillo Valero I³, Rodilla Sala E¹

¹Hospital de Sagunto. Valencia. ²Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Hospital Universitario de la Plana. Valencia

Introducción: El empleo de ACOD en pacientes con FANV en España es menor que en países de nuestro entorno, siendo es-

casos los estudios de vida real. Los ACOD son medicamentos de alto riesgo que deben manejarse cuidadosamente, siendo esencial a este respecto la implicación de los Servicios de Hematología.

Métodos: En 2012 se inició en el Servicio de Hematología del Hospital Comarcal de Sagunto (Valencia) un programa integral para el manejo de pacientes con FANV anticoagulados con ACOD, que además de aspectos formativos y de coordinación con otros servicios del hospital y atención primaria, incluía un seguimiento sistemático, realizándose controles clínico-analíticos a los 3 meses, 1-2 y 3 años.

Resultados: Analizamos 490 episodios de tratamiento con una mediana de seguimiento 24 meses (apixabán 2,5 mg: 9,4 %, apixabán 5 mg: 21,4 %, dabigatrán 75 mg: 0,6 %, dabigatrán 110 mg: 12,4 %, dabigatrán 150 mg: 19,8 %, rivaroxabán 15 mg: 17,8 % y rivaroxabán 20 mg: 18,6 %) en 445 pacientes que iniciaron ACOD entre enero 2012 y diciembre 2016. Los pacientes a los que se prescribió apixabán 2,5 mg eran más mayores, con mayor puntuación CHA₂DS₂VASc y menor aclaramiento creatinina, presentando un perfil opuesto los tratados con dabigatrán 150 mg rivaroxabán 20 mg.

En 31,8 % de los episodios se interrumpió el ACOD antes de finalizar el estudio, siendo las causas más frecuentes: pérdida de seguimiento: 1,4 %, fallecimiento por ictus/hemorragia: 0,8 % o por otras causas: 7,8 %, hemorragia: 4,3 %, insuficiencia renal (IR): 3,3 %, toxicidad: 2,4 %, ictus 2,2 %. Cuando se interrumpió el ACOD, en 54,2 % de los episodios se eligió otro ACOD como tratamiento alternativo. Así, durante el periodo de estudio 9,4 % de los pacientes cambiaron a otro ACOD o precisaron ajuste de dosis (dabigatrán: 13,6 %, rivaroxabán: 9,7 %, apixabán: 3,9 %). Apixabán fue el ACOD alternativo elegido más frecuentemente. Las razones para el cambio fueron: toxicidad (23,8 %) (9/10 casos debido a dispepsia con dabigatrán), hemorragia (21,4 %) e IR (16,7 %). Las tasas de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) fueron 1,64/0,54 eventos/100 pacientes-año. Las tasas de hemorragia mayor, no mayor clínicamente relevante (HNMCR) e intracraneal fueron 2,4, 5 y 0,5 eventos/100 pacientes-año. Las localizaciones más frecuentes fueron gastrointestinal y genitourinaria. En el análisis multivariable, ictus previo (RR: 4,229, IC 95 %: 1,517-11,791, p = 0,006) y edad (RR: 1,196, IC 95 %: 1,052-1,359, p = 0,006) fueron predictores de tromboembolismo, el empleo concomitante de antiplaquetarios (RR: 7,052, IC 95 %:

2,277-21,838, p = 0,001), sexo masculino (RR: 2,096, IC 95 %: 1,180-3,722, p = 0,0012) y edad (RR: 1,072, IC: 1,022-1,125, p = 0,005) lo fueron de hemorragia (Tablas I y II).

Tabla I. Ajuste de dosis y cambios entre ACOD

	Pacientes que cambian no. (%)	ACOD alternativo prescrito	
		DOAC	n
Total	42/445 (9,4 %)		
<i>Rivaroxabán</i>	16/165 (9,7 %)		
20 mg	12/87 (13,8 %)	R15 A5 D110	7 4 1
15 mg	4/78 (5,1 %)	A2,5 A5 R20	2 1 1
<i>Dabigatrán</i>	21/154 (13,6 %)		
150 mg	11/96 (11,4 %)	A5 R20 D110	5 3 3
110 mg	8/55 (14,5 %)	A2,5 A5 D150 R15	4 2 1 1
75 mg	2/3 (66,6 %)	D110	2
<i>Apixabán</i>	5/126 (3,9 %)		
5 mg	5/92 (5,4 %)	A2,5 R15	4 1
2,5 mg	0/34 (0 %)		

Solo se muestran los pacientes con el primer ajuste dosis o cambio de ACOD. 1 paciente cambió 3 veces: D150 ≥ D110 ≥ A5 ≥ A2.5 y otro 2 veces: D75 ≥ D110 ≥ A2.5.

Tabla II. Características basales de los pacientes

	Apixabán 2,5 mg	Apixabán 5 mg	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Rivaroxabán 15 mg	Rivaroxabán 20 mg	Dabigatrán 75 mg	Total	
Número de episodios	n = 46 (9,4 %)	n = 105 (21,4 %)	n = 61 (12,4 %)	n = 97 (19,8 %)	n = 87 (17,8 %)	n = 91 (18,6 %)	n = 3 (0,6 %)	n = 490 (100 %)	
<i>Seguimiento (meses)</i>									
Mediana	21,6	24	24	24	24	24	7,7	24	NS
Rango intercuartil	(12-34)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(6,8-21,8)	(12-36)	
<i>Edad - años</i>									
Mediana	83	74	80	71	79	71	79	76	< 0,001
Rango intercuartil	(80-86)	(69-78)	(78-82)	(64-76)	(77-82)	(66-75)	(78,5-81,5)	(70-80)	

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Características basales de los pacientes									
	Apixabán 2,5 mg	Apixabán 5 mg	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Rivaroxabán 15 mg	Rivaroxabán 20 mg	Dabigatrán 75 mg	Total	
Sexo mujer - n (%)	27 (58,7 %)	47 (44,8 %)	34 (55,7 %)	37 (38,1 %)	45 (51,7 %)	36 (39,6 %)	3 (100 %)	229 (46,7 %)	NS
<i>Aclaramiento creatinina ml/min</i>									
Mediana	42	68	65	83,5	58	79	47	68	< 0,001
Rango intercuartil	(33,3-52)	(55-88)	(52-77)	(71- 102,3)	(45- 70)	(61-107,5)	(41-55,5)	(53,8-88)	
<i>CHAD_sVASc</i>									
Mediana	5,5	4	5	3	5	3	5	4	< 0,001
Rango intercuartil	(4-6)	(3-5)	(4-6)	(2-5)	(4-6)	(2-4)	(4,5-6)	(3-5)	
Ictus, TIA o TE previo - n (%)	21 (45,7 %)	18 (17,1 %)	21 (34,4 %)	29 (29,9 %)	28 (32,2 %)	17 (18,7 %)	1 (33,3 %)	135 (27,6 %)	< 0,001
<i>HAS-BLED</i>									
Mediana	2	1	1	1	1	1	1	1	< 0,001
Rango intercuartil	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-1)	(1-2)	(1-2)	
Antiplaquetarios - n (%)	0 (0 %)	1 (0,95 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	4 (4,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (1,2 %)	NS

Conclusiones:

1. En la era de los ACOD sigue siendo esencial la implicación de los Servicios de Hematología en el control de la terapia anticoagulante.
2. Un porcentaje no despreciable de pacientes precisó cambio a otro ACOD, siendo menos frecuente en pacientes con apixabán.
3. Tanto las tasas de ictus/AIT y hemorragia como los factores predictivos para las mismas coinciden con los reportados en la literatura.
4. Nuestro estudio complementa los escasos datos disponibles sobre el empleo de ACOD en España.

PO-324 Comportamiento en vida real de los anticoagulantes orales de acción directa en la población con fibrilación auricular de edad avanzada

Navarro-Almenzar B¹, García-Candel F², Cerezo-Manchado JJ³

¹Hospital General Universitario Rafael Méndez. Murcia. ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia ³Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia

Introducción: La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) va aumentando progresivamente con la edad. En la población mayor de 80 años, la prevalencia de FA llega al 17 %. Sin embargo, a pesar de ser la población mayoritaria, la evidencia del uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en este subgrupo de pacientes no está clara, especialmente en lo que respecta al riesgo de sangrado.

Objetivo: Analizar la seguridad y efectividad de los ACOD en la población con FA de edad avanzada (≥ 80 años).

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con FA que iniciaron tratamiento con un ACOD (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán o edoxabán) entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2016, en tres hospitales españoles (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Comarcal del Noroeste y Hospital Vega Baja). Se analizaron las tasas de mortalidad, eventos hemorrágicos y tromboembólicos. El seguimiento medio fue 1,7 años. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS® v25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

Resultados: Se incluyeron un total de 2492 pacientes con FA, de los cuales, 1032 pacientes tenían una edad mayor o igual a 80 años. En la [tabla I](#) se muestran las características principales de esta población. Al comparar con la población general, observamos una mayor tasa de mortalidad en la población de edad avanzada (10,4 vs. 3,8/100 pacientes-año, $p < 0,001$), e ictus isquémico (2,2 vs. 1,4/100 pacientes-año, $p = 0,045$), así como una tendencia a un incremento en la tasa de sangrado mayor (3,5 vs. 2,6/100 pacientes-año, $p = 0,080$) ([Tabla II](#)). El principal origen del sangrado mayor fue el digestivo (57 %). Al dividir el grupo en rangos de edad (65-74 años, 75-84 años, ≥ 85 años), las tasas de mortalidad e ictus isquémico aumentaban gradualmente. En cuanto a los sangrados mayores, esta dinámica no se cumplía exactamente ([Fig. 1](#)). En el análisis multivariante, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neoplasia se asociaron de manera significativa con un incremento de mortalidad, mientras que la valvulopatía y la neoplasia fueron factores predictores de sangrado mayor.

Tabla I. Características basales de la población ≥ 80 años vs. < 80 años

Características clínicas	
Edad (años)	84 ± 3
Sexo (mujer)	619 (60,0 %)
<i>Tipo de ACOD</i>	
- Rivaroxabán	442 (42,8 %)
- Apixabán	429 (41,6 %)
- Dabigatrán	131 (12,7 %)
- Edoxabán	30 (2,9 %)
Dosis estándar	340 (33,0 %)
FG (ml/min)	55,4 ± 20,3
- FG < 50 ml/min	375 (40,2 %)
Escala de riesgo	
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,8 ± 1,4
HAS-BLED	2,7 ± 0,9

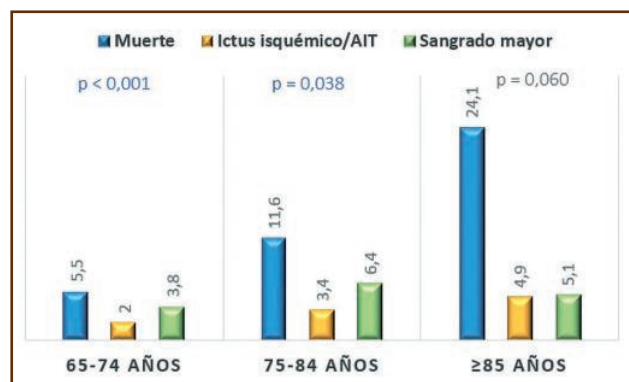


Figura 1. Eventos (%) según rango de edad.

Tabla II. Eventos en la población ≥ 80 años vs. < 80 años

	Edad ≥ 80		Edad < 80		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Muerte	182 (17,7)		94 (6,5)		
- Cardiovascular	55 (30,2)	10,4	28 (29,8)	3,8	< 0,001
- No cardiovascular	108 (59,3)		56 (59,6)		
- Indeterminado	19 (10,5)		10 (10,6)		
Ictus isquémico/AIT	39 (3,8)	2,2	35 (2,4)	1,4	0,045
Embolismo sistémico	4 (0,4)	0,2	1 (0,1)	0,00	0,079
Hemorragia intracraneal	7 (0,7)	0,4	6 (0,4)	0,2	0,360
Sangrado mayor	62 (6,0)	3,5	65 (4,5)	2,6	0,080
Sangrado menor	145 (14,1)	8,3	188 (12,9)	7,6	0,388

AIT: accidente isquémico transitorio; Ev.100 pac-año: eventos 100 pacientes-año.

Conclusiones:

1. La población de edad avanzada es especialmente susceptible, con una mayor tasa de mortalidad e ictus isquémico, que aumentan progresivamente con la edad.
2. La tasa de sangrado mayor también tiende a aumentar con la edad.

P0-325 Estudio observacional sobre la incidencia de eventos hemorrágicos y/o trombóticos en pacientes tratados con los ACOD

García León N¹, Vidal Laso R², Acedo Domínguez N³, García Jiménez L², Arribalzaba Juaristi K⁴, Pascual Izquierdo C⁵, Fernández Jiménez B⁶, Gutiérrez Jomarrón I⁷, Masso Asensio P⁸, Velasco Rodríguez D², Blanco Bañares MJ⁹, Asenjo Correa S¹⁰, Rodríguez González R¹¹, Rosado Sierra B¹², Llamas Sillero P²

¹Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. ²Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz. Madrid. ³Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ⁴Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid. ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁶Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. ⁷Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁹Hospital Universitario La Paz. Madrid. ¹⁰Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹¹Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. ¹²Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Objetivo: Conocer la incidencia de eventos hemorrágicos y/o trombóticos en los pacientes en tratamiento con ACOD por Fibrilación auricular no valvular (FANV) o trombosis venosa (TEV) en la Comunidad de Madrid, así como describir los posibles factores relacionados con la presencia de estos eventos.

Métodos: Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, longitudinal en las condiciones habituales de la práctica clínica, que incluye pacientes en tratamiento anticoagulante con ACOD desde enero 2014 hasta diciembre 2015. Todos los hospitales par-

participantes que incluyeron datos habían pasado por el CEIC de su centro. Los pacientes en tratamiento con ACOD se obtuvieron mediante la consulta a los servicios de farmacia hospitalarios. Se realizó una búsqueda en el historial clínico del paciente de los posibles eventos y se realizó la recogida de datos mediante una base electrónica (ABACOD®).

Resultados: Se incluyeron 244 pacientes, 114 tomaban apixabán, 99 dabigatrán y 31 rivaroxabán (Tabla I). Todos los pacientes tenían una indicación de anticoagulación por FANV excepto 5 que era por TEV. Se objetivaron 28 eventos hemorrágicos (11,5 %), de los cuales el 16 % fueron clínicamente relevantes (16). Un 7 % de los pacientes presentaron eventos trombóticos estando anticoagulados (8) (Tabla II). La clínica hemorrágica más frecuente fue el sangrado digestivo y el intracraneal (10 pacientes) y el evento trombótico más frecuente fue el ictus/AIT (6 pacientes) (Tabla III). En la distribución de las complicaciones hemorrágicas por ACOD, se objetivaron 14 episodios de sangrado en los pacientes con apixabán (7 clínicamente relevantes y 7 no relevantes), sin relación con la dosis ya que el 78 % (11) tomaba 2.5 mg/12h. En los pacientes con dabigatrán, 11 presentaron un episodio hemorrágico (8 clínicamente relevante y 3 no relevante), y el 82 % de estos pacientes tomaba 110 mg/12h. En los pacientes con rivaroxabán, 1 tuvo una hemorragia intracraneal y 2 tuvieron hematomas no complicados, todos ellos estaban con dosis de 20 mg/24 h.

	Dabigatrán n = 99	Apixabán n = 114	Rivaroxabán n = 31
HTA	83	90	18
Ictus previo	37	54	11
ICC	19	19	5
AP de trombosis	4	4	5
AP de hemorragia	11	25	6
ACO previa	37	48	20
Antiagregación	16 (13 AAS + 3 clopidogrel)	17 (12 AAS + 5 clopidogrel)	7 (6 AAS + 1 clopidogrel)
I. renal	11	24	2
I. hepática	1	0	0
DM	27	32	6
Cáncer	9	9	5
Edad	79 (53-97)	82 (39-99)	79 (52-95)
CHADSVASC > 4	48	58	1
HASBLED > 2	55	75	17
Dosis ajustada	73 (110 mg/12 h)	49 (2,5 mg/12 h)	8 (15 mg/24 h)

Tipo de ACOD	Eventos hemorrágicos n = 28	Eventos trombóticos n = 8	
Dabigatrán	150 mg/12 h	2	1
	110 mg/12 h	9	3
Apixabán	5 mg/12 h	3	2
	2,5 mg/12 h	11	0
Rivaroxabán	20 mg/24 h	3	0
	15 mg/24 h	0	2

Hemorragias clínicamente significativas	
Hematuria	2
Hemorragia intracraneal	4
Hemorragia digestiva	6
Sangrado ocular	1
Hematoma pared abdominal que precisó transfusión	3
Hemorragias sin repercusión clínica	
Hematomas	12
Eventos trombóticos	
ICTUS/AIT	6
IAM	1
Embolia periférica	1

Los pacientes con trombosis y que estaban con dabigatrán, 3 tenían antecedentes de cáncer y ninguno trombosis previa. De aquellos que tomaban apixabán, ninguno había tenido cáncer o trombosis y los pacientes con rivaroxabán, 1 tenía antecedente de cáncer y otro había sufrido una trombosis previa.

Conclusiones:

1. La utilización de los ACOD es segura y ha demostrado ser una buena opción terapéutica. El ajuste de dosis no disminuyó en nuestra serie los eventos hemorrágicos.
2. Consideramos muy importante tener en cuenta los antecedentes hemorrágicos previos del paciente así como la medicación concomitante para valorar el tipo y dosis de ACOD más adecuado para cada paciente.

Financiación: El estudio parte de una iniciativa independiente de los investigadores y contó con una financiación de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (3000 euros).

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-326 Complejo protrombínico como reversor de tratamiento de anticoagulación oral: datos en vida real

Melero Valentín P, Fernández Mellid E, Peleteiro Raíndo A, Cid López M, Bao Pérez L, Alonso Vence N, González Pérez S, Abuín Blanco A, Albors Ferreiro M, Ferreiro Ferro R, Vilariño MD, Díaz Arias J, Mosquera Orgueira A, Sempere P

Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

Introducción y objetivos: El incremento de pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), ha supuesto un aumento del uso de antidotos en casos de hemorragias agudas de riesgo vital y cirugías urgentes. El complejo protrombínico (CCP) es una alternativa eficaz en la reversión de los efectos de los anticoagulantes orales. Se pretende realizar una revisión crítica del uso de idarucizumab y CCP como reversores anticoagulación oral de nuestro Centro.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con peticiones urgentes a Servicio de farmacia de idarucizumab o CCP. Se han localizado 10 pacientes con Dabigatrán y 31 pacientes con anti-Xa o AVK. Se recogen características del paciente, indicación del reversor, dosis recibida y su ajuste a protocolo, posibles efectos adversos.

Resultados: Mostramos las características y las indicaciones de los pacientes que recibieron idarucizumab en la [tabla I](#). A destacar que ha quedado fuera de este análisis un paciente bajo tratamiento con Rivaroxabán en el que se administró idarucizumab y luego CCP, sin observarse eventos adversos. Todos tenían indicación por cirugía urgente o hemorragia vital, salvo un caso dudoso de hemorragia subdural aguda con escala de Glasgow 15 sin criterio quirúrgico urgente. Se observó eficacia en el control hemorrágico o cirugías sin sangrado excesivos, y no se documentaron eventos trombóticos a los 30 días ([Tabla II](#)).

Conclusiones:

1. En el análisis retrospectivo realizado, aunque corresponde a un período corto de tiempo para unos fármacos cuyo uso teórico debiera ser infrecuente, impresiona de que en el caso de idarucizumab se ajusta a los protocolos establecidos (hemorragia con riesgo vital, cirugía no demorable) y a dosis correcta, esto último favorecido por su pauta a dosis fija y su supervisión previa por Farmacia y Hematología.
2. En el caso de los anti-Xa el uso de CCP es más impreciso, principalmente en cuanto a dosis (57 % casos bien ajustados, 43 % dosis infraterapéuticas, recibiendo de media solo un 45 % (rango 25-65 %) de lo adecuado), sin compromiso de efectividad, siendo los criterios para su indicación, mucho menos ajustados a protocolo.

ACOD	Media edad	Indicación	Criterio vital	Dosis correcta	Eventos adversos
Dabigatrán: 10	77 (rango 74-94)	Hemorragia: 5 Cirugía urgente: 5	Sí: 9 Dudoso: 1	Sí	No

Hemorragias: 4 sistema nervioso central, 1 digestivo. Cirugía urgente: 2 roturas viscera hueca, 2 colecistitis agudas, 1 oclusión intestinal.

TAO	Indicación TAO	Media edad	Indicación CCP	Criterio vital	Dosis correcta	Efectivo
Acenocumarol: 22	FA: 15	77 (rango 54-94)	QX urgente: 7	Sí: 19	Sí: 11	Sí: 20
	PBAO: 3		Hemorragia: 13			
	PMAO: 2		QX programada: 1	No: 3	No: 11	No: 2
	EDEV: 2		Punción Lumbar: 1			
Warfarina: 2	FA: 1	78 (rango 76-80)	QX urgente: 2	Sí: 2	Sí: 0	Sí
	PMAO: 1			No: 0	No: 2	
Apixabán: 3	FA: 6	80 (rango 71-93)	QX urgente: 5 Hemorragia: 2	Sí: 6	Sí: 3	Sí
Edoxabán: 1	TEp: 1			No: 1	No: 3	
Rivaroxabán: 3						

FA: fibrilación auricular; PBAO: prótesis biológica aórtica; PMAO: prótesis mecánica aórtica; EDEV: enfermedad tromboembólica; TEp: tromboembolismo pulmonar; QX: cirugía.

3. Por último el uso del CCP en reversión de AVK es anárquico, no se realiza supervisión externa por Farmacia y/o Hematología en la mayoría de casos (20 % que sí), un 13 % no corresponden a situaciones de riesgo vital, no se ajusta a peso y se toma en cuenta casi exclusivamente el INR, con dosis excesivas en un 17 % de casos e infraterapéuticas en un 29 %, sin complicaciones hemorrágicas o trombóticas.
4. Para concluir, debido a que se trata de una reversión farmacológica en pacientes de riesgo, consideramos que deben existir circuitos hospitalarios de control y supervisión de estas medicaciones, para mejorar la dosificación y ajustar su uso a las situaciones recomendadas por las guías de práctica clínica y protocolos asistenciales. No hemos detectado efectos adversos relacionados con su uso inadecuado pero no se puede descartar su aparición pues nuestra casuística es todavía reducida.

PO-327 Utilidad del control de la tromboprofilaxis con anti-Xa en gestantes obesas de alto riesgo trombótico

Rodríguez Alén A, de la Torre de la Paz M, Rollón Simón N, Daza Pozo S, Abío Calvete M, Parrilla Navamuel L, Figaredo García-Mina G, Jiménez Sánchez M, Rodríguez Gómez O, García López A, Moreno Ramírez S, Albiño Salazar KG, Cuesta Tovar J

Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo

Introducción: Aunque el riesgo absoluto es relativamente bajo (1,2 por 100.000 gestaciones), la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad durante el embarazo en los países desarrollados. La obesidad es un factor de riesgo bien establecido en la gestación, sin embargo no está bien definido en qué mujeres estaría indicada la profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Las distintas guías internacionales sobre el tema tienen un bajo nivel de evidencia y ofrecen recomendaciones diferentes y en ocasiones contradictorias. En mujeres con muy alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, peso extremo o insuficiencia renal puede ser útil la monitorización de la actividad anti-Xa, aunque su utilización es controvertida. Presentamos nuestra experiencia sobre este tema en gestantes obesas de alto riesgo trombótico en los últimos 5 años.

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de todas las gestantes obesas (IMC > 30 kg/m²) derivadas a nuestra consulta para valoración y control de la profilaxis antitrombótica entre el 1/5/2015 y el 1/5/2020. Hemos recogido de la historia clínica los datos demográficos, factores de riesgo, tratamiento antitrombótico, complicaciones trombóticas y hemorrágicas y resultados de los embarazos. Los análisis de anti-Xa se realizaron utilizando el método cromogénico HemosIL™ Liquid Heparin de Werfen en un coagulómetro ACL TOP®, según el procedimiento habitual, con unos resultados diana de 0,3-0,4 UI/mL a las 3,5-4 horas de la administración de la HBPM.

Resultados: Se incluyeron 71 gestaciones consecutivas, en 66 mujeres, con profilaxis con HBPM (65/71 con enoxaparina). La mediana de edad fue de 35 años (18-47) y el peso de 99 kg (62-155). El IMC estuvo comprendido entre 30,1 y 66,4 kg/m² (mediana: 34,7). El resto de factores de riesgo se muestran en la tabla I. Se obtuvieron niveles de anti-Xa al menos una vez por trimestre en todas excepto en dos gestaciones, con el objetivo de alcanzar unos niveles pico de 0,3-0,4 UI/mL. La dosis media diaria de enoxaparina en el segundo y tercer trimestre fue de 80 mg/día, guardando una buena correlación con el IMC (Fig. 1). El 55 % recibió además tratamiento antiagregante. Se registraron sangrados significativos en 3 pacientes (uno de ellos grave, que precisó transfusión de hemoderivados, tras cesárea complicada en un embarazo gemelar). Dos pacientes fueron diagnosticados de trombosis venosa superficial de extremidades inferiores (una de ellas antes de comenzar la tromboprofilaxis). No se observó ningún caso de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Hubo tres abortos de primer trimestre (4,2 %) y 68 partos (60 únicos y 8 gemelares). Se precisó cesárea en el 45,6 % de los casos. El 92,6 % de las mujeres pudieron recibir analgesia neuroaxial (todas ellas sin complicaciones). Se prescribió profilaxis posparto en la mayoría de los casos, con una media de 27 días de duración (Tabla II).

Conclusiones:

1. La tromboprofilaxis individualizada en gestantes obesas de alto riesgo es segura y eficaz.
2. En nuestra experiencia, la determinación de los niveles de anti-Xa nos ha ayudado a elegir la dosis de HBPM con mejor balance riesgo-beneficio. La mayoría de las pacientes precisaron dosis más altas de las estándar para lograr niveles de anti-XA en el rango deseado.
3. La mayoría de partos se pudieron realizar con analgesia neuroaxial, sin complicaciones.
4. La colaboración entre hematólogos y obstetras es fundamental en el manejo de estas pacientes.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla I. Factores de riesgo (además de obesidad)

Factores de riesgo	n (%)
Edad > 35	33 (46,5)
Trombofilia (hereditaria o adquirida)	28 (39,4)
Tabaquismo	21 (29,6)
ETE) previa	17 (23,9)
Comorbilidades médicas	18 (25,4)
Fecundación <i>in vitro</i> /rep. asistida	14 (19,7)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Factores de riesgo (además de obesidad)	
Factores de riesgo	n (%)
Gestación múltiple	8 (11,3)
Historia familiar de ETEV	7 (9,8)
Paridad ≥ 3	4 (5,6)
Obesidad	
Grado I	36 (50,7)
Grado II	19 (26,8)
Grado III	12 (16,9)
Grado IV (extrema)	4 (5,6)

Tabla II. Complicaciones gestacionales y resultados obstétricos	
Abortos (primer trimestre)	3 (4,4 %)
Preeclampsia	8 (11,8 %)
Prematuridad (< 37 semanas)	6 (8,8 %)
Retraso de crecimiento intrauterino	3 (4,4 %)
Cualquiera de las anteriores	11 (16,2 %)
Trombosis (superficiales)	2 (2,9 %)
Hemorragias	
Menores	2 (2,9 %)
Mayores	1 (1,5 %)
Reacciones alérgicas locales	2 (2,9 %)
Cesáreas	31 (45,6 %)
Analgesia neuroaxial	63 (92,6 %)

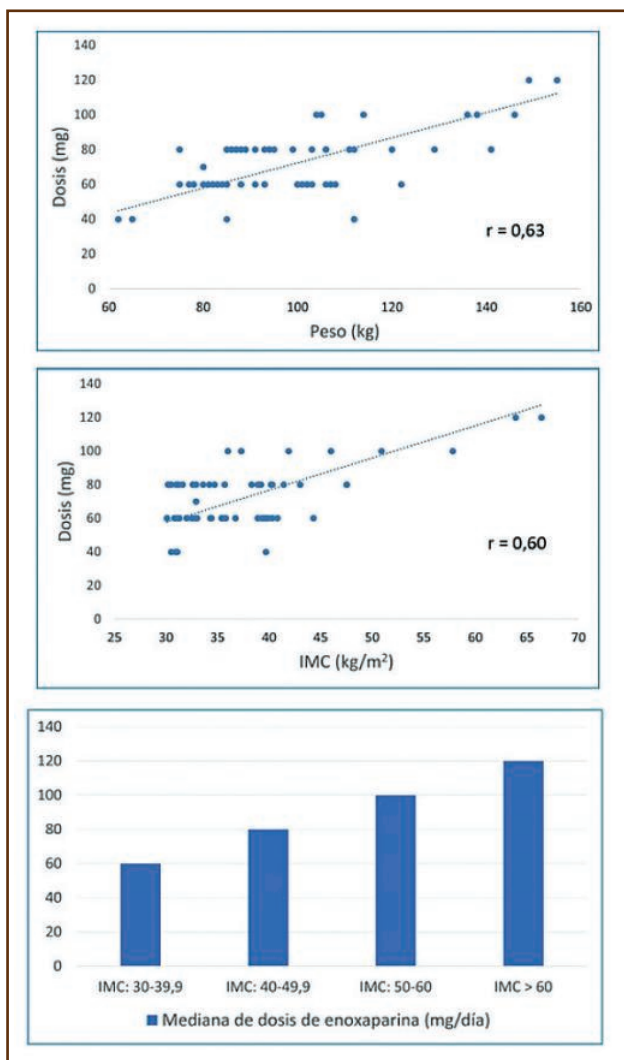


Figura 1. Relación entre peso, IMC y mediana de dosis diaria de enoxaparina.

PO-328 Idarucizumab para la reversión de dabigatrán: experiencia en vida real de un hospital terciario

Barzaló Burbano PA¹, Pérez Rus G¹, García González X², García Sánchez S², Díez Martín JL¹, Pascual Izquierdo C¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, y ²Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Idarucizumab, nombre comercial Praxbind®, es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante de forma rápida y completa. Disponible para su uso en España desde junio 2016 tras su aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En ficha técnica tiene doble indicación: cirugía urgente y hemorragia mayor. El objetivo del presente estudio fue describir la experiencia con idarucizumab en un centro de alta complejidad de Madrid.

Métodos: Se incluyeron a todos los pacientes con prescripción electrónica de idarucizumab en el HGUGM del 03 octubre de 2014 hasta el 20 de marzo de 2021. A partir de las historias clínicas se recolectaron: datos demográficos, comorbilidades con riesgo de sangrado y trombosis, parámetros de laboratorio, indicación y dosis de dabigatrán, reinicio de la anticoagulación, efectos adversos y muerte al mes de la infusión. Las variables categóricas se describen en proporciones y porcentajes y las cuantitativas en medianas.

Resultados: Se identificaron 24 pacientes con prescripción de idarucizumab, se excluyeron 7 ya que el fármaco no se administró. Tres pacientes incluidos fueron registrados previamente en el

ensayo clínico RE-VERSE AD. De los 17 pacientes incluidos, todos recibían dabigatrán para la prevención de ictus por fibrilación auricular y flutter no valvular. La mediana de edad fue 71 años, 64.7 % eran hombres y 35.3 % mujeres. Las principales características, comorbilidades y parámetros de laboratorio registrados a la llegada a Urgencias se recogen en la **tabla I**. El 65 % (11) tenía un aPTT prolongado con una mediana de 46.1 seg. La principal indicación de reversión de la anticoagulación fue cirugía urgente (52.9 %), seguida de sangrado mayor (41.2 %). Un paciente presentó intoxicación por dabigatrán por insuficiencia renal aguda sobre enfermedad renal crónica. La cirugía más frecuente fue la cardíaca y dentro de éstas el trasplante cardíaco, el sangrado más frecuente fue el digestivo (**Fig. 1 A y B**). La mediana entre el tiempo de la administración y el inicio de la cirugía o el fin del sangrado fue de 4 horas. En los 30 días tras la infusión murió un paciente con trasplante cardíaco, en este caso se documentó una

trombosis auricular que requirió reintervención quirúrgica. Ningún paciente presentó sangrado después de la infusión de idarucizumab. La mediana de reinicio de la anticoagulación fue 3 días (mín. 0, máx. 41). El 82.4 % (14) reinició a los pocos días la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas y al alta el 60 % (10) mantuvo HBPM o reinició dabigatrán o un nuevo anticoagulante oral directo (ACOD).

Tabla I. Características de los pacientes tratados con idarucizumab	
	n = 17
Indicación idarucizumab n (%)	
Cirugía	9 (52,9 %)
Hemorragia	7 (41,2 %)
Intoxicación por dabigatrán	1 (5,9 %)
Indicación dabigatrán n (%)	
Fibrilación auricular	14 (82,4 %)
Flutter auricular	3 (17,6 %)
Dosis dabigatrán c 12 h	
150 mg	10 (58,8 %)
110 mg	7 (41,2 %)
Características	
Hombres n (%)	11 (64,7 %)
Edad (mediana, mín., máx.)	69 (39, 98)
Comorbilidades n (%)	
Cáncer activo	1 (5,9 %)
Diabetes	5 (29,4 %)
Enfermedad coronaria aguda	1 (5,9 %)
Enfermedad arterial periférica	1 (5,9 %)
Enfermedad tromboembólica venosa	1 (5,9 %)
Enfermedad renal crónica	8 (47,1 %)
Hipertensión arterial	10 (58,8 %)
Insuficiencia cardíaca	12 (70,6 %)
Ictus/AIT	5 (29,4 %)
Miocardiopatía	9 (52,9 %)
Valvulopatías	6 (35,3 %)
Parámetros de laboratorio mediana (mín., máx.)	
Creatinina (mg/dL)	1,71 (0,65, 3,95)
Filtrado glomerular (mL/min/m ²)	40 (15, 60)
Hemoglobina (g/dL)	10,1 (5,6, 16,9)
aPTT (seg)	46,1 (25,6, 96)
Plaquetas (10 ³ /µl)	156 (98, 392)
Fibrinógeno (mg/dL)	453 (272, 869)

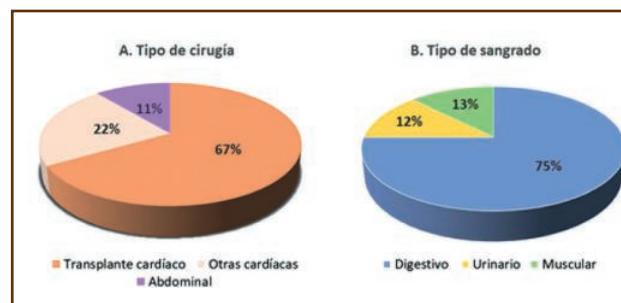


Figura 1. A. Tipo de cirugía; indicaciones quirúrgicas para reversión de la anticoagulación con idarucizumab. B. Tipo de sangrado para reversión de la anticoagulación con idarucizumab.

Conclusiones:

1. Idarucizumab se prescribe acorde a las indicaciones de la ficha técnica con la particularidad que dentro del grupo de cirugías se utiliza para la reversión de la anticoagulación previa al trasplante cardíaco, dada la amplia experiencia de dicho procedimiento en nuestro centro.
2. Idarucizumab parece un fármaco seguro y eficaz, no se evidenciaron casos de sangrado tras la infusión y se registró un único caso de trombosis auricular con fallecimiento del paciente.
3. La mayoría de pacientes habían reiniciado la anticoagulación al alta. La experiencia descrita se suma a previas y determina la seguridad y eficacia de idarucizumab dentro de la práctica clínica habitual.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-329 Control del tratamiento anticoagulante con anti-vitamina K en pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico

Vidal Laso R, Martín Herrero S, Díaz Aizpun C, Álvarez López C, Martínez-Alfonso I, Velasco Rodríguez D, Jiménez Barral E, Lázaro García A, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el desarrollo de trombosis venosa y/o arterial, asociada a la presencia confirmada de

anticuerpos antifosfolípidos (AAF). El tratamiento anticoagulante del SAF trombótico se basa en antagonistas de la vitamina K (AVK), recomendándose anticoagulación extendida por el alto riesgo de recurrencia. La presencia de AAF puede prolongar los tiempos de coagulación potenciándose este efecto en el INR realizado en sangre capilar.

Objetivo: Evaluar si existen discrepancias entre la medición del INR capilar y venoso en los pacientes con SAF trombótico anticoagulados con AVK seguidos en nuestra unidad de terapia antitrombótica. En caso de encontrarse discrepancias, detectar si se asocian a algún factor que nos permita identificar a estos pacientes.

Material y métodos: En este estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de SAF trombótico anticoagulados con acenocumarol. Se compararon los resultados de INR obtenidos mediante punción capilar y en sangre venosa. De todos los pacientes se recogieron datos sobre su edad, género, tipo de evento trombótico, perfil de AAF, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y existencia o no de conectivopatía. Se consideró discrepancia significativa entre ambos métodos de medición una diferencia de INR ≥ 0.5 . Tras iniciar tratamiento con acenocumarol y una vez alcanzado rango terapéutico de INR entre 2-3, se comenzó la medición en paralelo del INR capilar y venoso coincidiendo con los controles programados para cada paciente. La medición del INR en sangre capilar se realizó con el autoanalizador CoaguChek XS (Roche), mientras en sangre venosa citratada se analizó utilizando el reactivo HemosIL Recombiplastin 2G en analizadores ACL TOP (Werfen). Se realizaron entre 2 y 5 mediciones en paralelo por paciente. El estudio estadístico mediante chi-cuadrado se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados: Las características de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la [tabla I](#). En 20 pacientes (38 %) se observó al menos una discrepancia ≥ 0.5 en el valor del INR, confirmándose en más de una medición en 12 pacientes. Las discrepancias fueron a expensas de una sobreestimación del INR capilar. No influyó en los resultados la intensidad del anticoagulante lúpico. Los pacientes con conectivopatía presentaron discrepancias entre ambas formas de medida del INR ($p = 0.003$).

Tabla I. Características de pacientes con SAF trombótico	
n = 53, edad mediana (RIC): 55,5 (45,2-66,5)	n (%)
Sexo	
Hombre	23 (43)
Mujer	30 (57)
Raza	
Caucásica	48 (91)
Hispanica	4 (7)
Asiática	1 (2)
Afroamericana	0

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.). Características de pacientes con SAF trombótico.	
n = 53, edad mediana (RIC): 55,5 (45,2-66,5)	n (%)
HTA	21 (40)
DM	8 (15)
DL	19 (36)
Tabaquismo	14 (26)
Anticoncepción	5 (9)
Déficit vitamina D	22 (61)
Conectivopatía	10 (19)
Trombosis previa	
Arterial	22 (41)
Venosa	32 (60)
Tipo ETEV	
TVP	12 (37,5)
TEP	15 (46,9)
Cerebral	2 (6,25)
Esplácica	0
Vena central de la Retina	2 (6,25)
Otros	1 (3,1)
Tipo arterial	
Ictus	15 (68,2)
IAM	3 (13,6)
Extremidades	1 (4,5)
Renal	0
Otros	3 (13,69)
Lúpico	35 (66)
Perfil AAF	
Positividad única	15 (29)
Positividad doble	13 (25)
Positividad triple	22 (44)
Número determinaciones INR en paralelo	
2	53 (100)
3	45 (85)
4	39 (74)
5	33 (62)

Conclusiones:

1. Nuestro estudio pone en evidencia la necesidad de medir el INR venoso en paralelo con el capilar al inicio de la anticoagulación con AVK, dado que en un 38 % de pacientes con SAF el INR capilar sobreestima el INR venoso, con el consiguiente riesgo trombótico que esto conlleva.
2. La existencia de conectivopatía podría ser un factor predictor de dichas discrepancias, aunque es necesario validarlo en una serie mayor de pacientes.

PO-330 Angiopatía amiloide cerebral: un reto para la anticoagulación

Morente Constantín E, Mesa Simón B, García Ruiz MA, Jurado Chacón M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La angiopatía amiloide cerebral (AAC) se caracteriza por la acumulación de fibrillas de sustancia amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos del sistema nervioso central (arterias de pequeño y mediano tamaño y capilares) y en las leptomeninges, lo cual da lugar a una importante predisposición al sangrado intracraneal. Esta situación se puede ver complicada con eventos isquémicos/trombóticos que requieren que el paciente sea antiagregado o anticoagulado, lo cual complica más su curso clínico, teniendo en cuenta que se trata de una patología más frecuente en personas de edad avanzada (desarrollo de deterioro cognitivo, crisis epilépticas, trastornos motores).

Objetivo: Estudio retrospectivo de los casos de AAC atendidos en nuestro centro desde enero de 2009 hasta enero de 2021, con el fin de establecer cómo ha sido el manejo de su tratamiento antitrombótico.

Resultados: Contamos con 10 pacientes (4 mujeres y 6 varones) diagnosticados de AAC en nuestro centro, con una mediana de edad de 74 años (rango: 59-87). En 6 pacientes se realizó confirmación diagnóstica de imagen mediante resonancia magnética cerebral. La media de supervivencia desde el diagnóstico fue de 4,2 años. Han fallecido 6 de los 10 pacientes. Todos los pacientes presentaron hemorragia intracraneal, siendo de repetición en 4. 6 pacientes presentaron hematomas intraparenquimatosos en diferentes localizaciones, 1 paciente tuvo hematoma de los ganglios basales y 3 pacientes desarrollaron sangrados extraparenquimatosos (2 pacientes con hemorragia subaracnoidea y 1 paciente con hematoma subdural). 5 pacientes se anticoagularon con acenocumarol porque desarrollaron episodios isquémicos cerebrales: 1 paciente con infartos cerebrales múltiples, 1 paciente con infarto lacunar crónico e isquemia subcortical frontal, 2 pacientes con AIT de repetición y 1 paciente con ictus hemisférico derecho extenso. Además, 2 de estos pacientes tenían antecedente de trombosis venosa profunda y 1 de tromboembolismo pulmonar, en 2 se realizó estudio de trombofilia, hallándose solo hiperhomocisteinemia. En 4 pacientes se suspendió la anticoagulación por resangrado cerebral: en 3 se sustituyó por ácido acetilsalicílico y en 1 paciente por heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas.

Conclusiones:

1. La AAC es una patología en la que conseguir un equilibrio en el riesgo de sangrado e isquemia cerebral supone un reto para el clínico.
2. En los pacientes evaluados en nuestro estudio, la historia de resangrado cerebral ha requerido la suspensión de la anticoagulación, valorando el riesgo-beneficio y teniendo en cuenta el deterioro clínico de los pacientes.
3. Puesto que la fisiopatología de la AAC no está bien establecida, se requieren más estudios que evalúen el mecanismo etiopatogénico subyacente para poder establecer un tratamiento dirigido seguro y eficaz.

TROMBOSIS

PO-331 ¿El INR capilar es una alternativa para los pacientes con síndrome antifosfolípido?

Castilla García L, Aspa Cilleruelo JM, Gutiérrez Jomarrón I, Flores Ballester E, Argüello Marina M, Calviño Valiente E, Cintora Gil MJ, Romero Alcaraz C, Oyola Álvarez J, Saget Hernández M, Cabezas Navas I, Sola Cardenete C, Viñas Vioque MM, Parrado Navarrete D, López Rubio M, García Suárez J

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

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una patología autoinmune que cursa con trombosis venosa o arterial, en la mayoría de los casos de repetición, por este motivo la indicación de anticoagulación suele ser a largo plazo, siendo el tratamiento de elección los fármacos antivitaminas K (AVK). Es posible encontrar discrepancias entre el INR (International Normalized Ratio) capilar y venoso debido a que los anticuerpos antifosfolípidos pueden interferir con componentes plasmáticos de la pared vascular y con los reactivos utilizados para el análisis. El estándar es la medición de INR en sangre venosa. Esta práctica aumenta los tiempos de espera en la consulta, merma la calidad de vida de los pacientes e imposibilita su inclusión en programas de Autocontrol domiciliario.

Objetivos: Analizar si existen discrepancias entre la determinación del INR venoso y capilar y examinar si ello afecta a la dosificación y al ajuste posológico.

Material y métodos: Estudio descriptivo, unicéntrico y retrospectivo de 34 pacientes diagnosticados de síndrome antifosfolípido en el HU. Príncipe de Asturias. Se compararon los resultados del INR obtenidos por punción digital (capilar) y por venopunción en el mismo paciente de forma consecutiva. Con el fin de evitar sesgos analíticos las muestras se analizaron con los mismos equipos y reactivos, para el INR capilar se utilizó un coagulómetro CoaguChek® XS de Roche® y para el análisis de INR venoso se utilizó el STAR RMax2® de Stago. El tubo de coagulación se procesó, en todos los casos, en la primera media hora tras la extracción. Los coagulómetros pasan controles de calidad trimestrales. Los autores declaran que no presentan conflicto de interés.

Resultados: Las características demográficas se muestran en la [tabla I](#). Mediana de edad 58 años. La mayoría de los pacientes están en programa de Autocontrol del TAO (67,6 %) y presentan mejor TRT (67 %) que los controlados en especializada (51 %). En la [tabla II](#) se describen tanto las características clínicas como analíticas de los síndromes antifosfolípidos. La mayoría de los pacientes presentaban un SAF simple positivo (55 %) y en su mayoría (88 %) estaban anticoagulados por trombosis venosas. En 31 pacientes, las diferencias encontradas entre el INR capilar y venoso fueron inferiores a 0,3 ([Tabla III](#)) con una mediana del INR venoso y capilar de 2. En solo 3 pacientes esta diferencia fue mayor: uno de ellos presentaba un proceso infeccioso intercurrente y en dos la muestra venosa fue insuficiente. Se repitieron

los INR de estos tres pacientes y la diferencia posterior fue menor a 0.3. No se han registrado complicaciones trombohemorrágicas durante el seguimiento. El hecho de que el SAF sea doble o triple positivo tampoco influye en la variabilidad del INR, es decir, no encontramos una mayor diferencia entre el INR capilar y venoso en aquellos pacientes de mayor riesgo.

Tabla I. Características demográficas	
n = 34	
Edad (años)	58 (45-60)
Sexo	Hombres n = 19 (55,80 %)
	Mujeres n = 15 (44 %)
Modalidad de control	Autocontrol (domicilio) n = 23 (67,60 %)
	Atención especializada (hospital) n = 11 (32 %)
TRT % modalidad autocontrol	67 % (55-79)
TRT % modalidad especializada	51 % (44-74)
TAO	Sintrom® n = 32 (94 %)
	Aldocumar® n = 2 (6 %)
AP y FRCV	LES n = 16 (47 %)
	ERC n = 11 (32 %)
	HTA n = 11 (32 %)
	DL n = 9 (27 %)
	DM n = 2 (6 %)
CHADS ₂ Vasc	2 (0-3)
HASBLED	2 (0-3)
AP trombofilia	Factor VIII elevado n = 2 (5,88 %) ¹
	FV Leiden heterocigoto n = 2 (5,88 %)
Mediana de seguimiento especializada*	11 meses (3-155)
Mediana de seguimiento autocontrol*	42 meses (33-100)
Mediana de seguimiento autocontrol [†]	27 meses (14-39)

TRT: tiempo en rango terapéutico; TAO: tratamiento anticoagulante oral; AP: antecedente personal; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LES: lupus eritematoso sistémico; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus. ¹Rango de normalidad VIII (60-150 %). *Desde inicio de anticoagulación. [†]Desde inicio de autocontrol.

Tabla II. Descripción de los criterios clínicos y analíticos del síndrome antifosfolípido

n = 34		
Trombosis venosas n = 29 (88 %)	TEP n = 10 (34,5 %)	
	TVP n = 19 (65,5 %)	
Trombosis arterial n = 13 (40 %)	ACVA/AIT n = 6 (46 %)	
	Otro n = 7 (54 %)	
Retrombosis	n = 11 (33 %)	
Estudio anticuerpos antifosfolípidos	Anticoagulante lúpico	n = 33 (97 %)
	Anticuerpos anti-β2 glicoproteína n = 6 (17,64 %)	IgG n = 3 (50 %)
		IgM n = 2 (33 %)
	Anticardiolipinas n = 14 (41 %)	Ambas n = 1 (16 %)
		IgG n = 13 (92,80 %)
		IgM n = 1 (7,10 %)
Simple positivo*	n = 19 (55,80 %)	
Doble positivo [†]	n = 10 (30 %)	
Triple positivo [‡]	n = 5 (14,70 %)	

TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVp: trombosis venosa profunda; ACVA: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio. *Anticoagulante lúpico (AL), cardiolipinas o anti-β2-glicoproteínas. [†]Presencia de dos anticuerpos positivos: anticoagulante lúpico (AL), cardiolipinas o anti-β2-glicoproteínas. [‡]Presencia de los tres anticuerpos: anticoagulante lúpico (AL), cardiolipinas y anti-β2-glicoproteínas.

Tabla III. INR capilar e INR venoso

Mediana INR capilar	2 (2-3)
Mediana INR venoso	2 (2-3)
Mediana de la diferencia	0,1 (0,05-0,25)

Conclusiones:

- De acuerdo a los resultados del estudio el control de los pacientes con SAF se puede realizar mediante INR capilar sin necesidad de venopunción.
- No parecen existir diferencias significativas entre ambas técnicas y ello se refleja en la ausencia de complicaciones trombohemorrágicas durante el seguimiento.
- La posibilidad de la determinación capilar conlleva una mejoría en la calidad de vida de los pacientes minimizando el tiempo de espera en la consulta especializada y permitiendo que los pacientes de autocontrol continúen en dicha modalidad.

PO-332 Complicaciones gestacionales recurrentes: el papel de los anticuerpos antifosfolípido y la eficacia de la profilaxis

Almela Gallego A¹, Cadenas Alonso P², Martínez Robles V¹, García Furones J¹, Machado González MA¹, González Laguna S¹, Padilla Conejo I¹, Pichardo Condorhuamán L¹, Rodríguez García JA¹

¹Unidad de Hemostasia. Servicio Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León. León. ²Facultad de Ciencias Biológicas. Biotecnología. Universidad de León. León

Introducción: La presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) circulantes es motivo habitual de complicaciones gestacionales recurrentes (CGR), expresando: 1) *síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO)* clásico, definido por la combinación de criterios clínicos y analíticos [Consenso de Sídney, 2006]; 2) *morbilidad obstétrica relacionada con AAF o “SAFO incompleto”*, cuando se cumplen los criterios parcialmente; 3) *SAFO seronegativo*, con clínica compatible con SAFO sin observar los AAF clásicos. El objetivo de este estudio es describir la asociación entre las CGR y la presencia de AAF en nuestro entorno, analizando otras variables potencialmente asociadas y el éxito en posteriores gestaciones tras instaurar medidas terapéuticas.

Métodos: Estudio retrospectivo de las pacientes remitidas para estudio por CGR. Se analizaron antecedentes, clínica, hallazgos de laboratorio y resultados gestacionales posteriores según presenten o no AAF.

Resultados: Se detectó la presencia de AAF en el 15,1 % (28/ 185 pacientes remitidas (rango: 25-45 años), sin observar diferencias en las variables analizadas (p < 0,05), entre las que presentaban AAF (AAF pos) o no (AAF neg), salvo en la patología inmune asociada (17,9 % vs. 7,6 %) (Tabla I). En 24/28 (85,7 %) se detectó un único tipo de AAF, siendo AL el más habitual, en un 10,7 % la positividad fue doble y triple en el 3,6 %. Los isotipos IgG fueron más frecuentes tanto entre los aCL como los aβ2GPI. Solo en 8/28 (28,6 %) el título de AAF permitió confirmar el diagnóstico de SAFO [5 por AL (categoría IIa) y 3 por aβ2GPI (categoría IIc)]. Se consideró al resto como “SAFO probable o incompleto”.

	AAF pos (n = 28)	AAF neg (n = 157)
Edad	36,5 ± 4,3	36,6 ± 4,7
Embarazos a término previos	25,0 % (7)	29,9 % (47)
N.º abortos previos	2,68 ± 1,1	2,55 ± 1,2
F. Riesgo cardiovascular	35,7 % (10)	40,1 % (63)
Trombofilia hereditaria	10,7 % (3)	7,0 % (11)
Patología inmune asociada	17,9 % (5)	7,6 % (12)

Aunque se describe que los aβ2GPI son los más relevantes desde el punto de vista patogénico sobre la implantación, no observamos linealidad en la asociación entre las complicaciones observadas y el tipo e intensidad de AAF (R² < 0,04). Un 60,5 % (112/185) tuvo embarazo posterior, logrando 94 (83,9 %) gestación a término (GAT), similar en ambos grupos [83,7 % en AAFneg (77/92) vs. 85 % en AAFpos (17/20)]. La profilaxis con AAS ± HBPM logró mejores resultados en todos los grupos, especialmente en SAFO confirmado, que si no la realizaron (Tabla II).

	SAFO confirmado		SAFO probable e incompleto		SAFO seronegativo	
	n = 5	GAT	n = 15	GAT	n = 92	GAT
Con profilaxis	5	5 (100 %)	10	9 (90 %)	38	35 (92,1 %)
Sin profilaxis	0	0	5	3 (60 %)	54	42 (77,8 %)

Conclusiones:

1. Solo en un 15,1 % de las pacientes con CGR se detectaron AAF y únicamente un 4,3 % cumplió criterios de SAFO.
2. Un 17,9 % de las que presentaron AAF tenían patología inmune subyacente frente a solo un 7,6 % entre las que no se observaron.
3. El AL fue el más frecuentemente implicado, si bien la correlación entre las complicaciones observadas y el tipo e intensidad de los AAF fue débil.
4. La profilaxis con HBPM ± AAS logró buenos resultados en todos los grupos, especialmente ante la presencia de AAF, y superiores en todos los casos a cuando ésta no se realizó.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

PO-333 Grupo sanguíneo ABO y niveles elevados de FVIII como principales factores de trombosis venosa idiopática

Díaz Mogollón A, Cacha J, Martín Moreno L, Vázquez Rodríguez M, Ramón Soria JA, Vázquez Gómez MJ

Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Introducción: Varios estudios han documentado los niveles elevados de factor VIII (FVIII) y grupo sanguíneo ABO como factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (1). El grupo sanguíneo ABO es un determinante importante de los niveles plasmáticos del factor von Willebrand (FVW)/FVIII en un individuo, siendo aproximadamente un 25 % más alto en individuos

que tienen un grupo sanguíneo no O (grupo n-0). Entre los grupos no O, los individuos AB tienen los niveles más altos de FVIII, seguidos por el grupo B y el grupo A. El grupo sanguíneo A2, que representa aproximadamente el 20 % de la sangre de tipo A y se caracteriza por una glicosiltransferasa parcialmente no funcional, tiene niveles de FVIII/VWF más bajo que todos los grupos n-O.

Métodos: Revisamos retrospectivamente nuestra serie de pacientes con un primer episodio de TEV idiopático diagnosticado objetivamente en nuestro hospital en el período 2014-2019, excluyendo a todos los pacientes con comorbilidades significativas, según la definición de TEV no provocada de la ISTH (1). Los niveles de factor VIII medidos por método coagulativo pasados seis meses del episodio agudo y se confirmaron en una segunda determinación. Se descartó respuesta de fase aguda.

Resultados: Se incluyeron 154 pacientes, entre 20 a 80 años, una media de edad de 62.7 años, el 64 % de los casos ocurrieron en hombres y el 46 % en mujeres, con una proporción mayor de casos en hombres (H:M 1,7-1). La presentación clínica más frecuente fue la trombosis venosa profunda (TVP) (46 %), seguida de la trombosis pulmonar (TP) (32 %) y ambos (22 %). Se observaron niveles más elevados de factor VIII en pacientes de grupo no-O, en contraste, en el grupo sanguíneo 0, solo el 60 % de los casos presentó niveles elevados de FVIII. El grupo sanguíneo más representativo de la muestra fue el grupo A con el 51,8 % de pacientes, el 88 % presentaba elevación de FVIII, el grupo con mayor porcentaje de pacientes con niveles aumentados de FVIII fue el grupo AB (92 %), sin embargo fue la muestra menos representativa (8 pacientes). Al realizar el análisis estadístico entre los grupos sanguíneos de forma individual, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, al correlacionar el grupo sanguíneo con aumento en los niveles de FVIII, considerando estas variables como independientes, no obstante, al analizar al grupo de paciente de grupo 0, con pacientes agrupados como grupo no-0 (A, B, AB) los resultados para el grupo no-0, se acercan de forma importante a la significación estadística (Prueba chi-cuadrado de Pearson P 0.058), lo que podría suponer que aquellos pacientes de grupo no-0, tendrían mayor probabilidad de presentar niveles elevados de FVIII. En nuestra población de grupo sanguíneo A, se encontró el fenotipo A1 en el 96 % de los pacientes con eventos tromboembólicos venosos (Fig. 1 y Tabla I).

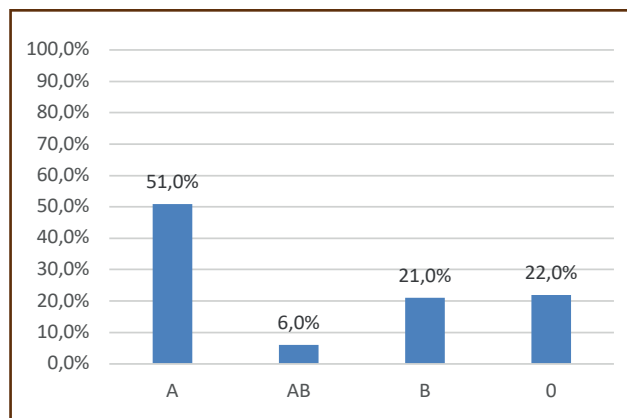


Figura 1.

Tabla I.

Grupo	N.º pacientes	FVIII (190-230)	FVIII > 230	Total FV elevado (%)
0	34	8	12	20 (60 %)
A	79	26	43	69 (88 %)
B	32	8	11	19 (61 %)
A-B	9	3	5	8 (92 %)

Conclusiones:

1. Niveles elevados de FVIII están presente en la mayoría de pacientes con tromboembolismos venosos idiopáticos.
2. El grupo sanguíneo no-0 podría suponer mayor riesgo de presentar aumento en niveles de FVIII, que podría asociarse a mayor probabilidad de presentar eventos trombóticos idiopáticos.
3. Consideremos importante de cara a estudios futuros, incluir un mayor número de pacientes, para intentar lograr la significación estadística, demostrando la correlación entre grupo sanguíneo y niveles de factor VIII, que podría convertir el grupo sanguíneo como un factor genético influyente en la etiología de la trombosis venosa idiopática.
4. El fenotipo A1, continúa observándose en mayor proporción de pacientes del grupo sanguíneo A, que presenta aumento en niveles de FVIII.
5. En base a los resultados, consideramos relevante la determinación del grupo sanguíneo en dentro del estudio de pacientes con episodios trombóticos idiopáticos.

Bibliografía:

1. Kearon C, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(7):1480-3. DOI: 10.1111/jth.13336

PO-334 Enfermedad tromboembólica venosa en edad pediátrica: experiencia en un hospital de tercer nivel

Sánchez Cayuela Á¹, Suito Alcántara M², Miranda Pinzón N¹, Tabares Cardona E¹, Català Bardisa E¹, Cabirta Touzon A¹, Rodríguez Aquino Y¹, Martín Rodríguez, Serna Pareja Á¹, Martínez García MF², Benítez Hidalgo O², Gironella Mesa M¹, Bosch Albareda F¹

¹Servicio de Hematología y ²Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes pediátricos es infrecuente, aunque con incidencia creciente en los últimos años. Existen escasos datos que asesoren tanto su prevención como tratamiento, por lo que su

manejo no está estandarizado y resulta complejo. En general, se intenta instaurar un tratamiento que resulte eficaz con la mínima duración posible para evitar efectos secundarios. Este suele realizarse con heparinas de bajo peso molecular por vía subcutánea, u oral con antagonistas de la vitamina K. Conocer los principales factores relacionados con esta entidad resulta fundamental para poder estratificar el riesgo de cada paciente y determinar de forma acorde la duración del tratamiento anticoagulante. El objetivo del presente estudio es caracterizar a la población pediátrica diagnosticada de ETEV (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y describir factores asociados a su desarrollo, así como las características de su tratamiento. Como objetivo secundario, determinar si existen factores que puedan asociarse a la necesidad de tratamiento anticoagulante de manera indefinida.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se recabaron de forma consecutiva los datos de 77 pacientes pediátricos con antecedente de ETEV en el periodo de 2002- 2020, en condiciones de práctica clínica habitual. Las variables estudiadas son cualitativas y se recogieron en una hoja Excel en formato de base de datos anonimizada. Los datos se analizaron por medio de OpenEpi 3.01 y R-3.1.1.

Resultados: El global de los resultados se resume en la **tabla I**. De los 77 pacientes analizados 39 eran mujeres (50.65 %) y 38 (49.35 %) hombres. Se recogieron edades desde el nacimiento hasta los 18 años, siendo el 10.39 % neonatos (0- 28días), 63.64 % niños (29 días -11 años) y 27.27 % adolescentes (12-18 años). Las localizaciones más frecuentemente reportadas de TVP fueron a nivel de cuello (31.27 %) y extremidades inferiores (27.27 %). El 25.97 % de los pacientes presentó trombosis en más de una localización y el 79.22 % de ellos en localizaciones inusuales. El principal factor predisponente asociado a trombosis fue la presencia de catéter venoso central (44.16 %), seguido de encontrarse hospitalizado (41.55 %) y en periodo posoperatorio (24.67 %). El 42.86 % de los pacientes presentó más de un factor predisponente, mientras que solo un 5.19 % desarrollaron TVP idiopática. En el 46.75 % de los pacientes se solicitó estudio de trombofilia, resultando positivo en el 58.33 % de ellos (27.27 % del total). De los pacientes analizados solo el 15.58 % requirió de anticoagulación de forma indefinida. No se encontraron asociaciones significativas entre anticoagulación indefinida y ninguna de las variables estudiadas, incluyéndose la presencia de trombosis en más de una localización, localizaciones inusuales o trombosis idiopática, o la presencia de trombofilia de base, los cuales son factores que suelen motivar tratamiento anticoagulante crónico en población adulta.

Tabla I.	
VARIABLES	n (%)
Hombres	38 (49,35 %)
Mujeres	39 (50,65 %)
Neonatos (0-1 mes)	8 (10,39 %)

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.).	
VARIABLES	n (%)
Niños (1 mes-11 años)	49 (63,64 %)
Adolescentes (12-18 años)	21 (27,27 %)
Catéter venoso central	34 (44,16 %)
Hospitalización	32 (41,55 %)
Posoperatorio	19 (24,67 %)
Infección	14 (16,18 %)
Trasplante	14 (16,18 %)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (1,3 %)
> 1 factor de riesgo	33 (42,86 %)
0 factores de riesgo	4 (5,19 %)
Extremidades inferiores	21 (27,27 %)
Tromboembolismo pulmonar	4 (5,19 %)
Cerebral	8 (10,39 %)
Cuello	24 (31,17 %)
Extremidades superiores	11 (14,29 %)
Esplácnica	2 (2,6 %)
Porta	14 (16,18 %)
Renal	5 (6,49 %)
Vena cava inferior	13 (16,88 %)
> 1 localización trombosis	20 (25,97 %)
Estudio trombofilia solicitado	36 (46,75 %)
Trombofilia	21 (27,27 %)
Anticoagulación indefinida	12 (15,58 %)

Conclusiones:

1. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ETEV en nuestra cohorte fueron la presencia de catéter venoso central y de episodios de hospitalización, siendo las localizaciones más frecuentemente reportadas a nivel de cuello y extremidades inferiores.
2. La presencia de trombosis en más de una localización o en localizaciones inusuales, trombosis idiopática o trombofilia de base, no se observó que implicara anticoagulación de forma indefinida.
3. No obstante, dado el reducido tamaño muestral disponible, la potencia estadística para detectar asociaciones significativas es limitada, por lo que se requiere de estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral que permitan sortear este inconveniente y poder obtener resultados concluyentes.

PO-335 La pandemia del SARS-CoV-2 ha permitido tratar mejor a los pacientes con trombosis

Rodríguez Barquero PA, Gutiérrez Jomarrón II, García Sánchez FJ, Martín Fernández M, Gutiérrez García A, Flores Ballester E, López de Hontanar Torres G, Castilla García L, Argüello Marina M, Aspa Cilleruelo JM, Martínez Vázquez C, López Rubio M, Magro Mazo E, Martín Guerrero Y, Conde Royo D, Callejas Charavia M, García Ramírez P, Martínez Fernández R, Villafuerte Gutiérrez P, García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE) tienen varias alternativas terapéuticas: tratamiento subcutáneo con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y tratamiento oral (TAO) con anticoagulantes directos (ACOD) o antivitamina-K (AVK). Existe consenso en la guía de práctica clínica, abogando a favor de los ACOD, dado que, pautados de forma correcta, han demostrado mejor perfil de seguridad que los AVK y mejor tolerancia que las HBPM. A raíz de la pandemia por SARS-CoV-2, se ha facilitado la prescripción de los ACOD gracias al autoavisado, lo que ha permitido aumentar el uso de estos fármacos en el entorno de la ETE, con la consiguiente mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad de los ACOD en el tratamiento de la ETE.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de pacientes tratados con ACOD por ETE de abril 2020 a mayo 2021. Se analizaron datos demográficos, localización de la ETE, ACOD prescrito, pruebas de imagen, complicaciones asociadas al TAO y duración del mismo. Los datos fueron recogidos de la historia clínica electrónica. El inicio del tratamiento se realiza en la consulta de anticoagulación y el seguimiento en la consulta de ETE.

Resultados: 56 pacientes. Mediana de edad 63,5 años. Mayor porcentaje de hombres (70%). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular. El 60% tenía sobrepeso u obesidad. Datos demográficos [tabla I](#). El 14% de los pacientes presentaban un antecedente de ETE, con estudio de trombofilia positivo para FV Leiden en 3 de ellos y ETE previa provocada. Valoración inicial en consulta de Anticoagulación en [tabla II](#).

Tabla I. Datos demográficos		
n = 56 (%)		
Sexo	Hombres	n = 39 (70 %)
	Mujeres	n = 17 (30 %)
Edad (años)	Mediana	63,5
	RIQ (p25 - p75)	50,5 - 74,25
Tiempo de seguimiento (meses)	Mediana	12
	RIQ (p25 - p75)	7,13 - 15,57

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.). Datos demográficos		
n = 56 (%)		
IMC (n = 50)	Mediana	28,74
	RIQ (p25 - p75)	25,54 - 31,26
	Sobrepeso (IMC > 25)	n = 30 (60 %)
FRCV	HTA	n = 34 (61 %)
	DL	n = 26 (46 %)
AP de trombosis 14 % (n = 8)	DM	n = 13 (23 %)
	TVP MMII	n = 6 (50 %)
AP de sangrado 11 % (n = 6)	TEP	n = 2 (17 %)
	Mayor	n = 2 (34 %)
Trombofilia 7 % (n = 4)	Menor	n = 4 (66 %)
	Factor V Leiden heterocigoto	n = 3 (43 %)
	Factor XIIIc	n = 1 (14 %)

RIQ: rango intercuartílico (p25 - p75); IMC: índice de masa corporal; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DP: dislipemia; AP: antecedentes personales; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; AF: antecedentes familiares.

Tabla II. Valoración inicial en consulta de anticoagulación			
n = 56 (%)			
Diagnóstico ETEV	TEP	n = 28 (52 %)	
	TVP MMII	n = 14 (25 %)	
	TEP + TVP	n = 7 (12,5 %)	
	Trombosis esplácnica	n = 7 (12,5 %)	
	ETEV repetición	n = 8 (14 %)	
Factor desencadenante ETEV	No provocada n = 15 (27 %)		
	Provocada n = 41 (73 %)	COVID19	n = 17 (30 %)
		Inmovilización prolongada*	n = 11 (20 %)
		Neoplasia activa	n = 7 (12,5 %)
		Enfermedad médica†	n = 4 (7 %)
		ACO/TSH	n = 2 (3,5 %)
Función renal (ml/min)	FG > 60	n = 45 (80 %)	
	FG 30 - 59	n = 9 (16 %)	
	FG < 30	n = 2 (4 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla II (Cont.). Valoración inicial en consulta de anticoagulación

n = 56 (%)		
ACOD empleado	Rivaroxabán	n = 16 (29 %)
	Edoxabán	n = 16 (29 %)
	Apixabán	n = 12 (21 %)
	Dabigatrán	n = 12 (21 %)
Dosis	Correcta	n = 56 (100 %)

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; ACO: anticonceptivos orales; TSH: terapia hormonal sustitutiva; FG: filtrado glomerular (estimado por fórmula CKD-EPI); ACOD: anticoagulante oral de acción directa. *Dentro de este grupo englobamos 3 cirugías/traumatismos, 4 ingresos hospitalarios, 3 reposo absoluto y 1 viaje en avión. †Enfermedad médica: 2 pancreatitis agudas y 2 hipertensión portal (HTP).

La mayoría de las trombosis fueron pulmonares (52 %) seguidas de miembros inferiores (25 %). Se registraron un mayor número de trombosis provocada (73 %), principalmente por COVID-19 (30 %) y en segundo lugar por neoplasias activas (12,5 %). La distribución de ACOD fue homogénea y en el 100 % de los casos correcta. En el 75 % de los pacientes se realizó una prueba de imagen con una mediana de 4 meses en caso de TVP y de 4,8 meses en caso de TEP desde el inicio del TAO (Tabla III). Se observó una recanalización total en 67,5 % de los pacientes y no recanalizan el 27,5 %. En el 40 % de los casos se realizó estudio de trombofilia, siendo la mayoría (73 %) negativa. Solo se detectó un caso de anticuerpos antifosfolípidos positivos que motivó el cambio a AVK. No se registraron complicaciones trombóticas, solo un paciente presentó progresión de la trombosis, a pesar de la correcta anticoagulación, motivo por el que se decidió cambiar de ACOD. No se registraron eventos hemorrágicos mayores. Se ha suspendido el TAO en un 25 % de los pacientes y el 59 % cumple criterios de anticoagulación a largo plazo.

Tabla III. Seguimiento posterior en consulta de trombosis

n = 56 (%)		
Prueba de imagen 71 % (n = 40)	Recanalización total	n = 27 (67,5 %)
	Recanalización parcial	n = 2 (5 %)
	No recanalización	n = 11 (27,5 %)
Tiempo hasta prueba de imagen en TEP (meses)	Mediana	4,8
	RIQ (p25 - p75)	4 - 7,8
Tiempo hasta prueba de imagen en TVP (meses)	Mediana	4
	RIQ (p25 - p75)	2,7 - 5,3

Continúa en la columna siguiente

Tabla III (Cont.). Seguimiento posterior en consulta de trombosis

n = 56 (%)		
Estudio de trombofilia 40 % (n = 22)	Factor V Leiden heterocigoto	n = 3 (13,5 %)
	Anticoagulante lúpico	n = 1 (4,5 %)
	Factor VIII elevado*	n = 2 (9 %)
	Negativo	n = 16 (73 %)
Eventos trombóticos [†]	n = 0 (0 %)	
Eventos hemorrágicos	Epistaxis leve: n = 1 (2 %)	
Tiempo de anticoagulación	A largo plazo	n = 33 (59 %)
	Retirada	n = 14 (25 %)
	Pendiente de evaluación	n = 9 (16 %)
Cambio de anticoagulante tras ACOD 4 % (n = 2)	SAF y eventos trombóticos	n = 1 (2 %)
	Progresión a pesar de ACOD	n = 1 (2 %)

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; SAF: síndrome antifosfolípido. *Rango de normalidad de FVIII: 60-150 %. †No hubo retrombosis aunque sí se documentó 1 caso de progresión de la TVP a pesar de tratamiento con ACOD, que motivó cambio de ACOD.

Conclusiones:

1. Los ACOD en el tratamiento de la EDEV han demostrado su eficacia y seguridad en los ensayos clínicos pivotales.
2. En el presente estudio, con representación homogénea de la población y de paciente habitualmente excluidos de dichos ensayos se confirman estos resultados.
3. La alta tasa de no recanalización (27,5 %) unido al 39,5 % de pacientes con EDEV idiopática o provocada por neoplasia activa, podrían explicar la indicación de TAO a largo plazo en un porcentaje elevado de pacientes.
4. El seguimiento en consultas monográficas de Anticoagulación y Trombosis asegura la prescripción correcta, ajustando el tratamiento según el perfil individualizado del paciente.

PO-336 Trombosis de repetición en hipofibrinogenemia e infección por SARS-CoV-2

Solís Ruiz J, Asensi Cantó P, Lloret Madrid P, Blanquer Cots A, Ferrando Gosp F, Cid Haro AR, Haya Guaita S, Bonnad Boix S
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción: Las alteraciones del fibrinógeno constituyen un 8 % de las coagulopatías raras y consisten en alteraciones cuantitativas (hipofibrinogenemia/afibrinogenemia) o cualitativas (disfibrinogenemia). A pesar del predominio de la tendencia he-

morrágica, la trombosis también forma parte de la clínica asociada. Presentamos un caso que resume esta dualidad, con mención a la pandemia actual.

Descripción del caso: Varón de 45 años remitido en 2017 tras el hallazgo casual de valores bajos de fibrinógeno. El paciente tenía antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) provocados durante una neumonía neumocócica. La familia no presentaba antecedentes trombóticos. Sus dos hijas compartían el déficit de fibrinógeno con el padre. Los estudios bioquímicos y el hemograma fueron normales. Se confirmó una reducción del fibrinógeno tanto funcional (método de Clauss 67 mg/dL [200-393]) como antigénico (73,60 mg/dL [180-350]). Realizamos un estudio del fibrinógeno que halló un descenso en la cinética de formación y degradación de fibrina (372 mAb/min [523 ± 76] y 48,5 mAb/min [356 ± 82] respectivamente), con un cociente elevado entre ambas velocidades, sugiriendo cierta resistencia a la fibrinólisis. Se detectó una variante en el exón 8 del gen *FGG: c.1121A > G (p.Tyr374Cys)* que se clasificó como patogénica y asociada a hipofibrinogenemia. Este hallazgo estaba presente tanto en el paciente como en sus hijas. En enero 2021 el paciente ingresó por neumonía asociada a SARS-CoV-2. Fue dado de alta con persistencia de sensación disnea, y pasados tres meses presentó un TEP. Se inició anticoagulación oral indefinida, a pesar de la cual, volvió a presentar una complicación trombótica seis días después en forma de TVP extensa del miembro inferior izquierdo. La evolución clínica del caso fue favorable con anticoagulación plena.

Discusión: Este caso presenta varios puntos de interés. El primero, la importancia de incluir en los estudios básicos el estudio del fibrinógeno. Segundo, el manejo de las coagulopatías poco prevalentes es difícil y requiere programas de formación continuada que permitan recordar, por ejemplo, el riesgo trombótico de enfermedades como la deficiencia de fibrinógeno, a priori, hemorrágica. La complejidad de ciertos pacientes con déficit de fibrinógeno, en este caso una aparente hipofibrinogenemia por los valores de fibrinógeno antigénico y funcional, podría estar cuestionada por la resistencia en la degradación de la fibrina, esto implicaría un mayor riesgo trombótico. En nuestro paciente al riesgo asociado a su hipofibrinogenemia se sumó el estado de hipercoagulabilidad asociada al SARS-CoV-2. Esto llevo a un cuadro de tromboembolismo venoso extenso y de tórpida evolución.

PO-337 Trombosis ventricular izquierda en un caso de trombocitopenia inducida por heparina pos-COVID-19. Un viaje a través de las terapias anticoagulantes

Lázaro García A, Martínez Alfonso I, Vidal Laso R, Velasco Rodríguez D, Tomás Mallebrera M, Llamas Sillero P

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción adversa inmunomediada en la que se generan anticuerpos IgG anti-factor plaquetario 4 (anti-PF4) en pacientes expuestos a este anticoagulante. Se asocia con trombosis

venosas y arteriales potencialmente letales (Salter *et al.*, 2016). El diagnóstico se basa en una estimación de la probabilidad clínica de TIH (puntuación según el *score* de las 4 Ts), y en la demostración de anticuerpos anti-PF4-heparina por inmunoensayo y/o estudios funcionales de activación plaquetaria. A continuación, presentamos un caso de TIH con trombosis ventricular izquierda tras neumonía por SARS-CoV-2.

Descripción del caso: Varón de 57 años que ingresa en la UCI por una neumonía bilateral severa por SARS-CoV-2 asociada a un tromboembolismo pulmonar de bajo riesgo. Como antecedentes personales destaca un infarto agudo de miocardio (IAM) hace 9 años que precisó revascularización quirúrgica, desarrollando posteriormente un aneurisma apical asociado a un trombo mural crónico de 4 mm, por lo que recibía acenocumarol. En esta situación, el acenocumarol fue sustituido por bempirina a dosis terapéuticas, con la que se fue de alta tras 10 días de hospitalización. Acudió a urgencias 18 días después por palidez, frialdad y dolor agudo en la pierna izquierda. En la analítica destacaba trombocitopenia ($70 \times 10^9/L$, recuento basal de $350 \times 10^9/L$). Al sospecharse una isquemia arterial aguda, se realizó un angio-TC donde se observaron múltiples trombos arteriales incluyendo el ventrículo izquierdo (Fig. 1). A continuación, se realizó una tromboembolectomía femoral y poplítea izquierda. El cuadro clínico era sugestivo de TIH con una probabilidad clínica alta según el *score* de las 4 T. Los anticuerpos anti-FP4 fueron positivos por quimioluminiscencia (HemosIL AcuStar HIT IgG, Werfen). Al confirmarse el diagnóstico de TIH, se inició fondaparinux (7.5 mg/24 h). El alto riesgo embólico y gran tamaño del trombo ventricular, hacían necesario su extracción quirúrgica (Fig. 2). El anticoagulante empleado en la cirugía fue bivalirudina (carga inicial de 1.25 mg/kg seguida de una infusión de 2.5 mg/kg/h). El paciente sufrió un IAM en el posoperatorio inmediato. Se realizó un ecocardiograma que detectó la recurrencia del trombo ventricular (18x15 mm) y una coronariografía, en la que se empleó bivalirudina (0.75 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 1.75 mg/kg/h). El cateterismo no mostró nuevas lesiones coronarias. Unas horas después, se comenzó anticoagulación con

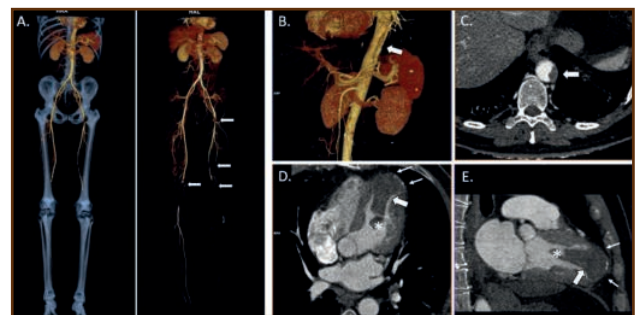


Figura 1. A. La imagen en 3D de angio-TC revela múltiples trombos arteriales bilaterales agudos (flechas) en extremidades inferiores sugiriendo un origen tromboembólico con oclusión de la arteria poplítea izquierda. Reconstrucción 3D (B) y corte transversal de angio-TC (C) que muestra un trombo mural no oclusivo en el hiato aórtico toracoabdominal. Corte de 4 cámaras (D) y 2 cámaras (E) que revelan la presencia de un gran trombo (65 x 32 x 34 mm) con un pedículo distal móvil (*) en el aneurisma apical ventricular izquierdo (flechas pequeñas).

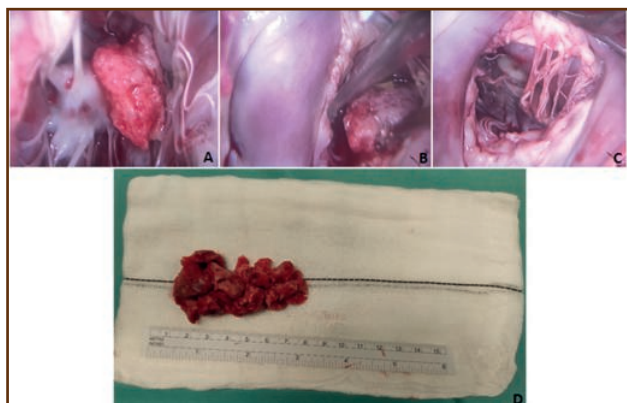


Figura 2. A. Una atriotomía izquierda permitió el acceso a un gran trombo bien organizado adherido al ápex del ventrículo izquierdo. B. Extracción del trombo a través de la válvula mitral mediante videotoracoscopia. C. Eliminación completa del trombo al final del procedimiento. D. Reconstrucción del trombo intraventricular tras la cirugía.

argatroban (inicialmente 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). La trombocitopenia fue mejorando gradualmente. Tras alcanzar un recuento plaquetario $> 100 \times 10^9/\text{L}$, se inició acenocumarol y posteriormente se añadió ácido acetilsalicílico. El paciente no desarrolló nuevas complicaciones tromboticas o hemorrágicas durante su seguimiento.

Discusión:

1. Resulta llamativo la presencia exclusiva de trombosis arteriales, así como la trombosis ventricular, descrita excepcionalmente en algunos casos de TIH. Postulamos que el trombo mural crónico sirvió de sustrato para el desarrollo de esta complicación.
2. La infección reciente por SARS-CoV-2 probablemente incrementó el estado de hipercoagulabilidad. Además, algunos autores sugieren que los pacientes con COVID-19 pueden tener mayor riesgo de TIH (Warkentin *et al.* 2020).
3. Si bien la suspensión de la heparina y el inicio de anticoagulantes alternativos constituyen el tratamiento de la TIH, el manejo de pacientes con TIH aguda que precisan una cirugía cardíaca es complejo. Si no es posible retrasar la intervención, la evidencia es mayor con bivalirudina, aunque existen otras opciones (Cucker *et al.* 2018). También se recomienda este anticoagulante en pacientes con TIH que precisen una intervención coronaria percutánea. En nuestro caso, bivalirudina fue segura y bien tolerada en ambos procedimientos.

PO-338 Trombosis y hemorragias en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina

Carbonell Ordeig S, Nomdedeu Fabrega M, Torrente Marchante MA, Arellano Rodrigo E, Reverter Calatayud JC, Tàssies Penella D

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Institut Clínic de Malalties Hematològiques i Oncològiques (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una entidad poco frecuente que puede acompañarse de trombosis mediadas por mecanismo inmunológico. La reciente descripción de un mecanismo fisiopatológico similar en las trombosis con trombocitopenia asociadas a las vacunas SARS-CoV-2 (VITT), fundamentalmente espláncnicas y de senos cerebrales, ha aumentado el interés por la HIT.

Objetivo: Describir las características de una serie de pacientes diagnosticados de HIT en un solo centro.

Métodos: Se recogieron los datos clínicos y analíticos de los pacientes con diagnóstico de HIT ingresados en nuestro hospital desde el año 2001.

Resultados: Se identificaron 61 pacientes con HIT (38 hombres y 23 mujeres), con edad media (\pm DS) 62 (\pm 17) años. Se sometieron a cirugía o procedimientos invasivos 49, el 77 % del área cardiovascular. Recibieron heparina de bajo peso molecular 34 pacientes, 55 heparina no fraccionada y 22 ambos tipos de heparina. En el 77 % de los pacientes había constancia de contacto previo con heparinas. La cifra media de plaquetas inicial fue $210 \times 10^9/\text{L}$ (\pm 90) y la de plaquetas nadir $40 \times 10^9/\text{L}$ (\pm 22), con una disminución porcentual media de -77 % (\pm 13). En el 18 % de pacientes la cifra nadir de plaquetas fue inferior a $20 \times 10^9/\text{L}$. El nadir de la cifra de plaquetas se produjo en una media de 10 días (\pm 6) desde el inicio de la heparina. La probabilidad de HIT pre-test (escala 4Ts) fue alta (puntuación 6-8) en 28 pacientes, intermedia (puntuación 4-5) en 29 y baja (puntuación 2-3) en 4. Presentaron episodios tromboticos 32 pacientes: 8 tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda en extremidades inferiores, tromboembolismo pulmonar, trombosis vena renal), 14 trombosis arteriales (ictus isquémico, infarto miocárdico) y 13 trombosis de dispositivos. No hubo relación entre la aparición eventos tromboticos y la profundidad del nadir de plaquetas ni en valores absolutos (41 ± 23 vs. $39 \pm 22 \times 10^9/\text{L}$, NS) ni porcentuales (-80 ± 15 vs. -77 ± 15 %, NS). Dieciocho pacientes presentaron episodios hemorrágicos coincidiendo con la trombocitopenia. Los territorios más afectados fueron cardiorácico 22 %, muscular 22 %, drenajes y puntos de punción 17 %, sistema nervioso central 8 %, nasal 8 % y urogenital 8 %. No hubo relación entre la aparición de eventos hemorrágicos y la intensidad del nadir de plaquetas ni en valores absolutos (43 ± 21 vs. $39 \pm 22 \times 10^9/\text{L}$, NS) ni porcentuales (-79 ± 12 vs. -78 ± 14 %, NS). Dieciséis pacientes fallecieron durante el ingreso y cuatro antes de los 6 meses tras el alta. Cuatro pacientes presentaron HIT en el contexto de infección COVID-19 durante el ingreso y dos de ellos presentaron trombosis (tromboembolismo pulmonar y trombosis de ECMO). Cuatro pacientes con antecedentes de HIT han tenido con posterioridad una infección COVID-19 y ninguno de ellos ha presentado trombosis. Veinticuatro pacientes han recibido la vacuna SARS-CoV-2 (2 de ellos Vaxzevria) sin observarse ningún caso de trombosis relacionada.

Conclusiones:

1. Ni las trombosis ni los sangrados se relacionaron con un mayor grado de trombocitopenia en la HIT.
2. La localización de las trombosis en la HIT es diferente de la reportada en la VITT.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

PO-339 **Novedades en el manejo terapéutico y seguimiento de la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTA) recidivante**

Amandi Facorro S, Atucha Fernández JA, Hernández Vázquez L, Alonso Caballero C, Vidal Laritegui L, Caballero Álvarez D, Basauri Aguirre M, Barrenetxea Lekue C, Mendizábal Abad A

Hospital Universitario Basurto. Bizkaia

Introducción: La PTTa es una microangiopatía trombótica de carácter autoinmune producida por autoanticuerpos frente a la metaloproteasa ADAMTS-13 que presenta un curso clínico agudo y con elevada mortalidad sin tratamiento (90 %). Por ello es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz cuya piedra angular son los recambios plasmáticos (RP) asociados a un tratamiento inmunosupresor con el objetivo de disminuir la producción de autoanticuerpos. A pesar del tratamiento, más de la mitad de los pacientes van a presentar una o más recaídas a lo largo de la evolución, por lo tanto es crucial establecer una estrategia bien definida para prevenir el riesgo de recaída en los pacientes que se encuentran en remisión.

Caso clínico: Se presenta el caso clínico de una mujer, 34 años diagnosticada en 2011 de PTTa. Durante la evolución de la enfermedad ha presentado 4 recidivas precisando tratamiento con RP, corticosteroides y Rituximab 375 mg/m²/semanal 4 dosis alcanzando remisión completa. En enero 2021 presenta nuevo episodio de recidiva instaurándose tratamiento con RP, corticosteroides y retratamiento con nuevo ciclo de Rituximab 375 mg/m²/semanal 4 dosis presentando un aumento progresivo de la cifra de plaquetas. Tras alcanzar recuento > 150.000/mm³ durante 2 días consecutivos se suspenden los RP y 48 horas después se produce una exacerbación presentando trombopenia severa (plaquetas 13.000/mm³) asociada a signos de hemólisis. En ese momento reinician los RP y se decide asociar Caplacizumab® 10 mg/día subcutáneo, que se mantiene hasta 30 días tras la suspensión de los RP y hasta normalización de los niveles ADAMTS-13 (Día +25 tras fin Rp: 74 %, VN 40-120 %). Siguiendo las recomendaciones actuales se realiza seguimiento mediante monitorización actividad ADAMTS-13, mensual durante los primeros 3 meses, presentando cifras superiores a 10 % (Fig. 1). Finalmente, considerando el alto riesgo de recidiva, se decide iniciar tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con azatioprina sin presentar efectos adversos destacables hasta la fecha. La dosis se ajustó según los niveles en sangre de tiopurina metiltransferasa (TPMT).

Discusión:

1. La disminución de ADAMTS-13 durante el seguimiento ha demostrado ser un factor predictor de recaída en la PTTa.
2. Según los últimos estudios, el control de sus niveles supone un cambio en la actitud terapéutica, pues parece que la administración de Rituximab como tratamiento profiláctico en los pacientes con descenso de la actividad de ADAMTS-13 por debajo del 10 % es eficaz reduciendo las recurrencias clínicas y aumentando el tiempo libre de enfermedad. Este tratamiento es bien tolerado y seguro, sin un aumento significativo del número de infecciones.

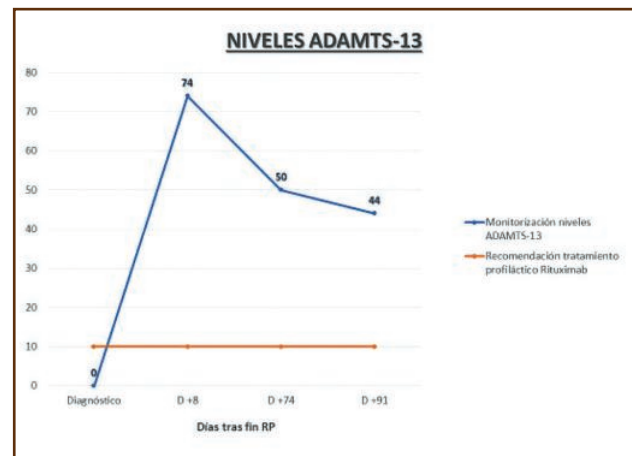


Figura 1. Monitorización niveles ADAMTS-13 en el seguimiento los 3 primeros meses tras fin RP.

PO-340 **Asociación entre los metabolitos de la microbiota intestinal y la enfermedad tromboembólica venosa. Resultados del proyecto RETROVE**

Plaza M¹, Llobet D¹, Canyelles M², Escolà-Gil JC², Tondo M², Mojal S¹, Carrasco M¹, Vilalta N¹, Martínez-Sánchez J³, Díaz-Ricart M³, Blanco-Vaca F², Souto JC¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis, y ²Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Hematopatología y Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona

Introducción: Algunos nutrientes que se obtienen de la dieta como la fosfatidilcolina, la colina o la carnitina, son procesados por la microbiota intestinal para producir trimetilamina (TMA). TMA se absorbe en el intestino y gracias a las flavin monooxigenasas (FMOs) del hígado se convierte en N-óxido de trimetilamina (TMAO). Niveles altos de TMAO contribuyen a la hiperreactividad plaquetaria y aumenta el potencial protrombótico. Fisiológicamente, las plaquetas mantienen niveles bajos de calcio citosólico intracelular (Ca²⁺). Sin embargo, la exposición de las plaquetas a niveles altos de TMAO aumenta con la liberación de calcio intracelular. Este calcio estimula la activación plaquetaria mediante múltiples agonistas. Existen otros metabolitos que aumentan la síntesis de TMAO: la gamma-butirotetina (γBB), un metabolito generado por las bacterias intestinales tras la ingesta de L-carnitina, y la N⁶,N⁶,N⁶-trimetil lisina (TML), que se emplea como precursor de la biosíntesis de carnitina. El estudio RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROMboembólica Venosa), reclutado entre 2012-2016, incluye 400 casos de ETV y 400 controles. Resultados previos de este estudio han establecido una nítida asociación entre la función plaquetaria y la ETV. El objetivo del estudio es comprobar si alguno de estos metabolitos está relacionado con el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en nuestra población.

Métodos: Un subgrupo de 111 individuos de RETROVE (54 casos y 57 controles) fue seleccionado en 2019 para profundizar en la relación entre función plaquetaria y riesgo de ETV. Los 54 casos se escogieron entre los percentiles más bajos (< 10 %) de los tiempos de oclusión plaquetaria medidos mediante PFA-100. Los 57 controles fueron machedados por edad y sexo con los anteriores. La determinación de los metabolitos (TMAO, γ BB y TML) se hizo por técnicas de cromatografía líquida ultrasensible acoplada a espectrometría de masas (usHPLC-MS/MS), en plasma obtenido en las dos campañas (2012-16 y 2019) que se mantuvo congelado a -80 °C. Análisis estadístico: Se usó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.

Resultados: En la población de RETROVE 2012/16 no encontramos diferencias significativas en los metabolitos de la microbiota intestinal entre casos y controles. El mismo estudio en la población de RETROVE 2019 (más actual), tampoco revela diferencias significativas (Figs. 1 y 2).

Conclusiones:

1. No existe una asociación entre ninguno de los metabolitos (TMAO, γ BB y TML) y la ETV en una submuestra de RETROVE que incluye a casos seleccionados específicamente por sus tiempos cortos de PFA.
2. Este resultado sugiere que estos metabolitos (y tal vez la microbiota intestinal) no influyen en el riesgo de ETV.

Becas de “Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y competitividad: PI 12/612, PI 15/269 and PI 18/434”

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

P0-341 Los metabolitos de la microbiota intestinal (MMI) no se asocian a los fenotipos de función plaquetaria, pero sí a la generación de trombina

Plaza M¹, Llobet D¹, Canyelles M², Escolà-Gil JC², Tondo M², Mojal S¹, Martínez-Sánchez J³, Carrasco M¹, Vilalta N¹, Díaz-Ricart M³, Blanco-Vaca F², Souto JC¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis, y ²Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Hematopatología y Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona

Introducción: Se ha descrito que niveles altos de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito producido por la microbiota intestinal, contribuyen a la hiperreactividad plaquetaria y aumentan el potencial protrombótico. En la microbiota intestinal encontramos otros dos metabolitos precursores del TMAO: la gamma-butirotbetaína (γ BB) y la N⁶,N⁶,N⁶-trimetil lisina (TML). Estudios previos indican una asociación entre la función plaquetaria y el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Nuestro grupo ha definido los tiempos de PFA cortos (1) y el aumento de adhesividad plaquetaria (AP) como factores de riesgo trombótico. Sin embargo, no se evidenció relación con la hiperreactividad plaquetaria (2). Otro fenotipo intermediario de interés es la generación de trombina (GT) (3), que también se ha correlacionado con el riesgo de trombosis. El objetivo del presente estudio ha sido determinar si los MMI se asocian con la AP, la hiperreactividad y la GT.

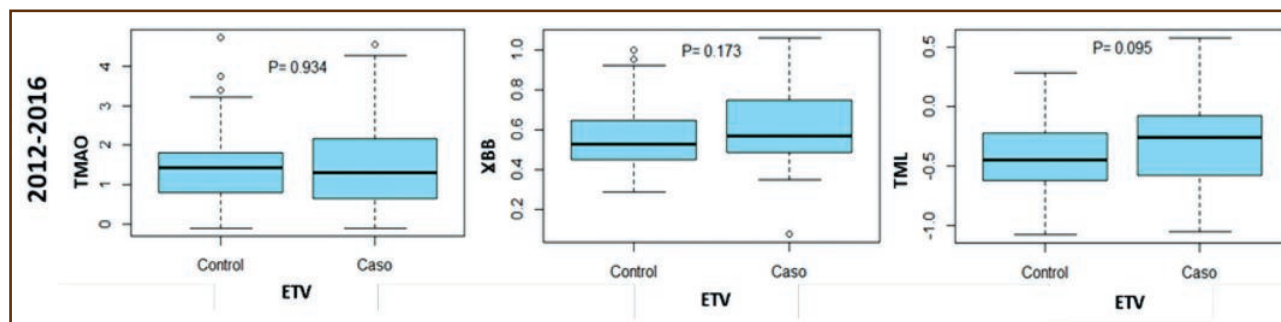


Figura 1. Resultados de la asociación entre los metabolitos de la microbiota intestinal y la ETV en la población RETROVE 2012-2016.

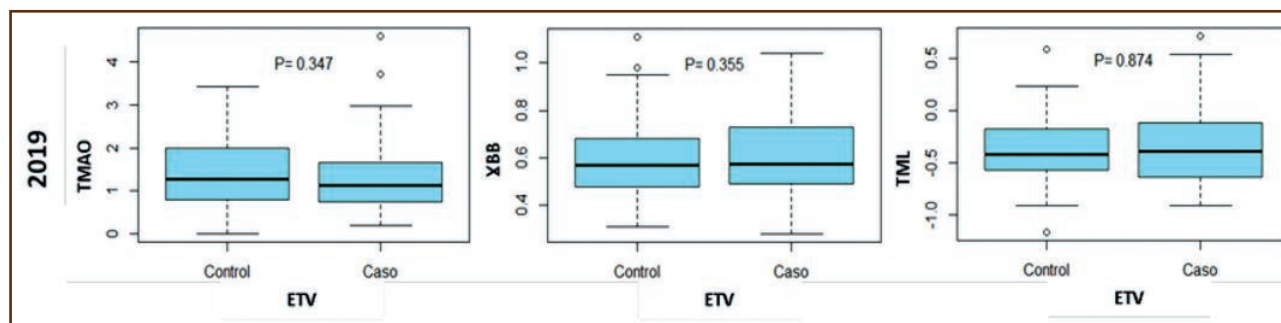


Figura 2. Resultados de la asociación entre los metabolitos de la microbiota intestinal y la ETV en la población RETROVE 2019.

Métodos: Fueron incluidos 800 individuos (400 casos y 400 controles) de la población RETROVE 2012-2016 (Riesgo de Enfermedad TROMboembólica VEnosa). Un subanálisis del estudio RETROVE en 2019, incluyó 111 individuos (54 casos escogidos entre los percentiles más bajos (< 10 %) de los tiempos de oclusión plaquetaria medidos mediante PFA-100, y 57 controles). En estos 111 individuos, la AP fue evaluada mediante dos aproximaciones experimentales: el sistema IMPACT sobre una superficie plástica (a 750 rpm), y dispositivos de microfluídica, sobre el colágeno tipo I (tasa de cizallamiento de 800 s⁻¹) y evaluación 2D y 3D por microscopía confocal. Medimos tres parámetros en la Ap: tamaño (AS), superficie de cobertura (SC) y grupos de plaquetas (OB). La hiperreactividad plaquetaria fue evaluada mediante la agregación plaquetaria a bajas dosis de agonistas (ADP y epinefrina) en plasma rico en plaquetas. Finalmen-

te, la GT fue analizada por el sistema CAT, el cual mide cuatro parámetros: tiempo de latencia (LAG), tiempo al pico (TTP), altura del pico (Peak height) y potencial endógeno de trombina (ETP). Los metabolitos de la microbiota intestinal (TMAO, γBB y TML) fueron medidos por técnicas de cromatografía líquida ultrasensible acoplada a espectrometría de masas (usHPLC-MS/MS). *Análisis estadístico:* Para comprobar la correlación en AP y GT con los MMI fue utilizado el coeficiente Rho de Spearman. Para evaluar la hiperreactividad plaquetaria fue utilizado el test U de Mann-Whitney y el test Kruskal-Wallis.

Resultados: Los resultados del análisis de los MMI no mostraron ninguna asociación con los parámetros de AP (Tabla I) ni con los de hiperreactividad plaquetaria (Fig. 1). Finalmente, el análisis de la GT, mostró una leve correlación con MMI (positiva para LAG y TTP y negativa para ETP y PEAK).

MMI	2012-2016				2019		
	GT (rho)				AP (rho)		
	LAG	TTP	ETP	PEAK	AS	SC	OB
TMAO	0,22*	0,289*	-0,209*	-0,33*	-0,286 (ns)	-0,065 (ns)	-0,116 (ns)
γBB	0,207*	0,259*	-0,042*	-0,212*	-0,137 (ns)	-0,155 (ns)	0,126 (ns)
TML	0,228*	0,205*	-0,124*	-0,195*	-0,051 (ns)	-0,131 (ns)	0,118 (ns)

*Significativo (p < 0,05); ns: no significativo.

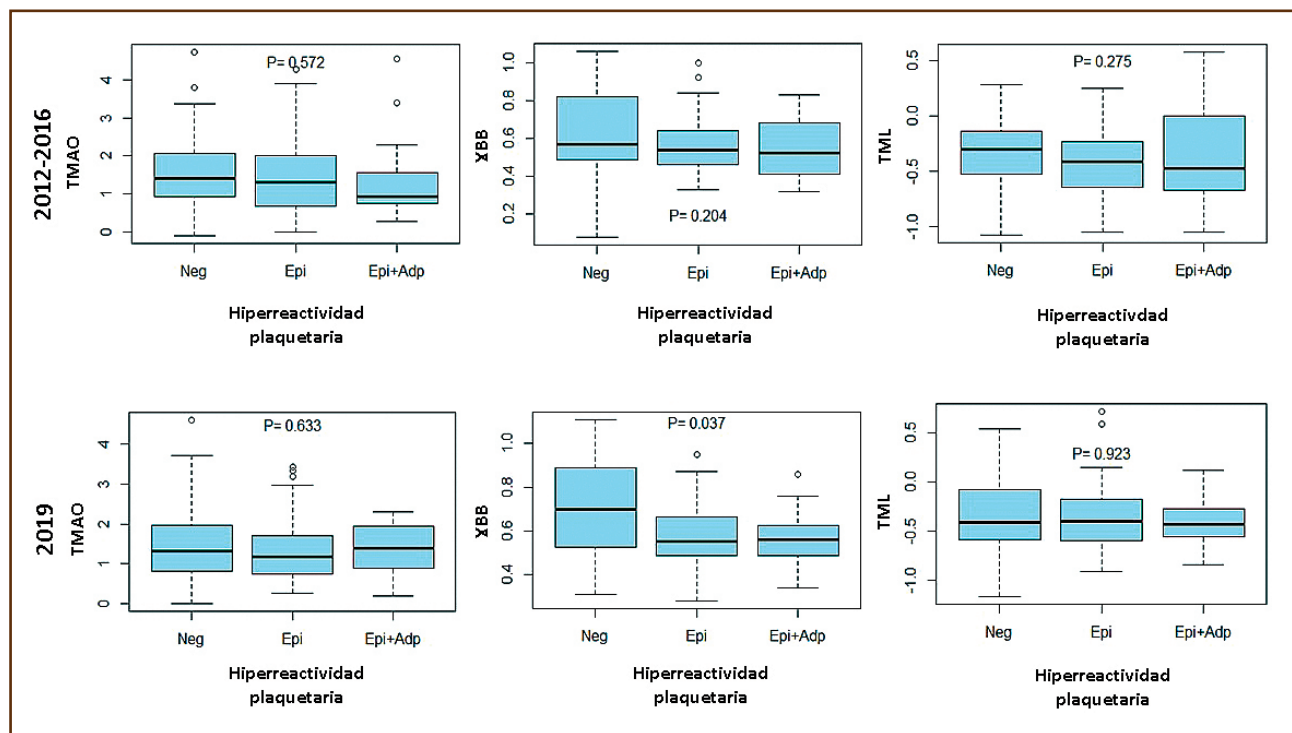


Figura 1. Asociación entre MMI e hiperreactividad plaquetaria.

Conclusiones:

1. Los MMI no se asocian a ninguno de los fenotipos de AP ni de hiperreactividad plaquetaria.
2. En cambio, sí encontramos una leve asociación con la GT. Sin embargo, esta relación parece contraria a la del riesgo de trombosis porque fue positiva para los tiempos de latencia (LAG y TTP más largos a mayor concentración de MMI) y negativa para la cantidad de trombina generada (ETP y PEAK menores a mayor concentración de MMI).

Becas de “Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y competitividad: PI 12/612, PI 15/269 and PI 18/434”.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Bibliografía:

1. Vázquez-Santiago M, et al. Short closure time values in PFA-100® are related to venous thrombotic risk. Results from the RETROVE Study. *Thromb Res* 2018;169:57-63. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.012
2. Llobet D, et al. Platelet hyperaggregability and venous thrombosis risk: results from the RETROVE project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2021;32(2):122-31. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001006
3. Baglin T. The measurement and application of thrombin generation. *Br J Haematol* 2005;130(5):653-61. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05612.x

PO-342 Venetoclax reduce el efecto dual de la expresión de hepsina sobre el fenotipo tumoral y protrombótico de las células de cáncer colorrectal

Ródenas MC¹, Pardo-Sánchez I², Peñas-Martínez J¹, Zaragoza-Huesca D¹, Peña-García J³, Espín S¹, Ricote G¹, Montenegro S¹, Ayala de la Peña F¹, Luengo-Gil G¹, Vicente V¹, Mulero V², Pérez-Sánchez H³, Carmona-Bayonas A¹, Martínez-Martínez I¹

¹Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. ²Departamento de Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. CIBERER. IMIB-Arrixaca. Murcia. ³Structural Bioinformatics and High Performance Computing Research Group (BIO-HPC). Computer Engineering Department. UCAM Universidad Católica San Antonio de Murcia. Murcia

Introducción: Las serín proteasas transmembrana de tipo II (TTSP) comprenden una familia de proteasas implicada en la angiogénesis, la invasión y la metástasis. La hepsina es una de esas TTSP y su expresión se ha relacionado con una mayor tumorigenicidad en diferentes tumores. A pesar de este peor pronóstico en otras neoplasias, el efecto de los niveles de hepsina en cáncer colorrectal no ha sido explorado. El objetivo de este estudio fue analizar el estado de los niveles de hepsina en pacientes con cáncer colorrectal, evaluar su efecto en células de cáncer colorrectal e identificar fármacos aprobados por la FDA capaces de inhibir la función de la hepsina *in vitro* e *in vivo* postratamiento.

Métodos: Se determinaron los niveles de hepsina en plasma de pacientes con cáncer colorrectal resecados y metastásicos y también se evaluó su asociación con KRAS mutado. Se investigó el efecto que tienen los niveles de hepsina sobre la migración, invasión y proliferación celular y sobre la activación de las vías de señalización clave del cáncer en células Caco-2. La función procoagulante de la hepsina en las células Caco-2 se determinó mediante un ensayo de generación de trombina tras incubar las células con plasma. Realizamos un cribado virtual de alto rendimiento (CRA) de una base de datos que contenía compuestos aprobados por la FDA y analizamos compuestos seleccionados por su capacidad para inhibir la hepsina mediante ensayos cromogénicos. En peces cebra se estudió el efecto de los niveles de hepsina en la invasión.

Resultados: Nuestro estudio revela mayores niveles de hepsina plasmática en el cáncer colorrectal metastásico, que se asocia con KRAS mutado y una mayor tendencia a la trombosis. La sobreexpresión de hepsina aumentó la migración e invasión de células Caco-2. Esta sobreexpresión resultó en una mayor fosforilación de Erk1/2 y STAT3. Una mayor expresión de hepsina en las células Caco-2 también condujo a una mayor generación de trombina en el plasma, lo que podría conducir a un estado hipercoagulante subyacente. Entre los medicamentos aprobados por la FDA examinados, venetoclax demostró el efecto inhibitor de hepsina más potente. Venetoclax disminuyó el fenotipo metastásico y protrombótico de las células de cáncer colorrectal y redujo de forma significativa la invasión en modelos de xenotrasplante en peces cebra (Fig. 1).

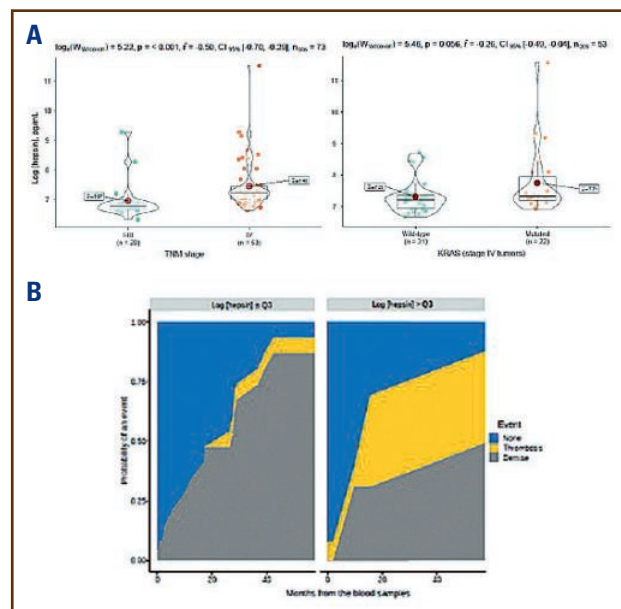


Figura 1. Efecto de los niveles de hepsina en cáncer colorrectal. A. Asociación de los niveles de hepsina en plasma de pacientes con cáncer colorrectal resecados y metastásicos con el estadio TNM y KRAS mutado. B. Incidencia acumulada de muerte y trombosis en función de los niveles de hepsina plasmática en pacientes con cáncer colorrectal (continúa en pagina siguiente).

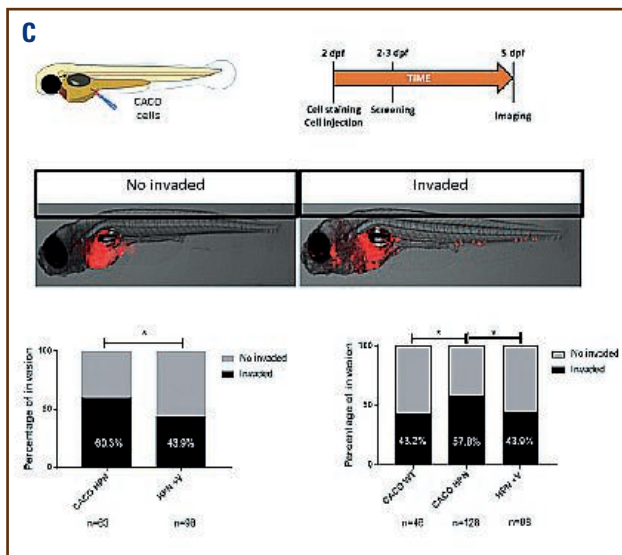


Figura 1 (Cont.). Efecto de los niveles de hepsina en cáncer colorrectal. C. Invasión de células Caco-2 en modelo de xenotrasplante de larvas de pez cebra en función de los niveles de hepsina (sobrexpresión mediante transfección estable, niveles basales y postratamiento con venetoclax).

Conclusiones:

1. Nuestros resultados demuestran que los niveles elevados de hepsina podrían indicar un fenotipo tumoral más agresivo y protrombótico.
2. Asimismo, muestran un papel antitumoral del venetoclax como inhibidor de la hepsina con potencial utilidad en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores que sobreexpresan la hepsina.

Financiación: PI17/00050 & FEDER, BIO2017-84702-R, Crowdfunding Precipita (FeCyT), Fundación Séneca 20988/PI/18, NLHPC (ECM-02).

PO-343 Identificación de potenciales biomarcadores trombóticos en cáncer gástrico avanzado

Zaragoza-Huesca, D^{1,2}, Garrido-Rodríguez P³, Jiménez-Fonseca P⁴, Sánchez-Cánovas M¹, Visa L⁵, Custodio A⁶, Fernández-Montes A⁷, Peñas-Martínez J^{1,2}, Vicente V^{1,2,3}, Martínez-Martínez I^{1,2,3}, Carmona-Bayonas A^{1,2}

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Murcia. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. U-765-CIBERER. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. ⁴Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Oviedo. ⁵Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona. ⁶Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. CIBERONC CB16/12/00398. Madrid. ⁷Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

Introducción: El cáncer gástrico avanzado (CGA) es una de las neoplasias más trombogénicas. No obstante, los mecanismos genéticos subyacentes a esta complicación son desconocidos, y la heterogeneidad molecular de esta neoplasia apunta a la contribución de procesos biológicos múltiples y específicos en su desarrollo.

Objetivos: Identificar genes candidatos cuya expresión se asocie a trombosis 1) independientemente del subtipo histopatológico de Lauren (intestinal o difuso), y 2) condicionado a la clasificación molecular del TCGA (The Cancer Genome Atlas).

Métodos: Diseñamos un estudio caso-control anidado sobre la cohorte del registro nacional de CGA AGAMENÓN. Se seleccionaron 97 pacientes, 48 con y 49 sin trombosis, y se realizó un array de expresión génica diferencial (Clariom D Human) en muestras de tumor primario. Se usó *propensity score matching* para ajustar por factores de confusión. Los análisis se hicieron con pruebas t Student estratificadas por el subtipo histopatológico (intestinal o difuso), basadas en \log_2 fold change > 1 y nivel de significación del 5 %, ajustado a una tasa de falsos positivos del 10 %. El análisis se repitió dentro de cada categoría del TCGA aplicando \log_2 fold change > 1,5. Mediante regresión logística univariada, se calculó la relación entre el riesgo trombótico y la expresión de los genes seleccionados en la cohorte completa.

Resultados: En el análisis estratificado por histopatología, se obtuvieron 15 genes asociados con trombosis tanto en el subtipo intestinal como en el difuso. En sujetos con trombosis: *CRELD1*, *MAGEB16*, *SAA1* y *CCDC169* estaban infraexpresados en ambos subtipos (p-valor (p) ajustado < 0,05), en cuanto a genes sobreexpresados, figuraban *PRKD3* y *MIR5683* (p ajustado < 0,05). *PRKD3* ya se ha asociado con el cáncer gástrico a través de la activación de la glucólisis, un proceso que promueve la formación de trombos venosos. La mayor expresión de *PRKD3* se asociaba con mayor riesgo trombótico en la cohorte global (odds ratio = 3,01, p = 0,002) (Fig. 1A). En el análisis según TCGA, en sujetos con trombosis: *PIGR* (p = 0,024) estaba infraexpresado en tumores cromosómicamente inestables, *ACPI* (p = 0,004), implicado en funciones antiplaquetarias y antiangiogénicas, y *EPS8* (p = 0,012), regulador de la permeabilidad vascular, estaban infraexpresado y sobreexpresado, respectivamente, en tumores asociados a Virus de Epstein-Barr, *AGR2* (p = 0,011) estaba sobreexpresado en tumores genómicamente estables, *SGK1* (p = 0,047), promotor de coagulación en diabetes tipo II, estaba sobreexpresado en tumores con inestabilidad de microsatélites. La mayor expresión de *EPS8* se relacionaba con mayor riesgo trombótico (odds ratio = 2,4, p = 0,007) (Fig. 1B) en la cohorte global, y la menor expresión de *PIGR* también incrementaba dicho riesgo (odds ratio = 0,77, p = 0,001) (Fig. 1C).

Conclusiones:

1. Nuestro estudio sugiere la participación de múltiples mecanismos genéticos generales y específicos de cada subtipo, en la trombogénesis de pacientes con CGA.
2. De validarse, estos factores de riesgo genéticos podrían contribuir a mejorar la capacidad de predecir el riesgo trombótico individual de estos pacientes.

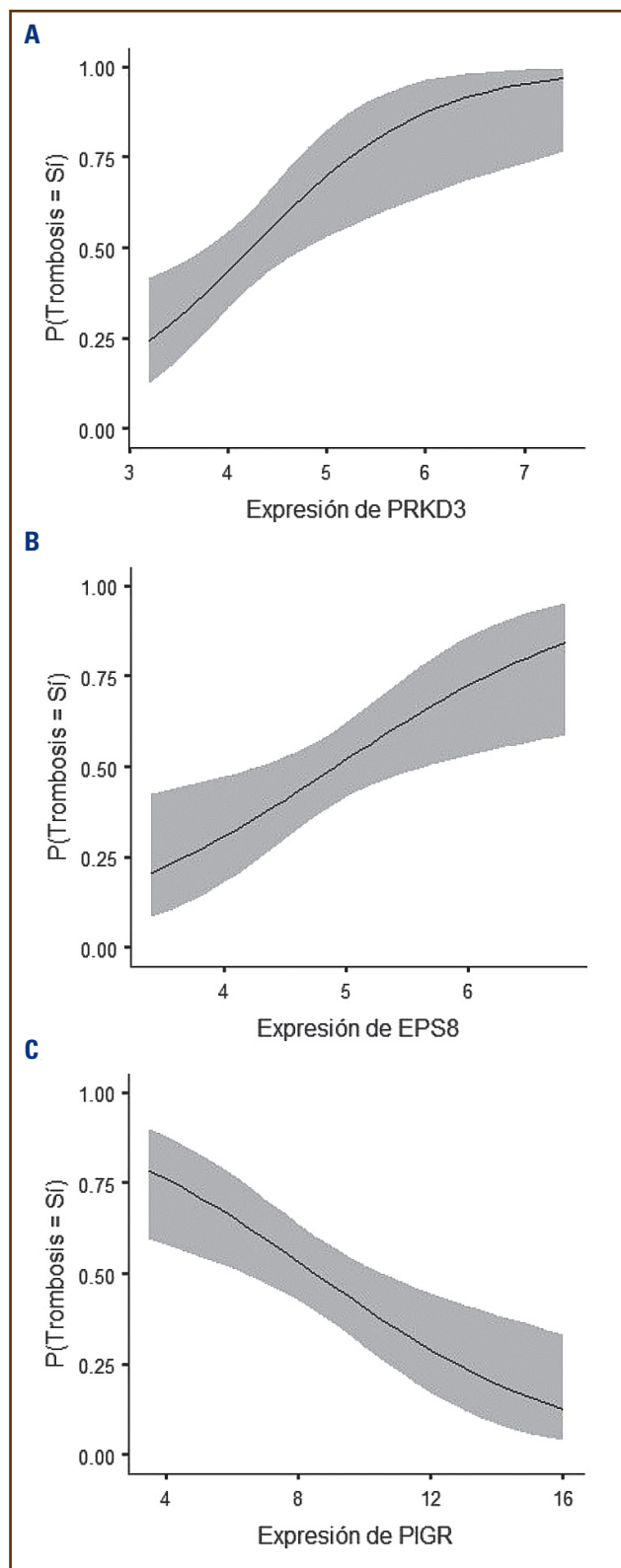


Figura 1. Correlación (incluyendo los márgenes de confianza) entre la probabilidad de trombosis en la cohorte global y la expresión génica de PRKD3 (A), EPS8 (B) y PIGR (C). P (Trombosis = Sí): probabilidad de trombosis.

PO-344 ¿Es el IMPEDE score una herramienta útil en la predicción del riesgo trombotico en pacientes con mieloma múltiple?

Palacios Berraquero ML, Huerga Domínguez S, Tamariz Amador LE, Marcos Jubilar M, Panizo Inoges M, Alfonso Piérola A, Rodríguez Otero P, Páramo JA

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: La utilidad de los modelos de evaluación del riesgo trombotico en pacientes con cáncer quedó establecida con el desarrollo de la escala Khorana en 2008. Sin embargo, esta es poco aplicable en los pacientes con mieloma múltiple (MM), motivo por el cual se han desarrollado escalas específicas para esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad de la escala IMPEDE como herramienta en la práctica clínica habitual para predecir el riesgo trombotico en el paciente con MM.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 172 pacientes con MM de nuevo diagnóstico en nuestro centro entre 2010 y 2020, excluyendo a los pacientes que progresaron en los primeros 6 meses tras el diagnóstico. Se calculó el IMPEDE score (Tabla I), IMiD, BMI > 25 kg/m², fractura patológica pélvica/fémur, EPO, dosis alta/baja dexametasona, doxorubicina, raza asiática, historia de ETV, catéter venoso central, AAS o heparina profiláctica, anticoagulación terapéutica) y se registraron los eventos tromboticos ocurridos en los primeros 6 meses tras el diagnóstico. Se realizó un análisis de la validez de la escala con los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Tabla I. Escala IMPEDE		
Predictor	Acrónimo	Puntuación
Inmunomoduladores	I	4
IMC > 25 kg/m ²	M	1
Fractura pélvica/cadera/fémur	P	4
EPO	E	1
Doxorubicina	D	3
<i>Dexametasona</i>		
Dosis alta (> 160 mg/mes)		4
Dosis baja (< 160 mg/mes)		2
Raza asiática/pacífica	E	-3
Tromboembolismo previo	V	5
Catéter venoso central o tunelizado	T	2
Tromboprofilaxis: acenocumarol o HBPM terapéutico	E	-4
Tromboprofilaxis: AAS o HBPM profiláctico		-3

Resultados: Las características basales de nuestros pacientes se recogen en la [tabla II](#). De los 172 pacientes analizados, 10 presentaron eventos trombóticos (5,8 %). De ellos, 8 (80 %) fueron trombosis venosas profundas (TVP), 1 (10 %) tromboembolismo pulmonar y 1 (10 %) asociado a catéter venoso central (TVP). La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento antimieloma hasta la aparición del evento trombótico fue de 2 meses (1-6 meses). Dado que los trabajos que llevaron a la validación del *score* establecieron un mayor riesgo de trombosis en pacientes de riesgo intermedio (4-6 puntos) y alto (> 7 puntos), se han dividido a los pacientes en bajo (≤ 3 puntos) y alto (> 4) riesgo: 15 (8,7 %) y 157 (91,3 %). En nuestra serie no se ha evidenciado un mayor riesgo trombótico en pacientes de alto riesgo, limitado en parte por el bajo número de eventos registrados (aunque similar a lo descrito en la literatura) (OR 1,1, $p > 0,05$ /AUC 0,5). Tampoco se ha encontrado asociación con factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipemia, tabaquismo) o con el índice de masa corporal (IMC). Se observó una mayor tendencia trombótica entre pacientes que recibieron tratamiento con IMiDs (80 %) que entre los que no (4 %), si bien ésta no fue estadísticamente significativa. De los pacientes analizados, solo el 40 % recibió profilaxis antitrombótica: 16 (9,3 %) recibieron heparina de bajo peso molecular, mientras que 53 (30,6 %) ácido acetilsalicílico. No existe asociación significativa protecto-

Tabla II. Características basales	
Número de pacientes	173
Número de trombos	10 (5,8 %)
Mediana de edad	64 años (35-89 años)
Sexo hombre/mujer	91/84 (52 %/48 %)
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	
Hipertensión arterial	62 (35,8 %)
Dislipemia	43 (24,9 %)
Diabetes <i>mellitus</i>	17 (9,8 %)
Tabaco	31 (17,9 %)
IMC > 25 kg/m ²	93 (53,8 %)
<i>Fármacos Inmunomoduladores</i>	
Talidomida	44 (25,1 %)
Lenalidomida	69 (39,4 %)
Pomalidomida	2 (1,1 %)
<i>Inhibidores del proteasoma</i>	
Bortezomib	154 (88 %)
Carfilzomib	6 (3,4 %)
Dexametasona dosis baja/dosis alta	13 (7,6 %) /157 (91,3 %)
Doxorrubicina	7 (4 %)
EPO	6 (3,5 %)
Antecedentes de tromboembolismo	10 (5,8 %)
Tromboprofilaxis AAS/HBPM	53 (30,6 %) /16 (9,3 %)
IMPEDE bajo riesgo/alto riesgo	15 (8,7 %) /157 (91,3 %)

Tabla III. Predictores			
Predictor	No TVE	TVE	β -valor (p)
IMC	85 (52,1 %)	8 (80 %)	3,36 ($p = 0,18$)
IMiD	106 (64,4 %)	8 (80 %)	0,9 ($p = 0,28$)
Dexametasona (dosis > 160 mg día)	160 (98,7 %)	10 (100 %)	1,01 ($p = 0,65$)
Doxorrubicina	7 (4,3 %)	0 (0 %)	0,4 ($p = 0,7$)
EPO	5/3,1 %)	1 (10 %)	1,3 ($p = 0,3$)
Tromboprofilaxis (AAS + HBPM)	49 (30,1 %)	4 (40 %)	0,6 ($p = 0,4$)
Tromboembolismo previo	9 (5,5 %)	1 (10 %)	0,3 ($p = 0,45$)
Fractura pélvica/cadera/fémur	8 (4,9 %)	0 (0 %)	0,5 ($p = 1$)
CVC	8 (4,9 %)	2 (20 %)	3,9 ($p = 0,1$)
IMPEDE (bajo/alto riesgo)	148 (91,4)	9 (90 %)	0,02 ($p = 0,6$) AUC = 0,5

ra entre tromboprofilaxis y trombosis (OR 0,6, $p > 0,05$) ([Tabla III](#)). En cuanto a la validez del *score* IMPEDE, se observó una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 8 %, un valor predictivo positivo del 5 % y un valor predictivo negativo del 93 %.

Conclusiones:

1. La escala IMPEDE tiene escasa precisión en nuestra serie para predecir eventos trombóticos.
2. Es necesario realizar estudios más profundos que nos permitan identificar los factores clave en el desarrollo de trombosis en MM para desarrollar modelos que sean dinámicos e incluyan además biomarcadores para estratificar de forma más precisa a estos pacientes.

PO-345 Análisis de la enfermedad tromboembólica venosa en los linfomas no Hodgkin y validación del *score* ThroLy

Comes Escoda M, Fernández Caballero M, Morgades de la Fe M, Huguet Mas M, Quintela Vélchez D, de la Fuente Montes C, Espasa Pérez A, Cañamero Giró E, Canelo Vilaseca M, Jurado Tapiador R, de Jaureguizar Teras A, Sancho Cia JM, Ribera Santasusana JM, Navarro Ferrando JT

Servicio de Hematología del Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut Josep Carreras. Badalona, Barcelona

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en los pacientes con linfoma es una complicación grave y asociada a una importante morbimortalidad. Su incidencia varía

del 1.5 % al 59.5 %. En 2016, Antic et al (1) desarrollaron el *score ThroLy* para poder estratificar el riesgo de ETEV en dichos pacientes. El objetivo de este trabajo fue estudiar la incidencia de ETEV en nuestra serie de pacientes con linfoma folicular (LF) y linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), analizar las diferencias entre los dos grupos y calcular el *score ThroLy* en la serie global.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 241 pacientes diagnosticados de LF (n = 109) y LBDCG (n = 132) entre enero de 2011 y septiembre de 2018. El periodo de seguimiento fue desde el diagnóstico hasta la primera recaída, segunda línea de tratamiento o fecha del último control. El *score ThroLy* se calculó en base a los datos de la historia clínica y su validación se realizó mediante la prueba de Gray. Se utilizó el modelo de Fine-Gray para el estudio de factores pronósticos de la ETEV.

Resultados: La mediana [extremos] de edad fue de 62 años [20, 91] y un 55 % de los pacientes fueron varones. En la **tabla I** se describen las características clínico-biológicas de la serie. Los pacientes con LBDCG presentaron de forma estadísticamente significativa mayor presencia de síntomas B, ECOG 2-4, anemia, LDH alta, estadio Ann Arbor más avanzado, afectación extraganglionar, afectación mediastínica y presencia de masas adenopáticas. Con una mediana de seguimiento global de 3,97 [0,07, 9,92] años, un 8 % de los pacientes (n = 19) presentaron ETEV, 11 con LBDCG (8 %) y 8 con LF (7 %). La mediana de

tiempo entre el diagnóstico del linfoma y el evento fue de 1,22 meses, observando una tendencia hacia una presentación más precoz en los pacientes con LBDCG (0,13 meses [0, 25,32]) vs. en aquellos con LF (25,14 meses [0, 65,52]) (p = 0,070). El *score ThroLy* se calculó en 216 pacientes. De forma estadísticamente significativa los pacientes con LBDCG presentaron puntuaciones más altas respecto a los pacientes con LF (**Tabla I**). En cuanto a la relación entre la incidencia de ETEV y la puntuación del *score Throly*, observamos una mayor incidencia a mayor puntuación, y una tendencia a la significación estadística (p = 0,092) cuando se compararon los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Sin embargo al comparar el grupo de riesgo bajo con intermedio/alto sí se alcanzó la significación estadística (p = 0,042) (**Tabla II**). Por último, en el análisis univariante se confirmó que un *score Throly* intermedio-alto mantenía un mayor riesgo para desarrollar ETEV (**Tabla III**).

Conclusiones: Nuestro estudio confirma las diferencias ya conocidas entre LBDCG y LF, a lo que se añade una presentación más precoz de ETEV en los pacientes con LBDCG.

Bibliografía:

1. Antic D, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol 2016;91(10):1014-9. DOI: 10.1002/ajh.24466

Tabla I. Características clinicobiológicas de la serie y clasificación según el <i>score ThroLy</i>					
		Serie global (n = 241)	LBDCG (n = 132)	LF (n = 109)	P
Edad	Mediana [extremos]	62 [20,91]	63 [20,91]	62 [27,86]	0,742
Edad > 60 años	No	107 (44 %)	60 (46 %)	47 (43 %)	0,716
	Sí	134 (56 %)	72 (54 %)	62 (57 %)	
Género	Hombre	132 (55 %)	71 (54 %)	61 (56 %)	0,736
	Mujer	109 (45 %)	61 (46 %)	48 (44 %)	
Síntomas B	No	167/238 (70 %)	77/131 (59 %)	90/107 (84 %)	< 0,001
	Sí	71/238 (30 %)	54/131 (41 %)	17/107 (16 %)	
Inmunodeficiencia	No	230	122 (92 %)	108 (99 %)	0,014
	Sí	11	10 (8 %)	1 (1 %)	
ECOG 2-4	No	205/240 (85 %)	99/131 (76 %)	106 (97 %)	< 0,001
	Sí	35/240 (15 %)	32/131 (24 %)	3 (3 %)	
Obesidad (IMC > 30)	No	175/220 (80 %)	99 (80 %)	76 (79 %)	0,902
	Sí	45/220 (20 %)	25 (20 %)	20 (21 %)	
Antecedentes VTE, IAM, AIT	No	208/231 (90 %)	113/127 (89 %)	95/104 (91 %)	0,550
	Sí	23/231 (10 %)	14/127 (11 %)	9/104 (9 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clinicobiológicas de la serie y clasificación según el score ThroLy

		Serie global (n = 241)	LBDCG (n = 132)	LF (n = 109)	P
Hb < 10 g/L	No	206/238 (87 %)	102/130 (78 %)	104/108 (96 %)	< 0,001
	Sí	32/238 (13 %)	28/130 (22 %)	4/108 (4 %)	
Neutropenia < 1x10 ⁹ /L	No	230 (99,5 %)	126/126 (100 %)	104/105 (99 %)	0,455
	Sí	1 (0,5 %)	0	1/105 (1 %)	
Masa	No	157/234 (67 %)	78/130 (60 %)	79/104 (76 %)	0,010
	Sí	77/234 (33 %)	52/130 (40 %)	25/104 (24 %)	
Localización extranodal	No	104/239 (43 %)	44/130 (34 %)	60 (55 %)	0,001
	Sí	135/239 (57 %)	86/130 (66 %)	49 (45 %)	
Afectación mediastínica	No	206/225 (92 %)	109/125 (87 %)	97/100 (97 %)	0,009
	Sí	19/225 (8 %)	16/125 (13 %)	3/100 (3 %)	
Adenopatías	No	33/238 (14 %)	26/130 (20 %)	7/108 (6 %)	0,003
	Sí	205/238 (86 %)	104/130 (80 %)	101/108 (94 %)	
Esplenomegalia	No	203/238 (85 %)	112/130 (86 %)	91/108 (84 %)	0,681
	Sí	35/238 (15 %)	18/130 (14 %)	17/108 (16 %)	
Hepatomegalia	No	228/238 (96 %)	123/130 (95 %)	105/108 (97 %)	0,355
	Sí	10/238 (4 %)	7/130 (5 %)	3/108 (3 %)	
Infiltración MO	No	176/224 (79 %)	109/121 (90 %)	67/103 (65 %)	< 0,001
	Sí	48/224 (21 %)	12/121 (10 %)	36/103 (35 %)	
Estadio Ann Arbor	I	37/239 (15 %)	23/130 (18 %)	14 (13 %)	0,005
	II	39/239 (16 %)	26/130 (20 %)	13 (12 %)	
	III	64/239 (27 %)	23/130 (18 %)	41 (37 %)	
	IV	99/239 (41 %)	58/130 (45 %)	41 (37 %)	
Beta-2 microglobulina alta	No	112/223 (50 %)	53/119 (45 %)	59/104 (57 %)	0,069
	Sí	111/223 (50 %)	66/119 (55 %)	45/104 (43 %)	
LDH alta	No	129/234 (55 %)	49/128 (38 %)	80/106 (75 %)	< 0,001
	Sí	105/234 (45 %)	79/128 (62 %)	26/106 (25 %)	
Creatinina alta	No	207/233 (89 %)	111/127 (87 %)	96/106 (91 %)	0,445
	Sí	26/233 (11 %)	16/127 (13 %)	10/106 (9 %)	
Riesgo score ThroLy	Bajo (0-1)	120/216 (56 %)	56/123 (46 %)	64/93 (69 %)	0,001
	Intermedio (2-3)	77/216 (35 %)	51/123 (41 %)	26/93 (28 %)	
	Alto (> 3)	19/216 (9 %)	16/123 (13 %)	3/93 (3 %)	

Variables incluidas en el score ThroLy: antecedente de ictus, infarto de miocardio o ETEV (2 puntos), ECOG 2-4 (1 punto), obesidad (IMC > 30 kg/m²) (2 puntos), afectación extranodal (1 punto), afectación mediastínica (2 puntos), neutropenia < 1x10⁹/L (1 punto), hemoglobina < 10 g/L (1 punto).

Tabla II. Relación entre score ThroLy y ETEV

		ETEV (n = 19)	No ETEV (n = 222)	P
Riesgo score ThroLy	Bajo (0-1)	5/16 (31 %)	115/200 (58 %)	0,092
	Intermedio (2-3)	8/16 (50 %)	69/200 (34 %)	
	Alto (> 3)	3/16 (19 %)	16/200 (8 %)	
Riesgo score ThroLy	Bajo (0-1)	5/16 (31 %)	115/200 (58 %)	0,042
	Intermedio-alto (> 2)	11/16 (69 %)	85/200 (42 %)	

Tabla III. Análisis univariante

		Incidencia ETEV, HR (IC 95 %)	P
Edad > 60	No	Referencia	0,767
	Sí	0,873 (0,357 , 2,133)	
Género	Hombre	Referencia	0,474
	Mujer	0,711 (0,281 , 1,799)	
Tipo LNH	LBDCG	Referencia	0,720
	Folicular	0,850 (0,350 , 2,089)	
Síntomas B	No	Referencia	0,180
	Sí	0,430 (0,126 , 1,475)	
Inmunodeficiencia	No	Referencia	0,820
	Sí	1,263 (0,178 , 8,953)	
ECOG 2-4	No	Referencia	0,410
	Sí	1,578 (0,533 , 4,674)	
Obesidad (IMC > 30)	No	Referencia	0,031
	Sí	2,868 (1,099 , 7,481)	
AP VTE, IAM, AIT	No	Referencia	0,320
	Sí	1,873 (0,537 , 6,529)	
Hb < 10 g/L	No	Referencia	0,710
	Sí	0,756 (0,176 , 3,252)	
Localización extranodal	No	Referencia	0,930
	Sí	0,962 (0,382 , 2,424)	
Afectación mediastínica	No	Referencia	0,019
	Sí	3,879 (1,253 , 12,010)	

Continúa en la columna siguiente

Tabla III (Cont.). Análisis univariante

		Incidencia ETEV, HR (IC 95 %)	P
Riesgo score ThroLy	Bajo	Referencia	0,048
	Intermedio-Alto	2,873 (1,007 , 8,195)	
Estadio Ann Arbor III-IV	No	Referencia	0,324
	Sí	0,634 (0,257 , 1,564)	
Beta2 alta	No	Referencia	0,460
	Sí	0,696 (0,266 , 1,816)	
LDH alta	No	Referencia	0,620
	Sí	0,789 (0,306 , 2,031)	
Creatinina alta	No	Referencia	0,430
	Sí	1,660 (0,472 , 5,837)	

PO-346 Trombosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Experiencia en un centro de tercer nivel

Albiño Salazar KG, Rodríguez Alén A, Abío Calvete M, Figaredo García-Mina G, de la Torre de la Paz M, Guerrero Díez A, Parrilla Navamuel L, Moreno Ramírez S, Botón Contreras E, Daza Pozo S, Rollón Simón N, Alonso Aldama I, Román Barbero A, Gómez Roncero MI, Pérez Rodríguez G, Casado Montero F, Muñoz Gama AM, Cuesta Tovar J

Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo

Introducción: La incidencia de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) va del 1 al 36 % (1), dependiendo del grupo de edad, protocolo de tratamiento y carácter sintomático o incidental de la trombosis. En pacientes que reciben L-asparaginasa (L-asp) el riesgo aumenta en probable relación con la inhibición de la síntesis de proteínas hepáticas que intervienen en la coagulación, la disminución de los niveles de la proteína C, S y de la antitrombina (1,2). Presentamos los datos de trombosis en pacientes diagnosticados de LAL en nuestro centro en los últimos 10 años.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo en pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de LAL B o LAL T entre enero de 2009 y abril de 2021, que han recibido tratamiento según los protocolos de PETHEMA de acuerdo a la edad, calidad de vida, y perfil de riesgo. Se excluyeron los diagnósticos de LAL con fenotipo maduro y fenotipo mixto. Los datos se han obtenido a través de los sistemas de registro informáticos de nuestro centro.

Resultados: n = 42 pacientes. Ratio hombre/mujer = 2,81. Edad media 42,3 años (rango: 18 - 82 años). 12/42 pacientes (28.6 %) presentaron trombosis (10 hombres y 2 mujeres), siendo 10/12 sintomáticos y 2/12 hallazgos incidentales. 2/12 pacientes

presentaban masa mediastínica y 3/12 pacientes > 100 x10⁹/L leucocitos. Localización de trombosis sintomáticas: asociado a catéter (7/12), ictus isquémico (1/12) y trombosis extensa de extremidad superior derecha (1/12). Localización de ETV incidentales: tromboembolia pulmonar (1/12) y trombosis de rama de la vena porta (1/12) (Tabla I). 24/42 pacientes (57.1 %) fueron tratados con L-asp. De ellos, 10/24 (41.6 %) presentaron trombosis frente a 2/18 (11.1 %) en el grupo que no recibió L-asp. De los 10 pacientes que presentaron ETV tratados con L-asp 9 (90 %) no recibían profilaxis antitrombótica y en el grupo con ETV que no fue tratado con L-asp 2/2 no llevaban profilaxis antitrombótica. Los únicos dos casos que recibieron peg-asp no presentaron trombosis. Se administró antitrombina en 3 pacientes (uno de ellos presentó trombosis en la zona del catéter yugular). La mayoría de los eventos tromboticos se produjeron durante el tratamiento de inducción, siendo infrecuente tras este (Fig. 1). El paciente que presentó ictus isquémico ya se encontraba previamente en tratamiento antiagregante (Fig. 2).

Tabla I. Eventos tromboticos en LAL adultos				
Eventos tromboticos en LAL	L-ASP PEG-ASP Sin ASP			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total LAL	42	22 (52,4)	2 (4,8)	18 (42,8)
Total eventos tromboticos	12 (28,6)	10 (45,5)	0	2 (11,1)
Tipo de trombosis				
Asociado a catéter	7	7	0	0
Ictus isquémico SNC	1	1	0	0
Rama de la vena porta asintomático	1	0	0	1
TEP asintomático	2	1	0	1
Trombosis extensa en MMSS	1	1	0	0

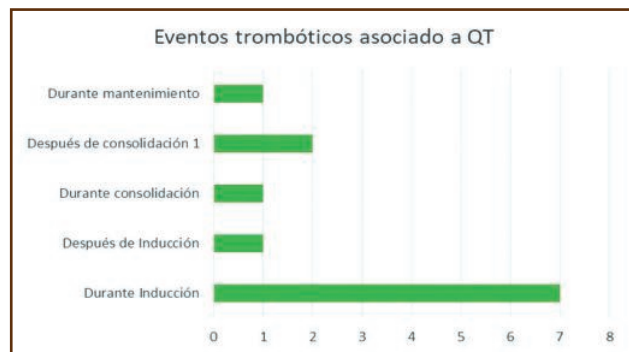


Figura 1. Eventos tromboticos asociacos a quimioterapia (QT).

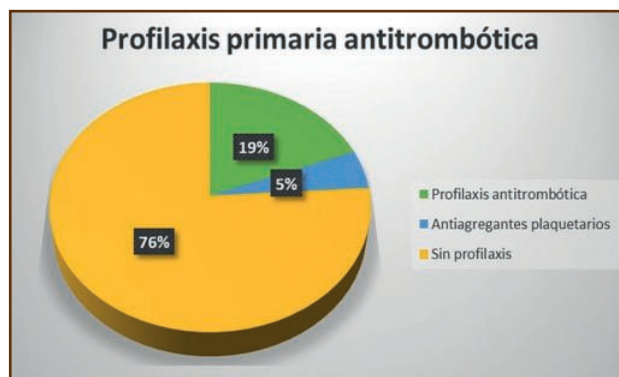


Figura 2. Profilaxis primaria antitrombótica.

Conclusiones:

1. En nuestra serie encontramos un alto porcentaje de trombosis, similar a lo descrito en otros estudios en adultos con LAL.
2. La mayoría de las trombosis ocurrieron durante la inducción y como complicación de los catéteres venosos centrales.
3. La administración de asparaginasa y la no utilización de tromboprofilaxis aumentaron significativamente el riesgo de trombosis.
4. Es de esperar que la mayor utilización de tromboprofilaxis y la reposición con antitrombina, tal como proponen las últimas guías, disminuyan la incidencia de complicaciones tromboticas en estos pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía:

1. Goyal G, et al. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015;11(17):2459-70. DOI: 10.2217/fon.15.114
2. Koprivnikar, et al. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther* 2017;10:1413-22. DOI: 10.2147/OTT.S106810

PO-347 Factores predictivos del fracaso de la profilaxis antitrombótica farmacológica en pacientes con cáncer hospitalizados

Palacios-Berraquero ML, Fernández Menchaca A, Figueroa Mora R, García-Mouriz A, Alfonso Piérola A, Páramo JA, Lecumberri R

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Los pacientes con cáncer hospitalizados presentan una alta incidencia de eventos tromboembólicos (20-30 %). A pesar de que la profilaxis antitrombótica con heparina de

bajo peso molecular (HBPM) está ampliamente recomendada en las guías clínicas actuales, en la práctica clínica esta está infrautilizada. Por otro lado, a pesar de una correcta tromboprofilaxis, se ha observado la existencia de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) en algunos de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es describir el patrón actual del uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con cáncer hospitalizados en nuestro centro. Además, evaluar la incidencia de TEV a pesar del uso apropiado de tromboprofilaxis farmacológica para identificar factores predictivos del fracaso de la profilaxis con HBPM en estos pacientes

Material y métodos: Estudio prospectivo en pacientes adultos con cáncer que requirieron hospitalización por patología no quirúrgica en la Clínica Universidad de Navarra. Los pacientes con alto riesgo de trombosis según la escala PRETEMED (> 4 puntos) recibieron una dosis diaria de 3500 UI de bemparina, salvo contraindicación. El periodo de seguimiento incluyó desde la admisión hospitalaria hasta 30 días tras el alta. El error tipo I fue establecido en 0,05.

Resultados: Entre abril de 2014 y febrero de 2017 se incluyeron 1072 pacientes. La tasa global de tromboprofilaxis fue del 67,6 % (IC 95 %: 64,7 %-70,4 %), un 16 % adicional presentaba una posible contraindicación. Los principales factores asociados a un mayor uso de profilaxis con HBPM fueron el tratamiento con quimioterapia activa, una estancia hospitalaria ≥ 4 días y la enfermedad metastásica. Se registraron un total de 30 (2,8 %, IC 95 %: 1,9 %-3,9 %) eventos de TEV durante el seguimiento, 24 (80 %) de los cuales acontecieron a pesar de recibir tromboprofilaxis con HBPM durante la hospitalización, es decir, la tasa de fracaso de la tromboprofilaxis fue del 3,4 % (IC 95 %: 2,1 %-4,7 %). Se observó una relación entre el TEV asociado a catéter venoso central en pacientes hematológicos ($p = 0,03$), mientras que en los pacientes con tumores sólidos sucedía lo contrario. Las características de los pacientes que recibieron profilaxis durante el ingreso, en relación con el desarrollo o no de TEV, están representadas en la **tabla I**. Las características de los pacientes que desarrollaron un evento tromboembólico, con o sin tromboprofilaxis con HBPM, se muestran en la **tabla II**. No se identificaron factores asociados a un mayor riesgo de fracaso de la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM, aunque probablemente limitado por el bajo número total de eventos, requiriendo un estudio más amplio. El cáncer hematológico, la anemia y la trombopenia fueron más frecuentes entre los pacientes que desarrollaron TEV en ausencia de tromboprofilaxis en comparación con aquellos con TEV y profilaxis, lo que refleja un menor uso de tromboprofilaxis en esas circunstancias. Una alta proporción de eventos ocurrieron tras el alta (62,5 %), lo que supone una llamada de atención a la necesidad de prolongar la tromboprofilaxis tras el alta en algunos casos, requiriendo más estudios al respecto.

Conclusiones:

1. A pesar de adecuada tromboprofilaxis en una gran proporción de pacientes oncológicos, existe un subgrupo de pacientes que presentan TEV a pesar de la misma.
2. Estos resultados destacan la necesidad de estrategias novedosas para mejorar aún más la prevención de TEV en pacientes con cáncer hospitalizados.

Tabla I. Características de los pacientes que reciben tromboprofilaxis

	TEV (n = 24)	No TEV (n = 684)	p
Edad (años \pm SD)	64,54 \pm 11,58	62,398 \pm 12,54	0,41
<i>Sexo (n, %)</i>			
Hombre	16 (66,67 %)	404 (59,06 %)	0,59
Mujer	8 (33,33 %)	280 (40,94 %)	
Estancia hospitalaria (días) (mediana, rango)	8 (1-36)	6 (1-140)	0,45
< 4 días (n, %)	9 (37,5 %)	228 (33,33 %)	0,84
≥ 4 días (n, %)	15 (62,5 %)	456 (66,66 %)	
<i>Tipo sanguíneo (n, %)</i>			
O	5/21 (23,81 %)	262/623 (42,05 %)	0,15
A, B, AB	16/21 (76,19 %)	361/623 (57,95 %)	
<i>Neoplasia (n, %)</i>			
Hematológica	2 (8,33 %)	92 (13,45 %)	0,76
No hematológica	22 (91,67 %)	592 (86,55 %)	
<i>Extensión (n, %)</i>			
Avanzado/metastásico	17 (70,83 %)	423 (61,84 %)	0,497
Localizado	7 (29,17 %)	261 (30,16 %)	
<i>Tratamiento (n, %)</i>			
Quimioterapia activa	22 (91,67 %)	585 (85,53 %)	0,56
No quimioterapia	2 (8,33 %)	99 (14,47 %)	
Plaquetas ($\times 10^9/L$) (\pm SD)	235,63 \pm 92,17	250,42 \pm 125,42	0,57
≤ 100 (n, %)	1 (4,17 %)	64 (9,36 %)	0,72
> 100 (n, %)	23 (95,83 %)	620 (90,64 %)	
Hemoglobina (g/dL) (\pm SD)	12,05 \pm 2,39	11,37 \pm 2,06	0,11
≤ 10 (n, %)	4 (16,67 %)	176 (25,73 %)	0,45
> 10 (n, %)	20 (83,33 %)	508 (74,27 %)	
Leucocitos ($\times 10^9/L$) (\pm DE)	8,47 \pm 4,25	8,35 \pm 7,76	0,94
$\leq 4,5$ (n, %)	4 (16,67 %)	153 (22,37 %)	0,54
≥ 11 (n, %)	6 (25 %)	145 (21,2 %)	
<i>Tipo de ETV (n, %)</i>			
Asociada a catéter	8 (33,33 %)		
TVP \pm TEP	16 (66,67 %)		
<i>Momento del TEP (n, %)</i>			
Durante el ingreso	9 (37,5 %)		
Tras el alta	15 (62,5 %)		
<i>PRETEMED score (n, %)</i>			
< 7	18 (75 %)	379 (55,41 %)	0,09
≥ 7	6 (25 %)	305 (44,59 %)	

Tabla II. Episodios de TEV en relación con el uso de tromboprofilaxis

	Sí tromboprofilaxis (n = 24)	No tromboprofilaxis (n = 6)	p
Edad (años ± SD)	64,54 ± 11,58	64,83 ± 12,7	0,96
<i>Sexo (n, %)</i>			
Hombre	16 (66,67 %)	3 (50 %)	0,64
Mujer	8 (33,33 %)	3 (50 %)	
Estancia hospitalaria (días) (mediana, rango)	8 (1-36)	16 (1-35)	0,07
< 4 días (n, %)	9 (37,5 %)	1 (16,67 %)	0,63
≥ 4 días (n, %)	15 (62,5 %)	5 (83,33 %)	
<i>Tipo sanguíneo (n, %)</i>			
O	5/21 (23,81 %)	4 (66,67 %)	0,14
A, B, AB	16/21 (76,19 %)	2 (33,33 %)	
<i>Neoplasia (n, %)</i>			
Hematológica	2 (8,33 %)	3 (50 %)	0,04
No hematológica	22 (91,67 %)	3 (50 %)	
<i>Extensión (n, %)</i>			
Avanzado/metastásico	17 (70,83 %)	2 (33,33 %)	0,16
Localizado	7 (29,17 %)	4 (66,67 %)	
<i>Tratamiento (n, %)</i>			
Quimioterapia activa	22 (91,67 %)	6 (100 %)	1
No quimioterapia	2 (8,33 %)	0	
Plaquetas (x10 ⁹ /L) (± SD)	235,63 ± 92,17	158,67 ± 117,86	0,09
≤ 100 (n, %)	1 (4,17 %)	2 (33,33 %)	0,09
> 100 (n, %)	23 (95,83 %)	4 (66,67 %)	
Hemoglobina (g/dL) (± SD)	12,05 ± 2,39	10,43 ± 3,53	0,19
≤ 10 (n, %)	4 (16,67 %)	4 (66,67 %)	0,02
> 10 (n, %)	20 (83,33 %)	2 (33,33 %)	
Leucocitos (x10 ⁹ /L) (± DE)	8,47 ± 4,25	7,73 ± 5,24	0,72
≤ 4.5 (n, %)	4 (16,67 %)	1 (16,67 %)	1
≥ 11 (n, %)	6 (25 %)	2 (33,33 %)	
<i>Tipo de ETV (n, %)</i>			
Asociada a catéter	8 (33,33 %)	2 (33,33 %)	1
TVP ± TEP	16 (66,67 %)	4 (66,67 %)	
<i>Momento del TEP (n, %)</i>			
Durante el ingreso	9 (37,5 %)	3 (50 %)	0,66
Tras el alta	15 (62,5 %)	3 (50 %)	
<i>PRETEMED score (n, %)</i>			
< 7	18 (75 %)	3 (50 %)	0,33
≥ 7	6 (25 %)	3 (50 %)	

PO-348 Experiencia en el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer

Aguilar Franco C¹, Valles Cancela M², Condori D², Dueñas Pérez AB¹, Sevil Puras F¹, Domínguez Ortega C¹

Servicios de ¹Hematología y ²Oncología. Hospital General Santa Bárbara. Soria

Introducción: Las principales guías internacionales sobre tratamiento de la TAC recomiendan el uso de los ACOD como primera opción. Comunicamos la experiencia en práctica habitual de la eficacia y seguridad de los ACOD para el tratamiento de la TAC en nuestra área sanitaria.

Métodos: Se evaluaron pacientes con diagnóstico de TAC remitidos al Servicio de Hematología desde Oncología de nuestro hospital para el manejo de su tratamiento anticoagulante y que aceptaron iniciar la toma de un ACOD. Todos cumplían criterios de cáncer activo y fueron seguidos en consulta para decidir sobre la duración del tratamiento con ACOD, posibles ajustes de dosis y evaluar recurrencias trombóticas o episodios de sangrado.

Resultados: Veintiocho pacientes (17 hombres/11 mujeres) cumplieron los requisitos mencionados. La tabla I recoge sus características. Un 57.1 % (16) de los pacientes tenían enfermedad metastásica y un 67.8 % (19) estaban recibiendo tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico de la TAC. La mediana de edad y duración del tratamiento con ACOD fueron 66.5 años (42-87) y 121 días (54-740) respectivamente, un 35.7 % (10) recibieron el ACOD durante más de 6 meses. 27 pacientes habían recibido HBPM tras el diagnóstico de la TAC y antes del inicio del ACOD durante una mediana de 3 meses (0-15). El rivaroxabán fue el ACOD más frecuentemente prescrito (25 casos, 89.2 %). La mayoría de pacientes (71 %, 20) fueron clasificados como de bajo riesgo trombótico (0-1 puntos en la escala de Khorana) y el diagnóstico de la TAC fue incidental en 17 (60.7 %, 16 TEP

Tabla I. Características de los pacientes incluidos

Características	n (%)	Características	n (%)
<i>Tipo cáncer</i>		<i>Khorana score</i>	
Pulmón	10 (35,7 %)	0	7 (25 %)
Mama	1 (3,5 %)	1	13 (46,4 %)
Linfoma	2 (7,1 %)	2	7 (25 %)
Colon	1 (3,5 %)	3	1 (3,5 %)
Ginecológico	3 (10,7 %)	<i>Tipo ETEV</i>	
Renal	1 (3,5 %)	TVP	7 (25 %)
Neurinoma	1 (3,5 %)	TEP	13 (46,4 %)
Cabeza/cuello	1 (3,5 %)	TVP+TEP	3 (10,7 %)
Próstata	2 (7,1 %)	Catéter	3 (10,7 %)
Vejiga urinaria	1 (3,5 %)	Portal/mesentérico	2 (7,1 %)
Cerebro	1 (3,5 %)	Incidental	17 (60,7 %)
Hepatocarcinoma	1 (3,5 %)	<i>ACOD usado</i>	
Melanoma	1 (3,5 %)	Rivaroxabán	25 (89,2 %)
Páncreas	1 (3,5 %)	Edoxabán	2 (7,1 %)
Angiosarcoma	1 (3,5 %)	Apixabán	1 (3,5 %)
Metastásico	16 (57,1 %)	<i>ETEV previa</i>	2 (7,1 %)
		<i>Quimioterapia</i>	19 (67,8 %)

y 1 trombosis venosa portal/mesentérica). Dos pacientes (7.1 %) con cáncer de pulmón sufrieron una recidiva trombótica durante el período de seguimiento en el contexto de recidiva y/o progresión local del tumor. No se produjo ningún episodio de sangrado mayor (según criterios de la ISTH). Cuatro pacientes (14.2 %) sufrieron algún evento hemorrágico no mayor clínicamente relevante tras una mediana de 2 meses (1-4) desde inicio del ACOD: 3 casos de hematuria en pacientes con rivaroxabán (1 en un tumor de vejiga y 2 de cáncer de pulmón) y 1 de hemoptisis (un paciente con edoxabán y metástasis pulmonares de un tumor endometrial). Diez pacientes (35.7 %) murieron durante el período de seguimiento tras una mediana de 90 días (54-740) de tratamiento con ACOD, en todos ellos la causa de la muerte fue la progresión tumoral.

Conclusiones:

1. Nuestra experiencia en práctica clínica habitual confirma la eficacia y seguridad de los ACOD para el tratamiento de la TAC aun cuando se prescriben durante períodos de tiempo más largos que los comunicados en los ensayos clínicos (6 meses).
2. Si bien el tratamiento con HBPM antes de la derivación del paciente e inicio del ACOD puede sesgar nuestros resultados esto no les resta importancia clínica.
3. La incidencia de retrombosis fue congruente con la descrita en los ensayos clínicos pivotaes sobre ACOD en TAC y ésta se asoció a progresión tumoral en nuestra experiencia. No se produjo ningún sangrado mayor, lo cual mejora la experiencia publicada, la incidencia de otras complicaciones hemorrágicas estuvo en consonancia con la descrita en los ensayos clínicos y fueron siempre fácilmente tratables.

PO-349 Tromboembolismo pulmonar recurrente con hipertensión pulmonar severa asociada, secundario a sarcoma intimal arterial pulmonar irrecable

Campo Palacio HJ, Melguizo Manzano C

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: El sarcoma intimal de arteria pulmonar (SIAP) es un tumor poco frecuente, el diagnóstico precoz es difícil ya que los síntomas son poco específicos. Presentan crecimiento lento y el diagnóstico puede confundirse con Tromboembolismo pulmonar (TEP) por lo que se trata con anticoagulación o trombólisis. Presentamos un caso de TEP recurrente a pesar de correcta anticoagulación detectándose la coexistencia de ambos eventos.

Caso clínico: Varón 61 años, en octubre 2019 presenta disnea progresiva de 1 semana y dolor pleurítico derecho. Presenta un Dímero D (DD) 1179, ECG Patrón S1Q3T3 y angio-TAC tórax un defecto de repleción en rama interlobar de arteria pulmonar derecha (APD) con extensión a lobar media e inferior y pequeño infarto parenquimatoso en LID asociado (Fig. 1). Inicia tratamiento con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas y posteriormente a anticoagulación oral con buen control de INR. Ante la persistencia de disnea de moderados esfuerzos, se realizan gammagrafías de control objetivándose secuelas de TEP en LID. Continúa seguimiento radiológico y en octubre 2020 se detecta nuevo TEP bilateral con afectación de APD y API. Dilatación del tronco de la pulmonar compatible con Hipertensión pulmonar (HTP) sin signos de sobrecarga cardiaca derecha (Fig. 2). A destacar DD < 500 e INR en rango. El estudio de extensión negativo para neoplasia y trombofilia. Se cambia a HBPM con un incremento de dosis 25 %. En enero 2021 reingresa por disnea progresiva hasta hacerse de mínimo esfuerzo, en cateterismo cardiaco HTP con datos de sobrecarga derecha. En angio-TAC se observa TEP MASIVO BILATERAL que ocupa el cono de la pulmonar, API prácticamente en su totalidad y APD. Ante los hallazgos del TC con crecimiento intravascular a pesar de anticoagulación correcta sin afectación en el resto del árbol vascular pulmonar, DD negativo y afectación cardiaca derecha, se plantea posible neoplasia intravascular. En PET/TC actividad glicolítica en ambas AP, mayor extensión en la API que extiende a A. lobar superior izquierda sugiere descartar lesión maligna (SAIP) (Fig. 3). Se realiza biopsia por cateterismo y se confirma Sarcoma intimal alto grado. En comité interdisciplinar, se considera irrecable y no candidato a tratamientos endovasculares. El paciente inicia tratamiento con quimioterapia (QT) con buena evolución clínica. Mantiene seguimiento por oncología y tratamiento anticoagulante a dosis plenas.

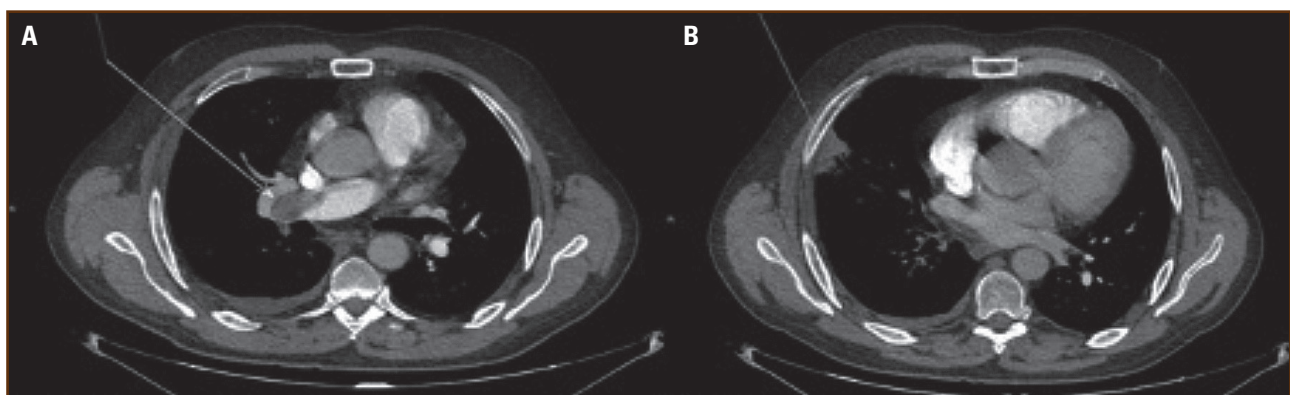


Figura 1. A. TEP de rama interlobar derecha. B. Infarto parenquimatoso en LID asociado.

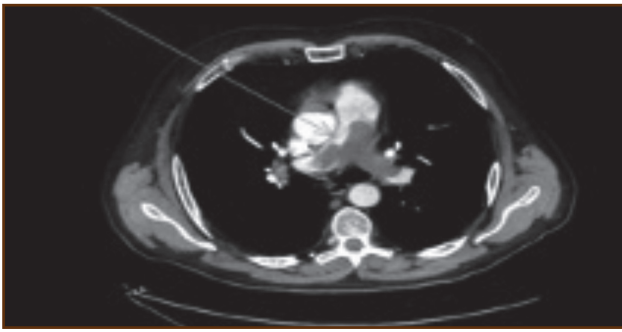


Figura 2. TEP tronco pulmonar.

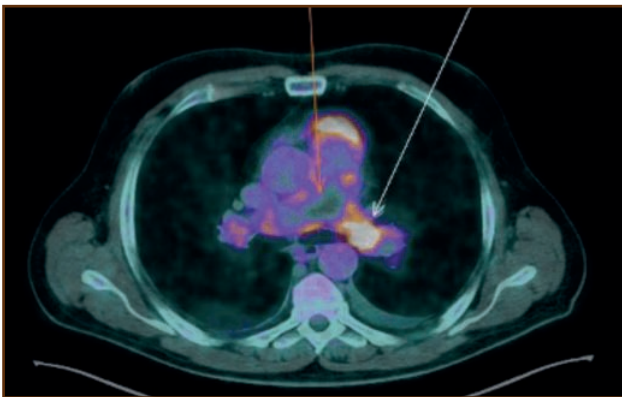


Figura 3. TEP arteria tronco pulmonar y sarcoma intimal.

Discusión:

1. En nuestro caso, el paciente tenía síntomas que hicieran sospechar una neoplasia oculta (hemoptisis, acropaquias, síntomas constitucionales) no obstante, debido a la persistencia de los síntomas a pesar de la correcta anticoagulación con HBPM o AVK y ante los hallazgos radiológicos de progresión y/o recurrencia de afectación vascular hacían sospechar otra etiología.
2. Conviene destacar la importancia de realizar un diagnóstico diferencial desde el punto de vista radiológico, ya que desde el punto de vista clínico parecen ser indistinguibles, aunque algunos hallazgos en nuestro caso sugieren que existen superposición de los eventos tromboembólicos al tumor.
3. El tratamiento de elección es quirúrgico, la mortalidad depende de la localización y de la extensión vascular. Si bien, el pronóstico de estos pacientes es malo. El papel de la radioterapia y la quimioterapia, así como la duración de la anticoagulación, no está bien definido.
4. En conclusión, el SAIP debe sospecharse en casos de disnea crónica, sobre todo en los casos de HTP secundaria a TEP con obstrucción del árbol vascular pulmonar, además, si hay crecimiento de la lesión inicial o clínica sospechosa de neoplasia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-350 Eventos trombóticos del eje esplenoportal en el pre y postrasplante hepático

Ortiz López A, Hernández Ainsa M, Gemperle Ortiz N, Rivas Estaben I, Angós Vázquez S, Dobón Rebollo M, Lorente Pérez S, Gavín Sebastián O

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: La alteración del complejo equilibrio fisiológico entre factores pro y anticoagulantes existente en el cirrótico conlleva un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y de tromboembolismo pulmonar (TEP) y, de forma destacada, la trombosis del eje esplenoportal (TP) (1). Así, la mayoría de los eventos tromboembólicos (ETE) que ocurren en el pretrasplante hepático se producen como consecuencia de un desequilibrio a favor de un estado procoagulante, mientras que los ETE que acontecen tras el trasplante suelen ser debidos a complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico, siendo fundamentalmente la trombosis de la arteria hepática (TAH) (2). La prevalencia de TP en el cirrótico oscila entre un 2,1 al 23,3 % en las series recogidas en candidatos a trasplante hepático (TOH) sin hepatocarcinoma (HCC) (3), mientras que la de la TAH es desconocida, y se cifra entre el 0 y el 42 % (4).

Métodos y resultados: Estudio observacional y retrospectivo, unicéntrico, desde marzo de 2017 a agosto de 2020, revisándose un total de 78 pacientes sometidos a TOH. De ellos, el 80,8 % (63/78) son varones y el 19,2 % (15/78) mujeres, con una edad mediana de 60 años al TOH. Las causas fundamentales del TOH fueron el alcohol (62 %) y víricas (16 %) entre el resto de causas. El 30,8 % tenían un HCC. En el pretrasplante, hubo un 18 % (14/78) de TP, diagnosticándose con una mediana de 8 meses antes del TOH. La media de hemoglobina al diagnóstico de la TP fue de 12,4 g/dl, 67.300 plaquetas y 62,8 % de actividad de protrombina (AP). El 86 % (12/14) de las TP recibieron anticoagulación, el 75 % (9/12) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el resto anti-vitamina K (AVK), obteniéndose tasas de recanalización cercanas al 80 %. Un 14 % (2/14) no fue anticoagulada por trombopenia severa. Encontramos solo 2 episodios de TVP antes del TOH, uno de ellos también diagnosticado de TP. En el momento del TOH, el valor de hemoglobina media fue de 10,7 g/dl, 83.400 plaquetas y 58 % de actividad de protrombina (AP). El valor de creatinina medio fue de 1,1 mg/dl. En el postrasplante, encontramos un 5,1 % (4/78) de TP detectada con una mediana de 3 días tras el TOH. La media de hemoglobina al diagnóstico de la TP fue de 9,9 g/dl, 79.000 plaquetas y 64,1 % de AP. El 50 % fueron tratadas (2/4) con HBPM. Por otro lado hubo un 7,7 % (6/78) de TVP, diagnosticadas con una mediana de 7 meses tras el TOH, siendo anticoaguladas el 66,7 % (4/6) de las mismas con HBPM. El porcentaje restante en ambos tipos de eventos que no recibió anticoagulación fue por trombopenia severa. Encontramos una incidencia de TAH del 12,8 % (10/78) en el postrasplante inmediato, precisando el 70 % (7/10) un segundo trasplante. Al año del trasplante hubo un 22 % (17/78) de éxitos, el 53 % (9/17) había sido diagnosticado de algún ETE el peritrasplante (Tabla I).

Momento	Evento trombótico	Anticoagulación		
Pre-trasplante	18 % de TP (14/78)	No	14 % (2/14): alto riesgo hemorrágico	
		Sí	86 % (12/14) 75 % (9/12): HBPM 25 % (3/12): AVK	
	2,6 % de TVP (2/78)	No	-	
		Sí	100 % (2/2): HBPM hasta TOH	
	Postrasplante	5,1 % de TP (6/78)	No	50 % (2/4): trombopenia severa
			Sí	50 % (2/4): HBPM
7,7 % de TVP (6/78)		No	33,3 % (2/6): trombopenia severa	
		Sí	66,7 % (4/6): HBPM	
12,8 % de TAH (10/78)	ReTOH	53 % (9/17)		

Conclusiones:

1. La incidencia de TP y TAH en nuestro centro son similares a las publicadas en la literatura revisada.
2. Sin embargo, hemos encontrado una alta incidencia de ETEV en el postrasplante tardío. Estos hallazgos tras el TOH nos obligan a implementar acciones de mejora en el manejo del postrasplante tardío identificando los posibles factores favorecedores del evento trombótico.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

Bibliografía:

1. Martín-Llahí M, et al. Enfermedades vasculares del hígado. Guías Clínicas de la Sociedad Catalana de Digestología y de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Gastroenterol Hepatol 2017;40(8):538-80. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.011
2. Pareja E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la arteria hepática. Med Clin Monogr (Barc) 2010;11(4):29-32.
3. Rodríguez-Castro KI, et al. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation. Transplant J 2012;94:1145-53.
4. Ohdan H, et al. Microsurgical hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation by using head-mounted surgical binocular system. Transpl Int 2007;20:970-3.

PO-351 Comparación de seguridad y efectividad entre el uso de plasma fresco congelado y concentrado de complejo protrombínico en pacientes cirróticos

Aspa Cilleruelo JM, Castilla García L, Gutiérrez Jomarrón I, Flores Ballester E, García Ramírez P, Martínez Vázquez C, Argüello Marina M, López de Hontanar Torres G, Rodríguez Barquero PA

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: La cirrosis hepática condiciona un importante desequilibrio del sistema hemostático que aumenta el riesgo de complicaciones trombohemorrágicas. A lo largo de la evolución de la enfermedad muchos pacientes acaban desarrollando hipertensión portal, varices esofágicas y trombocitopenia secundaria a esplenomegalia congestiva. Con el deterioro progresivo de los hepatocitos los factores de coagulación van descendiendo hasta producir un alargamiento de los tiempos de coagulación, con el inconveniente que ello supone a la hora de plantear procesos invasivos. Para corregir la coagulación, la opción estándar es administrar plasma fresco congelado (PFC), sin embargo, esta opción terapéutica está condicionada por el tiempo de procesamiento del hemoderivado y por tolerancia al volumen del paciente. Por este motivo algunos centros o profesionales, basándose en la experiencia en otro tipo de pacientes, utilizan como alternativa el concentrado de complejo protrombínico (CCP).

Objetivos: Analizar el perfil de seguridad y efectividad del CCP en pacientes cirróticos, comparándolo con el uso estándar de PFC.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes cirróticos ingresados en el HU. Príncipe de Asturias entre el 2016 y el 2021 que recibieron PFC o CCP con el fin de optimizar la coagulación para realizar un procedimiento (endoscópico, biopsia o punción de cavidad). Se recogen los datos analíticos a través de la historia clínica, con un máximo de 24 horas pre y posprocedimiento. Los parámetros de evaluación de la efectividad del tratamiento fueron la mejoría de los tiempos de coagulación y la estabilidad de la cifra de hemoglobina.

Resultados: Se estudiaron 36 pacientes, con un total de 51 eventos, 70,6 % de ellos con uso de PFC (dosis media: 2 unidades), 29,4 % con CCP (dosis media: 1 vial). Las dosis empleadas tanto en el caso del PFC como del CCP fueron inferiores a las recomendadas en ficha técnica en todos los casos. Las variables demográficas y clínicas, según el tratamiento administrado, se recogen en la **tabla I**, destacando que los pacientes que recibieron PFC presentaban una mayor comorbilidad, así como grado de coagulopatía. Ningún paciente presentó eventos

Tabla II. Variables analíticas de acuerdo al tratamiento administrado				
		Preprocedimiento	Posprocedimiento	Diferencial
TP (segundos) VR: 11-17 s	PFC	18,9 (16,4-21,9)	17,4 (15,9-22,4)	$p = 0,016$
	CCP	19,7 (18,2-40,45)	18 (16-21,7)	$p = 0,5$
INR VR: 0,9-1,22	PFC	1,5 (1,34-1,66)	1,5 (1,34-1,66)	$p < 0,001$
	CCP	1,68 (1,44-3)	1,5 (1,3-1,6)	$p < 0,01$
APTT (segundos) VR: 23,6-34,8 s	PFC	39,9 (37,7-47,3)	39,3 (35,7-45,5)	$p = 0,032$
	CCP	37,7 (34,7-52)	36,7 (32,9-42)	$p = 0,08$
Hb (g/dl) VR: 13-18 g/dl	PFC	9,6 (8,5-11,7)	10,4 (9,15-11,9)	
	CCP	11,9 (9,8-14,7)	10,9 (9,6-13,5)	
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$) VR: 150-400 $10^3/\mu\text{l}$	PFC	74.000 (55.000-132.000)	73.000 (60.000-164.000)	
	CCP	172.000 (99.000-251.000)	168.000 (96.000-213.000)	

Se muestra la mediana de cada una de las variables con el rango intercuartílico entre paréntesis. El valor de p hace referencia a la relación estadística entre cada variable con la diferencia de Hb pre y posprocedimiento. VR: valores de referencia; TP: tiempo de protrombina; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; INR: international normalized ratio; PFC: plasma fresco congelado; CCP: concentrado de complejo protrombínico; HB: hemoglobina.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de la población de acuerdo al tratamiento administrado		
	PFC (n = 36)	CCP (n = 15)
Edad	42 (56-72)	68 (61-78)
Sexo masculino	89 %	50 %
Peso (kg)	73 (70-89)	76 (65,5-80,5)
MELD	16 (11-16)	13 (10-17)
CHADS2-Vasc	3 (1-3)	2 (1-4)
Varices esofágicas	88 %	25 %
AP de sangrado por varices esofágicas	39 %	12,5 %
HTP	83 %	50 %
AP de trombosis	22 %	32 %

El valor n hace referencia al número de eventos por grupo. Se muestra la mediana de cada una de las variables con el rango intercuartílico entre paréntesis. PFC: plasma fresco congelado; CCP: concentrado de complejo protrombínico; AP: antecedente personal; HTP: hipertensión portal.

trombóticos ni hemorrágicos periprocedimiento, ni en la semana posterior. En el grupo de PFC no se registró ninguna reacción adversa. En el grupo de CCP uno de los pacientes (6,6 %) presentó reacción cutánea en relación con la administración. No se registró ningún fallecimiento durante el periodo de seguimiento. Las variables analíticas se recogen en la tabla II, las que han demostrado una relación estadísticamente significativa son, en el grupo del PFC, la diferencia del APTT ($p = 0,032$) y el INR ($p < 0,01$), y en el grupo del CCP la diferencia de INR ($p < 0,01$).

Conclusiones:

1. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el uso tanto de PFC como de CCP muestra un perfil de seguridad y efectividad similar en la corrección aguda periprocedimiento de la coagulopatía de los pacientes cirróticos.
2. No obstante, la experiencia en vida real muestra que en los pacientes de mayor riesgo hay una mayor tendencia a utilizar PFC que CCP.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

PO-352 Hemofilia: calidad de vida en pacientes de Asturias

Escalada González L¹, Tamayo Arroyo PC², López de Ugarriza P², Iglesias López JC², Caro Gómez A², Zambrano Márquez J¹, Hernández de Castro I², Porro Camarero A², Soto Ortega I², Bernardo Gutiérrez Á²

¹Hospital Universitario San Agustín. Avilés, Asturias. ²Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: La medición de la calidad de vida global relacionada con aspectos sociosanitarios es cada vez más relevante como una manera de estudiar la salud de la población. Esto es especialmente relevante en pacientes hemofílicos con formas o fenotipos hemorrágicos graves. Por todo lo anterior, se decide aplicar el cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D) para evaluar la calidad de vida en nuestra población hemofílica.

Métodos: Estudio observacional en el que se incluyeron 45 pacientes hemofílicos a los que se les administró el cuestionario de calidad de vida EQ-5D en condiciones basales, fuera de cualquier evento médico agudo. El análisis se efectuó comparando las diferentes dimensiones entre los distintos subgrupos de pacientes hemofílicos. Se compararon estos datos con la tasa anual de sangrado, la presencia de comorbilidades, el seguimiento periódico por el servicio de rehabilitación y la administración de factores de vida media extendida en profilaxis, con respecto a otros factores de vida media estándar.

Resultados: La hemofilia A moderada (HAM) es el subgrupo que presenta mayores problemas de moderada intensidad (80 %) comparado con el 40 % de los pacientes con Hemofilia A Grave (HAG). En la dimensión de cuidado personal, el 10 % de los pacientes con HAG refieren algunos problemas mientras que en el subgrupo de HAL el porcentaje disminuye al 6 %, siendo del 0 % en el resto de subgrupos. Con respecto a las actividades cotidianas, el 60 % de los pacientes con HAM refieren algunos problemas. En la categoría del dolor, el 100 % de los pacientes con HAM refieren que es moderado, a diferencia del 40 % en los HAG. El 20 % de los HAM tienen síntomas moderados de la ansiedad o depresión, el 15 % de los HAG y el 6 % de los hemofilia A leve (HAL). La tasa anual de sangrado es mayor en los HAM (2,2) que en el resto de subgrupos. Asimismo, los pacientes con HAM son los que mayores comorbilidades presentan. De igual manera, el 40 % de los HAM son seguidos de forma periódica por rehabilitación frente al 65 % de los HAG. El 75 % de los pacientes con HAG reciben factores de vida media extendida en profilaxis, descendiendo este porcentaje al 60 % en los pacientes hemofílicos A moderados. Además 3 pacientes con HAG reciben tratamiento profiláctico con Emicizumab representando el 15 % de los HAG y el 7 % de todos los hemofílicos A de nuestro estudio.

Conclusiones:

1. En nuestro medio, los HAM son los que más problemas de calidad de vida reportan en movilidad, realización de actividades cotidianas, dolor y síntomas de ansiedad/depresión en comparación con los hemofílicos A graves, que según esta descrito en la literatura son los que presentan mayores limitaciones con respecto a su calidad de vida.
2. Sin embargo, en nuestro caso esto se explica porque los HAM en nuestro ámbito son los que presentan una mayor tasa anual de sangrado, mayor incidencia comorbilidades asociadas y una menor monitorización por el servicio de rehabilitación. Además, la mayoría de los pacientes con HAM de nuestro estudio recibe factores de vida estándar, en comparación con nuestra población de HAG que reciben en mayor proporción factores de vida media extendida y terapias no sustitutivas de la Hemofilia.

PO-353 Hemofilia: evaluación del dolor y capacidad funcional en pacientes de Asturias

Escalada González L¹, Caro Gómez A², Tamayo Arroyo PC², Zambrano Márquez WJ¹, López de Ugarriza P², Iglesias López JC²,

Porro Camarero A², Hernández de Castro I², Soto Ortega I², Bernardo Gutiérrez Á²

¹Hospital Universitario San Agustín. Avilés, Asturias. ²Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: La hemofilia se expresa clínicamente y de forma característica en forma de episodios de sangrado que afectan principalmente a las articulaciones y músculos. Dichos sangrados pueden ser desde asintomáticos a causar dolor crónico con deterioro del aparato osteomuscular con la consiguiente limitación para los pacientes para realizar las actividades básicas de su vida diaria.

Métodos: Estudio observacional en el que se incluyeron 45 pacientes hemofílicos a los que se les administraron el cuestionario de capacidad funcional Health Assessment Questionnaire (HAQ), y la escala visual analógica (EVA) para evaluación del dolor en su situación basal. El análisis se efectuó comparando subgrupos de pacientes mediante porcentajes, evaluando las respuestas a dichos cuestionarios, y buscando relacionarlo con la media de edad, la tasa anual de sangrado, las comorbilidades asociadas y el seguimiento por el servicio de rehabilitación.

Resultados: El 44 % de los pacientes presentaban Hemofilia A Grave (HAG), el 11 % Hemofilia A Moderada (HAM), el 38 % Hemofilia A Leve (HAL), el 5 % hemofilia B grave (HBG) y el 2 % hemofilia B leve (HBL), que se corresponde a un solo paciente de 85 años. En los HAG, la media de la EVA fue de 2,1 puntos y la media HAQ 0,331. En los HAM, la media de la EVA fue de 6,8 y la HAQ 0,3. En los HAL la media EVA fue de 0,94 y la HAQ 0,147. Los HBG puntuaron de media EVA un 1 y 0 en HAQ. El HBL puntuó un 2 en la escala EVA y 0,25 en el cuestionario HAQ. La tasa anual de sangrado es mayor en los HAM (2,2) que en el resto de subgrupos: HAG (0,7), HAL (0,11), HBG (1,5) y HBL (0). Estos sangrados se concentran de manera principal en el aparato locomotor (58 % del total de pacientes con sangrado). Asimismo, los HAM son los que mayores comorbilidades asociadas tienen y quienes con mayor frecuencia son revisados de manera periódica por rehabilitación. El 75 % de los pacientes con HAG reciben rF-VIII Fc (Elocta) en profilaxis, descendiendo este porcentaje al 60 % en los pacientes HBM. 15 % de los HAG reciben Emicizumab, con una media EVA de 0,33 y HAQ de 0,042 y ABR de 0,33.

Conclusiones:

1. En nuestro centro, los HAM son los que más dolor padecen, superando a los HAG. Esto podría explicarse por la mayor tasa anual de sangrados y comorbilidades asociadas y menor seguimiento periódico por el servicio de rehabilitación.
2. Asimismo, los pacientes con HAM son tratados en mayor proporción con factores de vida media estándar respecto a los hemofílicos A graves que en mayor proporción son tratados con factores de vida media extendida y terapias no sustitutivas.
3. La capacidad funcional en la HAL es mejor que en la hemofilia moderada y grave, respectivamente, en consonancia con lo reportado en la bibliografía.
4. Este estudio pone de relevancia que el tratamiento con los factores de vida media extendida y las terapias no sustitutivas de la hemofilia son claves para mejorar la capacidad funcional y el estado de dolor crónico que presentan estos sujetos.

PO-354 Utilidad de la prueba de generación de trombina en pacientes con hemofilia A grave tratados con emicizumab, con o sin inhibidor

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

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo bi-específico que simula la actividad del factor VIII, uniéndose al factor IXa y al factor X, restableciendo una hemostasia clínica eficaz, demostrada en los estudios pivotaes en pacientes con hemofilia A grave con o sin inhibidores. Sin embargo las pruebas habituales de coagulación básica, o niveles de factor VIII medidos por las técnicas habituales (coagulantes o cromogénicas), no proporcionan una información adecuada de la efectividad del Emicizumab, especialmente en situaciones críticas, como sangrados, cirugías, o ante el riesgo de pasar a un estado de hipercoagulabilidad inducido por el uso simultáneo de agentes *bypass* o en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Las pruebas globales de hemostasia, son una alternativa adecuada para medir la capacidad coagulante de Emicizumab y pueden ser útiles para el seguimiento clínico y terapéutico de los pacientes con este tratamiento.

Objetivo: Analizar los resultados de la prueba de generación de trombina en pacientes con Hemofilia A grave tratados con Emicizumab y relacionarlos con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Incluimos pacientes de hemofilia A grave, con o sin inhibidor en diferentes fases del tratamiento con Emicizumab. Se ha realizado la prueba de generación de trombina mediante un sistema automatizado (Genesis, Diagnostica Stago), en la que medimos el tiempo de inicio de la generación de trombina (lag time), pico de trombina (TP) y Potencial endógeno de trombina (ETP). Asimismo, hemos medido la actividad del FVIII por técnica cromogénica (bovina), y cuantificación de inhibidores. Hemos recogido secuencialmente los eventos clínicos.

Resultados: Hemos incluido 5 pacientes (2 con inhibidor), con un seguimiento superior a 4 meses. La tasa anual de sangrado media de los pacientes fue 0-1, sin ningún sangrado grave, lo que supuso una reducción del sangrado del 95,3 %. Una vez que los pacientes estaban en fase estable del tratamiento con emicizumab, la mediana del ETP fue del 98 %, respecto al control normal, y el pico de trombina del 44 %. Los resultados de los dos pacientes con inhibidor fueron similares a los sin inhibidor asociado a una respuesta clínica adecuada. En las figuras 1 y 2 se observan los cambios en la generación de trombina en las distintas fases del tratamiento.

Conclusiones:

1. Nuestros resultados muestran que la prueba de generación de trombina es útil para conocer la capacidad hemostática de los pacientes con Hemofilia A con o sin inhibidor, y su correlación clínica.
2. Su uso más amplio nos permitirá determinar qué nivel mínimo de ETP y de TP permitirán asegurar la hemostasia clínica, e individualizar el tratamiento de cada uno de los pacientes.

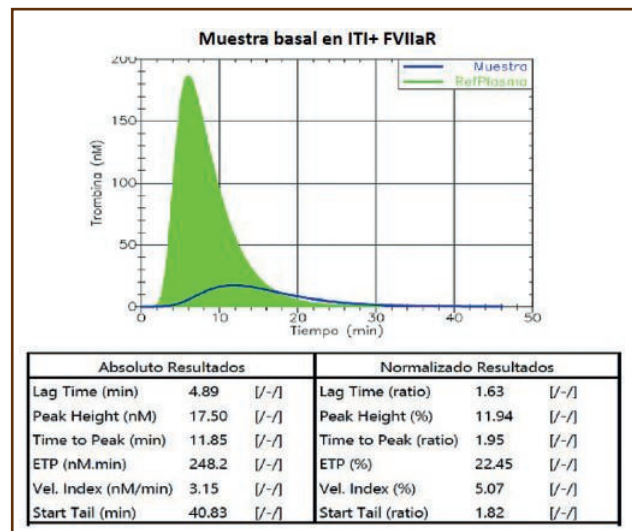


Figura 1.

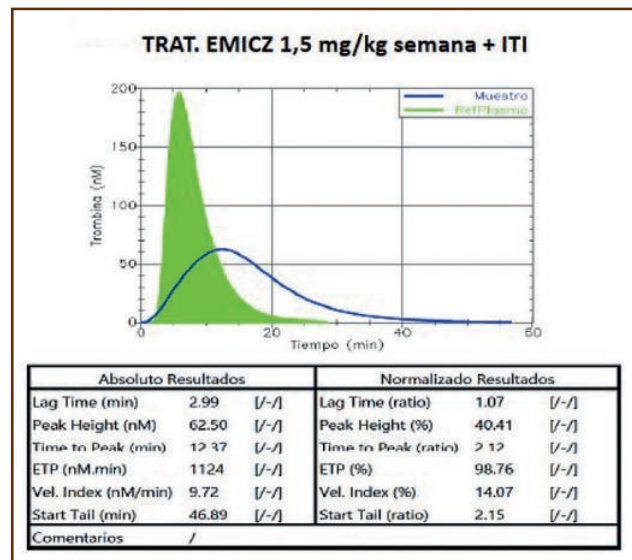


Figura 2.

PO-355 Emicizumab: una alternativa a la profilaxis clásica en hemofilia A

Zagrean D, Jiménez Yuste V, Rivas Pollmar MI, Álvarez Román MT

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al FIXa y el FX, para generar trombina. Su empleo en la práctica clínica ha revolucionado el manejo

de los pacientes con Hemofilia A con o sin inhibidor. Actualmente, la recomendación del empleo de emicizumab en pacientes menores de 1 año no tratados previamente, se basa en la opinión de expertos. La estrategia seguida en estos casos está por definir, ya que estos pacientes que no han recibido FVIII los días suficientes para alcanzar la tolerancia inmune e inician profilaxis con emicizumab, tendrían que recibir tratamiento con FVIII de forma intensiva en el contexto de un sangrado o de una cirugía, y esto podría aumentar el riesgo de desarrollo de inhibidor. Presentamos el caso de un niño de 7 meses en profilaxis con emicizumab y administración de FVIII cada 15 días con el objetivo de alcanzar la tolerancia inmune en ausencia de señales de peligro.

Caso clínico: Se trata de un varón sin antecedentes familiares de hemofilia, que a los 7 meses de vida acude a urgencias por irritabilidad. Tras venopunción traumática para realización de una analítica presenta un aumento del perímetro del miembro superior derecho. Se realiza una ecografía que describe extenso hematoma subcutáneo y en músculo bíceps braquial con datos de síndrome compartimental. En la analítica presenta hemoglobina de 4.7g/L, por lo que ingresa en UCI pediátrica, recibiendo transfusión de concentrados de hematíes y PFC. Se le diagnostica de hemofilia A con una dosificación de FVIII de un 7.6 % tras transfusión de plasma fresco congelado. Recibe una dosis de rFVIII de segunda generación, siendo trasladado a las 24h a nuestro centro. A su llegada se inicia tratamiento con FcFVIII a dosis de 45 UI/ kg/12h durante 7 días. En el estudio genético presentaba una inversión del intrón 22, y la dosificación de FVIII por método cromogénico y tras 48 horas de lavado fue de un 0 %, siendo diagnosticado de hemofilia A grave. En ese momento, se inicia profilaxis con emicizumab, a 3 mg/ kg por semana, cuatro semanas, durante el período de carga, continuando con esa misma dosis cada dos semanas y administrando concomitantemente FcFVIII también cada dos semanas. En último control tras 21 EDS, no presentaba mayor dato de sangrado salvo algún hematoma en miembros superiores, y dosificación previa a la administración de FVIII: 0 %, con posterior de 43.3 %, sin desarrollo de inhibidor.

Discusión y conclusiones:

1. En este caso, el paciente presentaba alto riesgo de desarrollar inhibidor, por tener mutación del F8 de alto riesgo, tratamiento intensivo en primera exposición con concentrado de factor y estar en una situación de sangrado agudo y daño tisular que incrementa aún más el riesgo de inhibidor.
2. Por otro lado, teniendo en cuenta la intención de continuar profilaxis con FVIII y los malos accesos venosos, se decide que el mejor tratamiento es el empleo de emicizumab.
3. Dado que el paciente tenía 7 EDS se inicia administración de FVIII cada 15 días para alcanzar la tolerancia inmunológica.
4. Emicizumab supone una alternativa eficaz y bien tolerada como profilaxis hemorrágica en pacientes con hemofilia A, con independencia de la presencia de inhibidor.

PO-356 Análisis de la correlación entre fenotipo hemorrágico y los niveles de FVII en una cohorte de 100 pacientes

Mendoza Martínez A, Rivas Pollmar MI, Gómez Serrano L, Martín de Bustamante González Iglesias JM, Martín Salces M, Butta Coll N, Jiménez Yuste V, Álvarez Román MT

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción: El déficit de factor (F) VII forma parte de los déficits congénitos raros de la coagulación (RBD), catalogado como el más frecuente de los mismos con una prevalencia de 1/500.000 habitantes. Se caracteriza por una presentación clínica heterogénea, con predominio de clínica hemorrágica leve y aumento de la incidencia de fenómenos trombóticos (3-4 %). Se ha descrito en la literatura una asociación débil entre el fenotipo hemorrágico y los niveles de FVII (*EN-RBD, Peyvandi F, 2012*), estableciéndose el valor hemostático en 20 %, así como el punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo de presentar clínica hemorrágica grave en 10 %.

Métodos: Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo con recogida de pacientes del Hospital Universitario La Paz con déficit congénito de FVII (< 50 %), entre enero de 2000 y diciembre 2018, con objetivo de analizar la asociación entre los niveles de FVII y el fenotipo hemorrágico. Se describe el fenotipo hemorrágico dividido en 4 grupos (asintomáticos, grado I si hemorragia leve con desencadenante, grado II si sangrado menor espontáneo y Grado III si sangrado mayor espontáneo) y los niveles de actividad del FVII en 3 grupos (< 10 %, 10-20 %, > 20 %). Para el análisis de los datos se han utilizado pruebas de contraste univariante con nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron un total de 102 pacientes, la mayoría asintomáticos (65,7 %). Las características basales de los pacientes se recogen en la [tabla I](#), analizadas en función del fenotipo hemorrágico. En los 35 que presentaron clínica hemorrágica, predominaron los sangrados leves en un 62,9 % de los casos. Siendo la mayor parte de los mismos mucocutáneos (40 %), incluyendo menorragias, con un 37,1 % de los pacientes con sangrados en más de una localización. Les siguen en frecuencia los sangrados articulares y musculares (5,7 %), siendo los sangrados graves en sistema nervioso central, gastrointestinales y genitourinarios menos frecuentes (2,9 %). Del total, un 75,5 % de los pacientes presentaron niveles de FVII > 20 %, seguido de déficits graves con < 10 % (15,7 %). La media de niveles de FVII en esta muestra es 35,1 %. En la [figura 1](#) se resumen aquellos pacientes que precisaron tratamiento hemostático. Se demostró mediante una prueba chi-cuadrado una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de FVII ($p < 0,05$). Se cuantificó el grado de asociación mediante el coeficiente de contingencia (0,553) y de V de Cramer (0,469), donde solo un 50 % de los cambios observados en el fenotipo hemorrágico se deben al nivel de FVII. Para corroborar la asociación débil se analizaron los riesgos relativos (RR) de cada grupo de déficit de factor ([Fig. 2](#)), con una mayor correlación con la gravedad del sangrado cuando los niveles de FVII son menores del 10 % (RR 8,22).

Características basales	Clínica hemorrágica				p
	Asintomáticos (n = 67)	Grado I (n = 22)	Grado II (n = 7)	Grado III (n = 6)	
Edad ≤ 14 años, n (%)					
Sí	22 (64,7 %)	6 (17,6 %)	2 (5,9 %)	4 (11,8 %)	0,33
No	45 (66,2 %)	16 (23,5 %)	5 (7,4 %)	2 (2,9 %)	
Sexo, n (%)					
Masculino	28 (65,1 %)	8 (18,6 %)	3 (7 %)	4 (9,3 %)	0,62
Femenino	39 (66,1 %)	14 (23,7 %)	4 (8,9 %)	2 (3,4 %)	
Comorbilidad, n (%)					
Sí	36 (63,2 %)	14 (24,6 %)	3 (8,7 %)	4 (7 %)	0,67
No	31 (68,9 %)	8 (17,8 %)	4 (8,9 %)	2 (4,4 %)	
Cirugías previas, n (%)					
Sí	48 (69,6 %)	11 (15,9 %)	6 (8,7 %)	4 (5,8 %)	0,19
No	19 (57,6 %)	11 (33,3 %)	1 (3 %)	2 (6,1 %)	
Tratamiento, n (%)					
No	35 (76,1 %)	11 (23,9 %)	0	0	< 0,05
Demanda	32 (65,3 %)	11 (22,4 %)	3 (6,1 %)	3 (6,1 %)	
Profilaxis	0	0	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)	

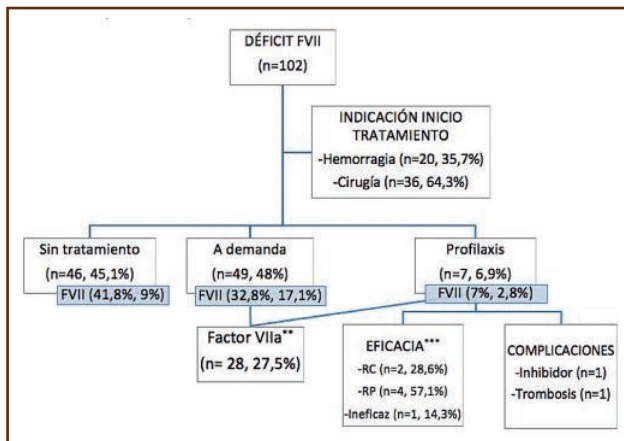


Figura 1. Evolución de los pacientes con tratamiento hemostático (n, %), relación con niveles FVII (media, DT). DT: Desviación típica; Factor VIIa: factor VII activado recombinante (Novoseven); RC (respuesta excelente): desaparición del sangrado, RP (respuesta parcial): disminución de más del 50 % de los sangrados y desaparición del sangrado en localización diana; Respuesta ineficaz: persistencia de sangrado en localización diana.

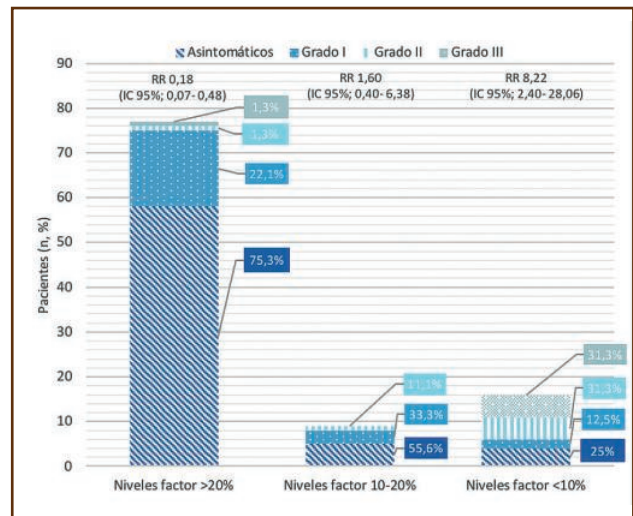


Figura 2. Correlación entre fenotipo hemorrágico y niveles de factor.

Conclusiones:

1. Se confirma en esta cohorte que existe correlación entre el fenotipo hemorrágico y el grado de déficit de FVII, con un mayor riesgo de hemorragias graves en aquellos pacientes con niveles de FVII < 10 %, presentando el resto de subgrupos un grado de asociación menor con la clínica hemorrágica.
2. Todos los resultados presentados son congruentes con la literatura y justifican la aproximación terapéutica profi-

láctica en aquellos pacientes con déficits graves de FVII (< 10 %).

3. No obstante, es necesario realizar más estudios para profundizar en otros factores concomitantes que puedan condicionar un mayor riesgo hemorrágico.

Ninguno de los autores ha recibido financiación o tiene conflicto de intereses respecto a este trabajo.

PO-357 Déficit severo de factor VII durante la gestación: a propósito de un caso

Amandi Facorro S¹, Hernández Vázquez L¹, Atucha Fernández JA¹, Alonso Caballero C¹, Sierra Aísa C², Vidal Lartitegui L¹, Caballero Álvarez D¹, Basauri Aguirre M¹, Barrenetxea Lekue C¹, Mendizábal Abad A¹

¹Hospital Universitario Basurto, Bizkaia. ²Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Introducción: La deficiencia de factor VII es la más frecuente entre las alteraciones congénitas hemorrágicas poco comunes. La herencia es autosómica recesiva con penetrancia variable y pobre correlación clínica con los niveles de factor VII en plasma. Aunque el sangrado generalmente ocurre con niveles inferiores a 10 UI/dl, se han documentado pacientes sintomáticos con niveles superiores. La historia clínica parece un buen predictor del riesgo hemorrágico de cara a valorar la administración de profilaxis en cirugías, siendo el factor VII recombinante (rFVIIa) el tratamiento de elección en estos casos. El tratamiento en complicaciones hemorrágicas y en cirugías de alto riesgo se basa en opiniones de expertos y series de casos que recomiendan dosis de entre 15 y 30 ug/ kg cada 4-6h para obtener niveles de factor VII superiores al 20 %. La evidencia durante el embarazo y parto es aún más escasa con gran variabilidad de dosis y manejo en las series de casos publicadas. En déficits leves-moderados es habitual el aumento progresivo de los niveles a lo largo de la gestación, no ocurriendo lo mismo en déficits severos.

Caso clínico: Mujer de 22 años natural de Marruecos. Adoptada. Diagnosticada de forma casual de déficit severo de factor VII a los 20 años. En la analítica presentaba IP 10 %, INR 6,7, TTPa, TT y fibrinógeno funcional normales y un nivel de factor VII del 2 %. No refería antecedentes hemorrágicos significativos, salvo epistaxis leves ocasionales. Se había realizado extracciones dentales sin complicaciones y nunca había sido sometida a cirugía. En octubre de 2020 se confirma embarazo que se desarrolla sin complicaciones salvo gingivorragia leve. En dosificaciones seriadas de factor VII persisten niveles de 1-2 % realizadas con diferentes tromboplastinas (Thromborel[®] S y STA[®]-NeoPTimal). En el comité perinatal se consensua la actitud de cara al parto con los servicios de Anestesiología, Ginecología y Pediatría. En la semana 39 tiene lugar el parto vaginal eutócico sin complicaciones hemorrágicas. Se administra 1 gr de ácido tranexámico y una 1.^a dosis de 20 ug/ kg de Novoseven[®] al inicio del expulsivo y una 2.^a dosis de 20 ug/ kg de Novoseven[®] 4 horas después de la primera. Posteriormente se mantiene tratamiento con ácido tranexámico cada 8 horas durante 3 días y es dada de alta sin complicaciones. Se había consensuado en el comité administrar anestesia raquídea en caso de cesárea o parto instrumental pero no fue preciso. Se administra analgesia con Remifentanilo y Entonox[®] inhalado. Analítica 1 hora tras la administración del Novoseven[®]: IP 100 %, INR 1 y factor VII del 300 %. Analítica tras 14 horas de la 2.^a dosis: IP 22 %, INR 3,4 y FVII 4 %. La dosificación de factor VII se realizó de forma diferida. La recién nacida no presentó complicaciones hemorrágicas, objetivándose un 38 % de factor VII en la muestra de sangre de cordón.

Discusión:

1. En déficits severos de factor VII es habitual administrar profilaxis de cara al parto, aunque la evidencia es escasa.

2. Los antecedentes personales hemorrágicos pueden ayudar a predecir el riesgo de sangrado.
3. En nuestra paciente, los niveles muy elevados de factor VII tras la administración de dosis bajas de Novoseven[®] sugieren que dosis menores podrían ser suficientes.
4. El manejo de embarazadas con trastornos poco habituales de la coagulación debe ser multidisciplinar.

PO-358 Déficit congénito de factor VII. Estudio descriptivo de una serie de casos en nuestro hospital

De la Torre de la Paz M, Rollón Simón N, Figaredo García-Mina G, Guerrero Díez A, Albiño Salazar KG, Rodríguez Alén JA, Cartier Gómez J, Muñoz Rodríguez A, Cuesta Tovar J

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Introducción: El déficit congénito de factor VII supone el 0.5 % de los trastornos hereditarios de la coagulación, siendo el más frecuente dentro de este grupo. Su incidencia es 1: 300.000 a 500 000 en homocigotos y 1: 350 en heterocigotos. Causado por una alteración del gen localizado en el brazo largo del cromosoma 13. Su herencia es autosómica recesiva y las manifestaciones de la enfermedad muy variables. Debido a la rareza de la enfermedad, la disparidad genotipo-fenotipo y la gran variabilidad clínica, el conocimiento actual sobre el manejo clínico de estos pacientes es limitado.

Métodos: Estudio serie de casos, retrospectivo, monocéntrico realizado en el Servicio de Hematología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Se recogieron todos los pacientes con déficit congénito de factor VII entre enero de 2018 y diciembre de 2019.

El perfil analítico solicitado fue: plaquetas, TP, TTPa, INR, fibrinógeno claus, factores vía extrínseca, bioquímica con perfil hepático y hemograma. La dosificación de los niveles de factor VII fue realizada en nuestro laboratorio por un coagulómetro ACL TOP 700 CTS.

Resultados: Todos los pacientes recogidos (59), presentaban déficit leve y moderado de factor VII, (19 mujeres y 40 hombres). Ninguno déficit grave. La edad media de diagnóstico fue 34 años. En la mayoría de los casos fue casual, a partir de estudios preoperatorios (73 %). El 20 % a raíz de estudios familiares, y solo un 4 % tras presentar clínica hemorrágica. De la población total, 9 presentaron clínica hemorrágica en la edad pediátrica, 11 en la adolescencia, 29 en la edad adulta y 10 casos permanecieron asintomáticos incluso en edad avanzada. En cuanto al espectro clínico, establecimos 4 categorías de gravedad: asintomáticos (17 %), síntomas leves (54 %), síntomas moderados (27 %) y solo 1 paciente síntomas graves. Sobre el manejo perioperatorio, un 25 % recibieron factor VII recombinante (Novoseven[®]). A todos ellos se les administró una dosis única salvo un paciente, que tenía antecedentes hemorrágicos y nivel de factor del 17 %, que recibió dos dosis. Un 45 % recibieron únicamente ácido tranexámico (Amchafibrin[®]). De ellos, 4 eran mujeres con niveles de factor entre 24-40 %, que recibieron ácido tranexámico periparto. Solo un paciente recibió plasma fresco congelado (PFC) previo a la cirugía.

Conclusiones:

1. El déficit congénito de factor VII es un trastorno raro hereditario de la coagulación, con gran heterogeneidad clínica y escasa correlación genotipo-fenotipo.
2. Su diagnóstico es sencillo, y debemos plantearlo ante un paciente con prolongación aislada del TP. Deben descartarse desde el inicio causas adquiridas.
3. Es prioritario establecer un diagnóstico precoz ya que puede evitar complicaciones hemorrágicas graves.
4. Es fundamental repetir los niveles de factor VII en más de una ocasión para descartar variaciones transitorias o técnicas.
5. En nuestra serie de casos, los niveles de factor VII no se correlacionan con la prolongación del TP ni con la gravedad de los síntomas hemorrágicos al igual que lo descrito en la literatura.
6. El tratamiento debe guiarse fundamentalmente por la historia personal y familiar, la gravedad de los síntomas y/o el tipo de intervención quirúrgica que se va a realizar, más que por el nivel de factor.
7. El tratamiento sustitutivo de elección es el FVII activado recombinante, Novoseven® a dosis de 15-30 mg/ kg.

PO-359 Opinión de los pacientes con coagulopatías y portadoras que participan en una actividad grupal dentro de un programa de bienestar

García-Barcenilla S¹, Cebanu T¹, Martín-Salces M¹, Rivas-Pollmar I¹, Butta-Coll N¹, Arias-Salgado EG¹, Monzón-Manzano E¹, Acuña-Butta P¹, de la Plaza Collazo I², Jiménez-Yuste V¹, Álvarez-Román MT¹

¹Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid. ²Asociación de Hemofilia AsheMadrid. Madrid

Introducción: La limitación de la movilidad puede haber repercutido en la salud de las personas en el ámbito físico y mental. Debido a esto, es importante continuar promoviendo hábitos de vida saludables, especialmente en las personas con hemofilia. Gran parte de la población mundial ha experimentado ansiedad, depresión y estrés. Estos síntomas derivados de la situación epidemiológica podrían llevar al consumo de alimentos poco saludables en mayores cantidades, una reducción de la actividad física (AF) y producir alteraciones del sueño. El objetivo principal es conocer el estado emocional de los participantes en su participación en un programa de bienestar.

Métodos: Un programa orientado a la promoción de un estilo de vida saludable, Virgin Pulse GO, ha sido presentado por Takeda a la Asociación de Pacientes Ashemadrid y a la Unidad de Coagulopatías del Hospital Universitario La Paz. Se formaron 3 grupos, con 6 participantes adultos/grupo durante 9 semanas. El programa incorporaba una app para el móvil y un dispositivo de medición de actividad que monitorizaba los pasos. Se distribuyó una encuesta a los participantes en el programa

de 21 preguntas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo cualitativo de los datos.

Resultados: Se obtuvieron respuestas de 16 participantes. El 100 % (16) refirió que monitorizar el número de pasos les motivó a seguir realizando AF y el mismo porcentaje consideró que usar un dispositivo de medición de actividad para este fin puede mejorar el estado de salud. Un 81,3 % (13) refirió que estar motivado en el deporte ayuda a cuidar la alimentación y a canalizar mejor la ansiedad y el estrés. El mismo porcentaje contestó que la práctica de AF ayuda a dormir mejor, siendo un 56,3 % (9) los que manifestaron despertarse varias veces por la noche. Usar un dispositivo de medición de actividad permitió adoptar destrezas y conocimientos para mejorar el estado de salud en un 87,6 % (14) y el mismo porcentaje reportó que el uso de un dispositivo de medición de actividad facilitó la programación de sus actividades diarias. El 93,8 % (15) refirió que leer consejos de salud les aportó información nueva y que monitorizar pasos les permitió darse cuenta de la cantidad de AF realizada en 24h. El 56,3 % (9) no estaba de acuerdo con que 10.000 pasos sean una cantidad muy elevada, teniendo en cuenta el riesgo de lesiones articulares. Un 68,8 % (11) refirió que lo aprendido a través de un dispositivo electrónico tiene un impacto en el desempeño de la práctica laboral y profesional (Figs. 1-3).

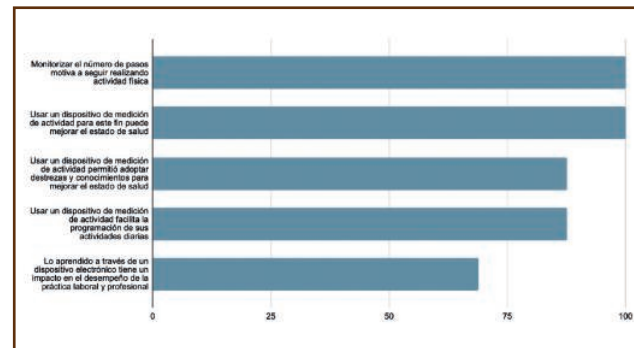


Figura 1.

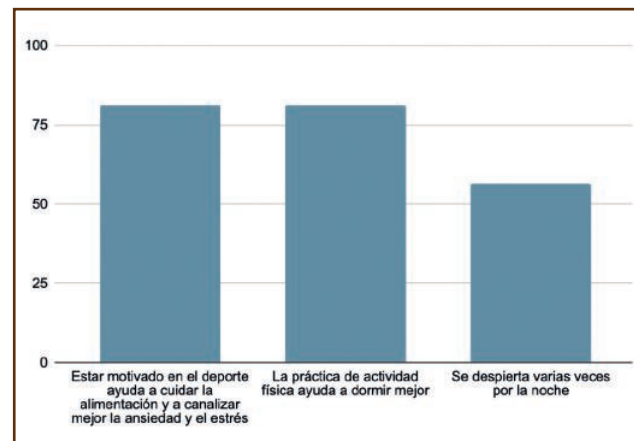


Figura 2.

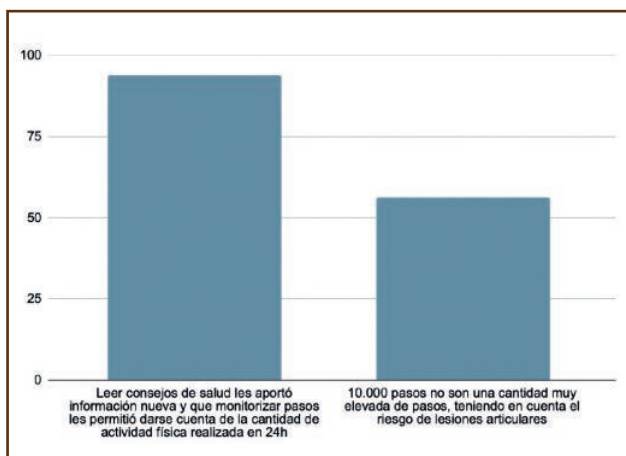


Figura 3.

Conclusiones:

1. Las actividades grupales de este tipo motivan a las personas y contribuyen a mejorar la percepción de su estado de salud.
2. Los participantes confirmaron los beneficios de realizar AF y la utilidad de la promoción de hábitos de vida saludables, siendo de utilidad para este fin el uso de dispositivos electrónicos de actividad.

PO-360 La evolución de los ensayos clínicos durante siete años en una unidad de investigación

Cebanu T, García Barcenilla S, Martín-Salces M, Rivas-Pollmar MI, Butta-Coll N, Arias-Salgado EG, Monzón-Manzano E, Acuña-Butta P, Álvarez-Román MT, Jiménez-Yuste V

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Introducción: Los ensayos clínicos (ECs) y los registros son imprescindibles para el desarrollo de productos sanitarios proporcionando nuevas vías terapéuticas y conocimiento científico. La aprobación de un producto sanitario implica un proceso largo, de varios pasos y con muchos retos. Nuestra unidad de investigación clínica es una unidad de referencia y cuenta con una larga experiencia ECs y registros en coagulopatías congénitas y adquiridas. Por ello, el objetivo de este proyecto es describir y observar la evolución de los ECs/registros en nuestra unidad en los últimos 7 años.

Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo para describir la evolución de los ECs/registros desde 2014 hasta la actualidad. Para ello, se revisa el estado de todos los ECs/registros que se clasifican como cerrados, abiertos y pendientes de iniciar. Se evalúa la distribución de los mismos según la coagulopatía (hemofilia, enfermedad de von Willebrand (EvW), trombocitopenia inmune primaria (PTI) y otras alteraciones de la hemostasia. Por último,

se revisan los diferentes tipos de productos de investigación para hemofilia, como es la terapia sustitutiva (factor de coagulación de vida media estándar y de vida media extendida), las terapias avanzadas (terapia hemostática no sustitutiva y terapia génica) y el uso de dispositivos electrónicos.

Resultados: En los últimos 7 años se identificaron un total de 148 ECs/registros de los cuales 71 estaban cerrados, 57 abiertos y 21 pendientes de iniciar. Se ha observado que 113 (76,4 %) de los ECs/registros son para hemofilia, 14 (9,5 %) a PTI, 11 (7,4 %) a EvW, 6 (4,1 %) a otras alteraciones de la coagulación y 4 (2,7 %) incluyen todas las coagulopatías (Fig. 1). En cuanto a la distribución de los productos de investigación en los ECs abiertos y cerrados en hemofilia, se observa un mayor número de ensayos de terapia sustitutiva (56,72 %) versus en terapia avanzada (43,28 %). En los últimos 5 años hubo un aumento considerable en la investigación de terapias avanzadas (40,30 %) (Fig. 2). Por último, en un 89,87 % de los ECs en hemofilia se usa dispositivos electrónicos para los pacientes.

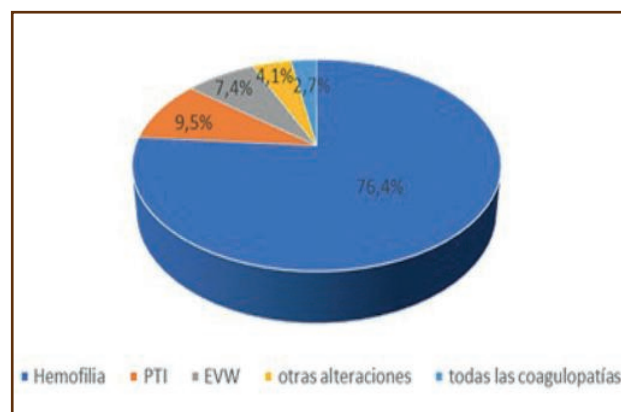


Figura 1. Distribución de los ECs/registros por coagulopatía.

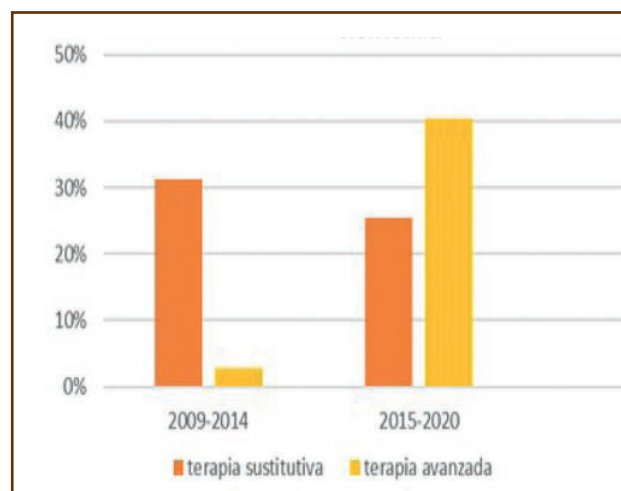


Figura 2. Distribución de las terapias de los ECs en hemofilia.

Conclusiones:

1. Desde 2014 en nuestra unidad se realizaron 148 ECs y registros de los cuales 113 estaban orientados a la hemofilia.
2. En cuanto a las opciones terapéuticas se observa mucha variedad, aunque en los últimos 5 años hay un aumento de los ECs en terapia avanzada.
3. Todas las terapias son importantes ya que permiten diferentes opciones terapéuticas con la individualización del tratamiento para pacientes con hemofilia.
4. Por otro lado, hemos observado cada vez un mayor uso de los dispositivos electrónicos por parte de los pacientes, ayudándoles a ser más adherentes y conocer cada vez más su patología.

MISCELÁNEA**PO-361 Análisis de variantes exónicas de enfermedades de depósito lisosomal, con manifestaciones hematológicas, por medio de predictores “in silico”**

Arévalo Vargas I¹, Serrano Gonzalo I², Lahoz Gil C, Mozas P¹, López de Frutos L³, Giraldo Castellano P³

¹Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ²Unidad de Investigación Traslacional. Zaragoza. ³Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). Zaragoza

Introducción: Las enfermedades de depósito lisosomal (EDLs) son un grupo de enfermedades congénitas provocadas mayoritariamente, por un déficit enzimático, provocando un bloqueo de la degradación de los sustratos correspondientes a cada enzima y la acumulación de estos. Este acúmulo es el responsable de las manifestaciones clínicas que presentan los afectos. En los últimos años se han realizado grandes avances en el estudio genético de estas enfermedades, siendo una de las principales dificultades diagnósticas la poca predicción de patogenicidad y la gran cantidad de variantes nuevas cuyo efecto se desconoce (VUS). Los predictores “in silico” sirven para orientar el efecto de estas VUS, pero es importante conocer la capacidad de acierto de estos predictores para seleccionar el mejor para cada caso. Éste es el objetivo de este proyecto, identificar el mejor predictor “in silico” para cada gen asociado a EDL, con implicación hematológica.

Metodología:

- *Selección de EDLs:* se seleccionaron aquellas con manifestaciones hematológicas y que tengan tratamiento aprobado o en ensayo clínico fase II o III.
- *Datasets:* mediante las bases de datos ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar) y Ensembl (www.ensembl.org), se seleccionaron aquellas variantes con efecto neutral o patogénico, siempre que coincidiera la información de ambas bases de datos.
- *Selección de predictores:* se seleccionaron predictores para región codificante, siempre que cumplieran con las siguientes características: servicio online, gratuitos y sencillos de utilizar.

- *Evaluación de predictores:* se utilizó el coeficiente de correlación Matthew’s (MCC), para valorar la capacidad de predicción que varía de -1 a +1 (nula o absoluta).

Resultados (Tabla I):

- *Selección de EDLs:* aspartilglicosaminuria (AGA), enfermedad de Farber (ASAHI), lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 3 (CLN3), enfermedad de Gaucher (GBA), enfermedad de Fabry (GLA), gangliosidosis GM1 (GLB1), déficit de lipasa ácida lisosomal (LIPA), mannosidosis (MAN2B1), enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPC1; NPC2), epilepsia mioclónica progresiva tipo 4 (SCARB2), déficit de esfingomielinasa ácida (SMPD1).
- *Dataset:* Se creó una base de datos con 505 variantes con efecto clínico, localizadas en región exónica.
- *Los predictores seleccionados fueron:* PredictSNP, PredictSNP2, PROVEAN, SIFT, FATHMM-MKL, PolyPhen2, SNPs&GO, SNAP2, PMut, MutPred2, PhD-SNPg, Condel, SNPs&GO3D, Meta-SNP, PON-P2, UMD.
- Se evaluó cada gen independientemente obteniendo un predictor óptimo para cada uno.

Tabla I.

Gen	Predictor	MCC
AGA	Pmut	0,87
ASAHI	PredictSNP/PhD-SNP ^g /PON-P2	1
CLN3	UMD	1
GBA	PONP2	1
GLA	PhD-SNP ^g	0,65
GLB1	PONP2	0,87
LIPA	PhD-SNP ^g / PredictSNP/ PROVEAN / Fathmm-MKL/ Pmut/ Condel	1
MAN2B1	PredictSNP2/ PhD-SNP ^g	0,76
NPC1	PhD-SNP ^g	0,77
NPC2	SNAP / MutPred2	1
SCARB2	PROVEAN	1
SMPD1	MutPred2	1

Conclusiones: La identificación del “mejor” predictor para cada gen permite una mayor seguridad a la hora de otorgar efecto a las VUS, y priorizarlas para realizar estudios funcionales sólo en aquellas sugestivas de tener un efecto patogénico.

Este trabajo se ha realizado mediante la Beca Ayudas para Iberoamericanos en estudios de Doctorado. Universidad de Zaragoza-Banco Santander.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-362 Proyecto PREDIGA: resultados preliminares del proyecto educacional y de diagnóstico de la enfermedad por déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD) y enfermedad de Gaucher (GD)

Villarrubia J¹, Calderón E², Torralba MÁ³, Isidro V⁴, Morado M⁵, Quintero V¹, Morales M⁶, Carrillo JL⁷, Muñoz G⁸

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ³Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ⁸Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

Introducción: GD y ASMD son enfermedades lisosomales provocados por deficiencia de las enzimas lisosomales beta-glucosidasa ácida y esfingomielinasa ácida. Estas deficiencias enzimáticas provocan la acumulación de glucoceramida y esfingomielina, respectivamente, principalmente en los macrófagos, induciendo el deterioro de los órganos en los que se acumulan. La prevalencia teórica de ASMD es de 0,4 por 100.000 y la GD es de 1 por 40.000 recién nacidos. La ausencia de estudios epidemiológicos en España nos lleva a pensar que la ASMD está muy infradiagnosticada y que la incidencia de datos de GD aún está por definir. Las graves consecuencias del infratratamiento y la disponibilidad de terapias eficaces, hace que cada vez resulte más necesario promover la sensibilización y el conocimiento de estas enfermedades y de sus algoritmos de diagnóstico.

Objetivo: El propósito de este estudio es poner en marcha un programa nacional de educación médica para aumentar el conocimiento de ASMD y GD, así como la difusión de algoritmos de diagnóstico para estas enfermedades, identificando esplenomegalias y pacientes esplenectomizados no-filiados.

Métodos: Es un estudio epidemiológico, clínico, observacional, no-intervencionista, multicéntrico, retrospectivo y prospectivo, transversal, de una única cohorte. La población de estudio es adultos y niños, con esplenomegalia o esplenectomía de origen desconocido. Se realiza una búsqueda retrospectiva de 3-5 años y prospectiva de 2 años para esta población. En una única visita se realizará la firma del consentimiento informado y el registro de datos clínicos del paciente que se hace coincidir con la práctica clínica habitual. Utilizamos los procedimientos clínicos diagnósticos de esplenomegalias no filiadas y pacientes esplenectomizados no filiados habituales, donde incluimos la extracción de una muestra de sangre para test de gota seca (DBS), donde se realiza el análisis enzimático y genético para GD y ASMD. Además, los centros participantes realizan sesiones clínicas dentro del programa de educación médica PREDIGA. Un total de 52 profesionales sanitarios (22 Hematólogos / 18 Medicina Interna / 12 Pediatras) de 34 hospitales de España están implementando el programa de educación médica y búsqueda epidemiológica. Está previsto impartir unas 100 sesiones clínicas dentro del programa de educación médica y llegar a 200 pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de ASMD y GD en el proceso de reclutamiento.

Resultados: En el primer año del proyecto se realizaron 35 sesiones educativas, presenciales y virtuales, impartidas por los equipos investigadores tanto en su propio hospital como

en centros de su área sanitaria de influencia, con una participación de más de 630 asistentes (que motivaron el diagnóstico de 1 paciente con GD) y se revisaron más de 130 pacientes con criterios diagnósticos con el resultado de 2 positivos para ASMD y 4 positivos para GD (Figs. 1 y 2).

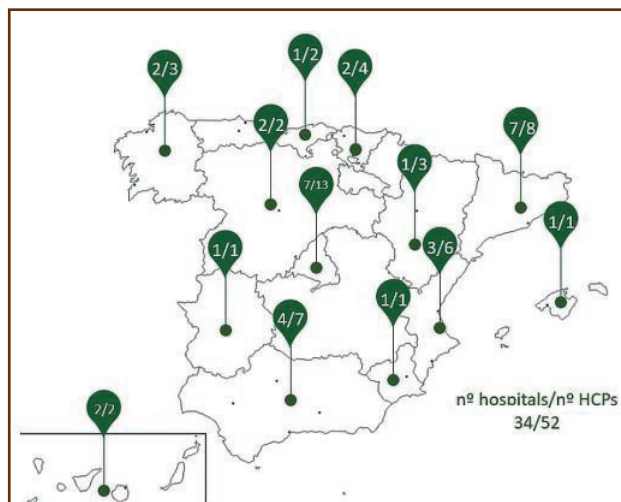


Figura 1. Distribución regional de los hospitales y profesionales sanitarios (HCPs) que participan en el proyecto.

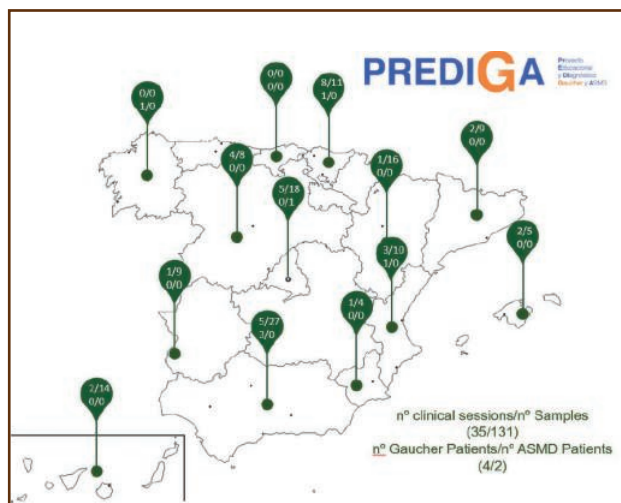


Figura 2. Distribución regional de las sesiones clínicas, número de muestras y pacientes de Gaucher y ASMD diagnosticados.

Conclusiones: El plan de formación médica y el estudio epidemiológico han incrementado el conocimiento de estas patologías permitiendo el diagnóstico de nuevos pacientes y pueden definir mejor la prevalencia de estas dos enfermedades lisosomales en España.

PO-363 Enfermedad de Gaucher: identificación de variantes en GBA en pacientes mexicanos y españoles

López de Frutos L¹, Silva García R², Ávila Arreguin E³, Rábago-Rodríguez M³, Correa González C⁴, García Ortiz J⁵, Franco Ornelas S, Blanco Favela F, Giraldo P

¹Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG). Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal de la SEHH (GEEDL). Madrid, España. ²Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Hospital de Pediatría. Ciudad de México, México.

³Servicio de Hematología. Hospital de Especialidades La Raza. Ciudad de México, México. ⁴Servicio de Excelencia Clínica. CUMAE. IMSS. Ciudad de México, México. ⁵HGZ/MF No. 1. IMSS. México.

Introducción: La enfermedad de Gaucher (EG) (OMIM#230800) es una de las enfermedades de depósito lisosomal más prevalente. Se trata de una enfermedad pan étnica, aunque su prevalencia es mayor en la población judía Ashkenazi. Según la afectación neurológica de los pacientes se clasifican en: Forma no neuronopática (Tipo 1), Forma neuronopática aguda (Tipo 2) y Forma neuronopática subaguda (Tipo 3). Se trata de una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, causada por variantes en el gen de la glucocerebrosidasa humana (*GBA*, MIM*606463), localizado en 1q21. La presencia de variantes, induce la traducción de una enzima disfuncional o la ausencia de la misma, y en consecuencia la acumulación de sustrato, principalmente en las células del sistema mononuclear-macrofágico.

Objetivos: El objetivo de este trabajo ha sido evaluar las diferencias en las variantes en *GBA* en las poblaciones con EG española y mexicana.

Métodos: El análisis molecular se ha realizado por secuenciación de tipo Sanger del gen *GBA*, en 69 pacientes mexicanos diagnosticados en los últimos 7 años y en 369 pacientes españoles diagnosticados, durante 25 años, en el laboratorio de la FEETEG. De los pacientes españoles, 327 habían sido previamente descritos y publicados y los 41 restantes diagnosticados en los últimos 8 años.

Resultados: El estudio comparativo muestra la diversidad étnica de la población mexicana, donde hay una alta proporción de ancestros procedentes de España (80 %), con una mezcla de poblaciones y otros grupos étnicos. Las variantes más frecuentes en ambas poblaciones son NM_000157:c.1448T > C (NP_000148:p.Leu483Pro) y NM_000157:c.1226A > G(NP_000148:p.Asn409Ser), siendo más prevalente la variante p.Leu483Pro en población mexicana (Fig. 1) aunque el número de pacientes tipo 3, a los que se asocia esta variante, es muy escaso (4). El genotipo heterocigoto p.Asn409Ser/Leu483Pro, el más frecuente en población EG, se encuentra en proporción similar en población mexicana (34,7 %) y española (33,6 %). Sin embargo la proporción de p.Asn409Ser homocigotos es inferior en México (4,3 % vs. 14,6 %). Se han detectado 75 variantes con efecto patogénico o probablemente patogénico y 3 nuevas variantes en población mexicana NM_000157:c.408_412del(NP_000148:p.Asn136Lysfs*15), NM_000157:c.820G > A(NP_000148:p.Glu274Lys) y NM_000157:c.1058T > G(NP_000148:p.Leu-353Arg).

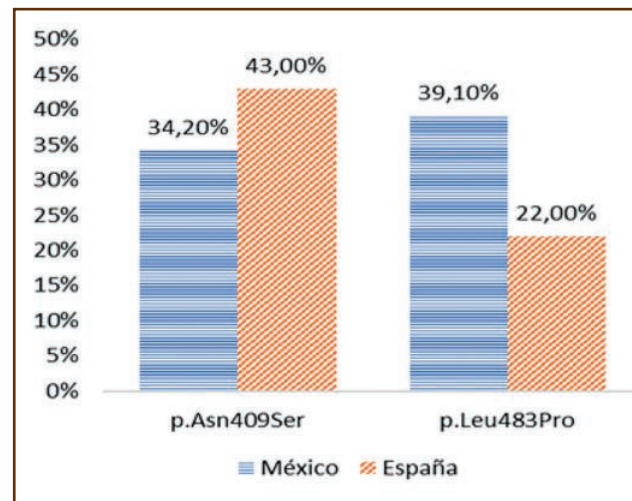


Figura 1. Distribución de NM_000148:p.Asn409Ser y NM_000148:p.Leu-483Pro en pacientes mexicanos y españoles.

Conclusiones: El estudio realizado permite visualizar las variantes comunes para EG en ambas poblaciones y contrastar la diversidad étnica en población mexicana.

Trabajo aceptado para su publicación en Arch of Med Res 2021.

PO-364 Trombosis e infecciones asociadas a PICC: experiencia de un servicio de Hematología-Oncología

García Tomás L¹, Sánchez Fuentes A¹, Martínez Montesinos L¹, Poveda Ganga C¹, Sánchez Cánovas M¹, Sánchez Saura A¹, García Torralba E¹, Puche Palao G², Blaya Boluda N¹, Bayona Jiménez J¹, Pina Morgade I¹, Cos Zapata Á¹, Muñoz Jurado CM¹, Pina Mingorance I¹, Ayala de la Peña F¹, Vicente García V¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

Introducción: Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) no están exentos de complicaciones. La literatura reporta trombosis de los mismos hasta en un 33 %. Su tasa de infección es incierta.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte recogida prospectivamente de todos los casos consecutivos de PICC insertados en pacientes de Oncología-Hematología entre 01/01/2019 y 31/12/2020. Se realizó un estudio descriptivo y se analizaron asociaciones entre variables mediante el test de la t de Student y chi-cuadrado.

Resultados: Se reclutaron 549 pacientes (58,5 % Oncología/41,5 % Hematología). En Hematología la patología más prevalente fue el linfoma (43,9 %), mientras que en Oncología fue el cáncer colorrectal (43,6 %). El motivo más común de inserción del PICC fue terapia que requiere infusión continua (58,1 %). En

Tabla I.

		No trombosis de ICC	Trombosis de PICC	Valor p	No infección PICC	Infección de PICC	Valor p
Especialidad solicitante	Oncología	307 (95,6 %)	14 (4,4 %)	0,171	314 (97,8 %)	7 (2,2 %)	0,001
	Hematología	223 (97,8 %)	5 (2,2 %)		193 (84,6 %)	35 (15,4 %)	
Lado de inserción del PICC	Derecho	403 (96,4 %)	15 (3,6 %)	0,77	387 (92,6 %)	31 (7,4 %)	0,713
	Izquierdo	127 (96,9 %)	4 (3,1 %)		120 (91,6 %)	11 (8,4 %)	
Sexo	Hombre	297 (96,7 %)	10 (3,3 %)	0,769	284 (92,5 %)	23 (7,5 %)	0,875
	Mujer	233 (96,3 %)	9 (3,7 %)		223 (92,1 %)	19 (7,9 %)	
Tipo de PICC	Alto flujo	147 (97,4 %)	4 (2,6 %)	0,522	122 (80,8 %)	29 (19,2 %)	0,001
	Bajo flujo	383 (96,2 %)	15 (3,8 %)		385 (96,7 %)	13 (3,3 %)	
Número de luces del PICC	1	382 (96,2 %)	15 (3,8 %)	0,554	384 (96,7 %)	13 (3,3 %)	0,001
	2	74 (96,1 %)	3 (3,9 %)		67 (87 %)	10 (13 %)	
	3	74 (96,7 %)	1 (1,3 %)		56 (74,7 %)	19 (25,3 %)	
Motivo de inserción del PICC	Terapia vesicante	65 (97 %)	2 (3 %)	0,905	57 (85,1 %)	10 (14,9 %)	0,006
	Mal acceso venoso periférico	105 (96,3 %)	4 (3,7 %)		107 (98,2 %)	2 (1,8 %)	
	Terapia que requiere infusión continua	307 (96,2 %)	12 (3,8 %)		296 (92,8 %)	23 (7,2 %)	
	Otros	53 (98,1 %)	1 (1,9 %)		47 (87 %)	7 (13 %)	

mayo de 2021 un 73,4 % de los PICC se había retirado, principalmente por la finalización de tratamiento (52,1 %), con una mediana de 12 semanas de inserción (rango intercuartílico: 5-24 semanas). No hubo diferencias ($p = 0,625$) en el tiempo medio de mantenimiento del PICC entre Hematología (16 semanas) y Oncología (17 semanas). Hubo un 3,5 % de trombosis asociada a PICC (mediana inserción-trombosis: 3 semanas). No hubo asociación significativa entre la trombosis y otras variables (Tabla I). La trombosis se asoció a progresión de patología maligna en un 10,5 % de los casos. Un 21,1 % de los casos tuvo trombosis concomitante en otras localizaciones (33 % yugular, 33 % subclavia, 17 % pulmón, 17 % otros). Hubo un 7,7 % de infecciones asociadas a PICC (mediana inserción-infección: 6 semanas). La infección se asoció al tipo de neoplasia (tumores hematológicos), número de luces (3 luces), motivo de inserción (terapia vesicante) y tipo de catéter (dispositivo de alto flujo). Un 59,5 % de estos pacientes presentaron un recuento de 0-500 neutrófilos en los 30 días previos, mientras que un 7 % desarrolló un shock séptico.

Conclusiones:

1. En comparación con la literatura, la tasa de trombosis asociada a PICC de esta serie es baja, siendo un evento precoz que parece no relacionarse con un peor pronóstico de la patología maligna de base.
2. La infección es más tardía pudiendo ser la neutropenia previa un factor de riesgo.

PO-365 Aumento de los niveles de expresión de la calprotectina en tejido de pacientes con aneurisma de aorta abdominal

Plana E¹, Oto J¹, Martínez R², Medina P¹, Fernández-Pardo Á¹, Herranz R¹, Cana F¹, Miralles M²

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

Introducción: El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una dilatación de la arteria aorta (> 50 % del diámetro original) en la que, frecuentemente, se observa la aparición de un trombo intraluminal. A pesar de la gravedad de la patología se desconocen los mecanismos subyacentes. Sin embargo, se sabe que la inflamación juega un papel relevante. La calprotectina es un marcador inflamatorio, liberado principalmente por neutrófilos, que se ha asociado a diferentes patologías trombóticas. En un estudio preliminar desarrollado por nuestro grupo observamos un aumento de los niveles plasmáticos de calprotectina en pacientes con AAA. Nuestro objetivo fue verificar el aumento de los niveles de calprotectina en tejido de pacientes con AAA.

Métodos: Se obtuvieron muestras de tejido de la pared aórtica abdominal procedente de pacientes con AAA sometidos a cirugía abierta ($n = 25$) y de donantes de órganos, sin evidencia de AAA, como grupo control ($n = 10$). Cuando fue quirúrgicamente

posible, se obtuvo, además, un fragmento de la arteria mesentérica inferior (AMI) de los pacientes como segundo grupo control ($n = 6$). La fracción proteica se aisló de cada fragmento con el kit miRVANA PARIS® (Ambion). La expresión de calprotectina se cuantificó por Western Blot empleando un anticuerpo específico (Invitrogen), normalizando sus valores frente a los de la proteína de referencia GAPDH (GE Healthcare). Los niveles de calprotectina en AAA de pacientes se compararon con los niveles en tejido de donantes de órganos y AMI mediante *test t* no pareado y pareado, respectivamente (GraphPad v 8.0.1).

Resultados: Se observaron niveles aumentados de calprotectina en tejido de pacientes con AAA comparado con donantes de órganos (expresión relativa: 2,30 vs. 0,45, respectivamente) ($p = 0,0068$, Intervalo de confianza (IC) 95 % [0,55, 3,15]). Al comparar las muestras pareadas (AAA y AMI) de un mismo paciente se observó que los niveles de calprotectina estaban aumentados en tejido afectado (AAA) frente a tejido sano (AMI), (1,58 vs. 0,50, respectivamente) ($p = 0,03$, [0,17, 2,00]). Además, no se observaron diferencias en los valores de calprotectina al comparar tejido de donantes de órganos y AMI de pacientes.

Conclusiones:

1. Los niveles de calprotectina se encuentran aumentados en tejido arterial afectado por AAA, no solo en comparación con donantes de órganos sino también en comparación con zonas no afectadas de un mismo paciente.
2. Nuestros resultados confirman la disregulación de la calprotectina local, además de la sistémica, en AAA lo cual sugiere la participación de los neutrófilos en el desarrollo de la enfermedad.

Financiación: ISCIII-FEDER (PI20/01171, PI20/00075), GVA (ACIF/2017/138) y SETH.

PO-366 Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas, una hiperferritinemia benigna sin sobrecarga de hierro

Pérez González JA, Cornejo Calvo ME, Sánchez Moreno G, Pérez Gutiérrez EM

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Madrid

Introducción: El aumento de ferritina es un hallazgo frecuente, ya que se comporta como un reactante de fase aguda que se eleva en el curso de enfermedades inflamatorias y neoplásicas y en diversas hepatopatías. Se han descrito varias variantes genéticas poco frecuentes que afectan a la cadena ligera de ferritina y que provocan un aumento de la ferritina sérica sin sobrecarga de hierro sistémica, lo que se denomina “hiperferritinemia benigna”. El síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas (SHHC) puede causar concentraciones séricas de ferritina excesivamente altas (a menudo > 1000 ug/L) sin sobrecarga tisular de hierro, en asociación con cataratas prematuras bilaterales. El ácido ribonucleico (ARN) mensajero de la ferritina tiene una estructura en lazo llamada “elemento de respuesta al hierro (IRE)” en su región 5’ no codificante. Este trastorno se hereda de forma autosómica

dominante (AD) y parece implicar varias mutaciones diferentes en un elemento regulador de la traducción (secuencia IRE) del gen que codifica para la subunidad L-ferritina (FTL) localizado en 19q13.33.

Caso clínico: Mujer de 35 años en seguimiento desde hace 8 años en otro centro por hiperferritinemia en torno a 1.000 ug/dL con índice de saturación de transferrina (IST) normal o bajo (< 45 %). Estudio genético molecular de hemocromatosis hereditaria compatible con heterocigosis para la mutación H63D del gen HFE. A pesar de la resonancia magnética nuclear (RMN) hepática compatible con sobrecarga férrica hepática leve o no sobrecarga, se realizan sangrías terapéuticas seriadas con anemia progresiva, por lo que son suspendidas. Paralelamente, es valorada por Oftalmología por pérdida de agudeza visual, siendo diagnosticada de cataratas congénitas bilaterales sin una causa justificada. Tras revisar antecedentes familiares, hermano y madre con similares alteraciones analíticas y clínicas. Ante estos hallazgos, se solicita estudio molecular, tras firma de consentimiento informado, para el análisis de pequeñas deleciones/ inserciones y cambios puntuales en la secuencia correspondiente a la región IRE del exón 1 del gen FTL, detectándose en heterocigosis una variante patogénica consistente en una transversión de una guanina por una timina, compatible con el diagnóstico clínico de SHHC.

Discusión: La hiperferritinemia de los pacientes con SHHC se debe a que el exceso de cadenas ligeras L se excreta al plasma formando agregados moleculares de ferritina con gran exceso de estas cadenas, que no pueden transportar hierro. Estas moléculas se depositan ubicuamente en órganos y tejidos, pero solo en el cristalino son capaces de originar cataratas ya que su concentración alcanza valores entre 10 y 15 veces superiores a los normales. La penetrancia de este síndrome es muy variable y la coexistencia con las mutaciones del gen HFE de la hemocromatosis no significa ninguna interacción ni modifica el fenotipo de la enfermedad, aunque el diagnóstico inicial de hemocromatosis puede provocar el inicio de sangrías terapéuticas iatrogénicas que provocan anemias ferropénicas graves. Por ello, el SHHC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de hiperferritinemias que no se acompañan de sobrecarga de hierro. A su vez, ante una catarata prematura se debe descartar la presencia de hiperferritinemia. El único tratamiento es el oftalmológico, y se deben evitar las flebotomías debidas a un falso diagnóstico de hemocromatosis.

Conflicto de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

PO-367 Síndrome hemolítico urémico atípico posparto. A propósito de un caso

Del Rey Luján AD¹, Pico Rico L², Gutiérrez Muñoz M¹, Rodríguez Delgado J³, San Gerardo Pardo A¹, Andújar Cabrera N¹, Marín-Blázquez Guirao MD¹

¹Hospital de Hellín. Hellín, Albacete. ²Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. ³Hospital Público General de Tomelloso. Tomelloso, Ciudad Real

Introducción: La tríada de anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda debe hacernos sospechar en el síndrome hemolítico urémico (SHU). Aproximadamente el 10 % de los casos de SHU se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del complemento, lo que se conoce como SHU atípico (SHUa). Dentro del SHUa se ha descrito el SHUa posparto, que suele desencadenarse en el puerperio. Durante la gestación, el complemento se eleva para proteger al feto del daño ocasionado por la placenta mediante la expresión trofoblástica de los reguladores del complemento, conocidos como factor acelerador de la degradación. A su vez, se produce un incremento gradual de las concentraciones de C3 y C4 junto con su secuestro y posible secreción del FHC por parte del trofoblasto. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/25.000 embarazos, que conlleva una alta morbimortalidad. El diagnóstico es por exclusión. El SHUa asociado al embarazo se ha relacionado con una elevada incidencia de mutaciones en los genes del complemento, siendo las mutaciones en el FHC las más frecuentes (48 %).

A continuación, se expone la experiencia en nuestro centro frente al SHUa.

Descripción del caso: Mujer de 40 años sin antecedentes de interés, que ingresa en la semana 39 de gestación con el diagnóstico de preeclampsia, con inducción del parto, que transcurre sin complicaciones. A las 24h, presenta dificultad de la visión por el ojo derecho por lo que se realiza un fondo de ojo en el que se detecta papiledema bilateral. A la exploración física, destaca palidez cutánea y TA de 190/110. En la analítica de control se observó una hemoglobina de 5 g/dL con $81 \times 10^9/L$ plaquetas. En la bioquímica destacaba una creatinina 1,5 mg/dL, LDH 602U/L, haptoglobina 7 mg/dL. La bilirrubina 0,5 mg/dL, prueba de antiglobulina directa negativa y la coagulación básica normal. La morfología de sangre periférica observó anisocitosis de la serie roja, con presencia de 3 esquistocitos por cada 100 hematíes. Ante datos sugestivos de microangiopatía trombótica, se realizó la determinación de ANA, ANCA, AL, Anticardiolipinas, beta-glicoproteínas y crioprecipitinas negativos. Las serologías para VHB, VHC y VIH fueron negativas así como CMV y VEB. En la ecografía abdominal útero puerperal. Se solicitó ADAMTS 13 y se realizó tratamiento sintomático, con transfusiones de hematíes y labetalol. Además, ante la sospecha de SHUa, se decidió iniciar tratamiento con eculizumab sin esperar a los resultados del ADAMTS13 dada la asociación temporal del cuadro al puerperio. Posteriormente, los niveles de ADAMTS 13 del 81,8 % descartaron una púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Tras recibir 4 dosis de eculizumab, los valores analíticos mejoraron, con excepción de la haptoglobina a 10 mg/dL. Ante la sospecha de un cuadro hemorrágico, se repitió ecografía ginecológica con la presencia de coágulos intracavitados, realizándose un legrado.

Discusión:

- Existen dos grandes entidades caracterizadas por microangiopatía trombótica (MAT) relacionada con el embarazo: preeclampsia (generalmente con síndrome de HELLP) y púrpura trombocitopénica (PTT-SHU).
- Diferenciar estas entidades es complicado debido a la superposición de varios hallazgos clínicos y de laboratorio, siendo importante un diagnóstico preciso lo antes posible.

- El pronóstico del SHUa viene determinado por una identificación y actuación sobre las posibles causas y por la instauración del tratamiento de manera precoz. El tratamiento con eculizumab ha conseguido cambiar el pronóstico de estos pacientes.

PO-368 Enfermedad de Castleman con una rara asociación

Rayo Bonor A, Ramírez Romero P, Conde Baena P

Hospital Alta Resolución de Guadix. Guadix, Granada

Introducción: La trombofilia es un trastorno de la coagulación que produce un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETEV). Puede estar producida por factores hereditarios o adquiridos. Las mutaciones del Factor V Leiden (FVL) y la del gen de la protrombina G20210A (MPT) son las dos principales causas hereditarias. La prevalencia en la población general varía geográficamente, 3-7 % para FVL y 0.7-4 % para MPT. Debido a la variabilidad en la expresión clínica el diagnóstico se basa en la presencia de antecedentes trombóticos personales y familiares, exploración física, analítica, pruebas de imagen; y se confirma mediante el estudio genético. Tanto el FVL como la MPT presentan un patrón de herencia autosómico dominante. El riesgo relativo de ETEV es variable entre individuos homocigotos (80 veces mayor en FVL, todavía desconocido para individuos con MPT) y dobles heterocigotos (6 veces mayor). Sin embargo, este riesgo se modifica por factores como la edad, género, grupo ABO, gestación, el empleo de tratamientos de riesgo trombótico como los anticonceptivos orales, tabaco, sedentarismo, obesidad e historia familiar positiva para ETEV, especialmente en edades tempranas. Las mutaciones en homocigosis para el FVL o la MPT y los dobles heterocigotos se consideran trombofilias hereditarias de alto riesgo trombótico. Dada su baja prevalencia, los estudios disponibles sobre el riesgo absoluto para ETEV en estos pacientes se limitan a estudios de cohortes y series de casos. A continuación describimos la prevalencia y características de los pacientes homocigotos para FVL y MPT, así como dobles heterocigotos de nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron a los pacientes diagnosticados de mutaciones homocigotas para FVL (FV G1691A) y MPT o bien dobles heterocigotos desde mayo de 2016 hasta mayo de 2021. Las mutaciones se determinaron mediante PCR a tiempo real en el equipo Gene Xpert Cepheid®. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, motivo del estudio, tipo de trombosis si la hubiese, factores de riesgo trombótico (FRT) e indicación de tratamiento anticoagulante a largo plazo. Los datos fueron analizados mediante el sistema SPSS®.

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes (67 % mujeres). La prevalencia de las mutaciones con respecto a la totalidad de los estudios realizados fue de 0,01 % para FVL; 0,03 % para MPT y 0,01 % para dobles heterocigotos. Un paciente fue diagnosticado de homocigosis para MPT y heterocigosis para FVL. Las variables estudiadas y los resultados se exponen en la [tabla 1](#).

Un 58 % de los pacientes se estudiaron por antecedentes de ETEV (42 % FVL, 14 % MPT, 29 % dobles heterocigotos y 15 % otros), siendo el 100% trombosis venosas profundas de miembros inferiores, y ninguno presentó trombosis recurrente. De éstos, el 72 % presentaban FRT asociados. En el caso de los pacientes diagnosticados por estudios familiares, el 80 % se trataban de familiares de primer grado.

Tabla I. Variables y resultados	
Variables	Resultados
Edad	44,25 ± 17,28
Sexo	
Mujeres	33 % (4)
Hombres	67 % (8)
Tipos de mutaciones	
Homocigoto FVL	42 % (5)
Homocigoto PTM	8 % (1)
Dobles heterocigotos	42 % (5)
Otros	8 % (1)
Motivo de estudio	
Trombosis	58 % (7)
Familiar	42 % (5)
Tipo de trombosis	
TVP	100 % (7)
Factores de riesgo	
FRCV	42 % (5)
Obesidad	25 % (3)
Cáncer activo	8 % (1)
Anticonceptivos orales	17 % (2)
Inmovilización	0 % (0)
Varices	0 % (0)
Embarazo	0 % (0)
Tratamiento a largo plazo	42 % (5)
Trombosis recurrente	0 % (0)

FVL: factor V Leiden; MPT: mutación de la protombina; TVP: trombosis venosa profunda; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones:

1. El riesgo real de ETEV de estas mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis puede estar modulado por un conjunto de FRT que afectan a cada paciente en concreto, tratándose por tanto de una enfermedad multifactorial.
2. En nuestro estudio, un 42% de los pacientes diagnosticados no había presentado ETEV a pesar del alto riesgo genético. Por este motivo recomendamos la intervención

sanitaria precoz sobre los FRT modificables. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el riesgo real de aumento de ETEV debido exclusivamente a las mutaciones, y aquel derivado de la conjunción de otros FRT asociados.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-369 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 2020

Alcaraz-Quiles J, Molina-Borrás Á, Segurana A, Pérez A, Tássies D, Reverter JC, Bedini JL

Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología. Hospital Clínic. Comité de Estandarización SEHH

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 2020 por los laboratorios inscritos a los PEEC.

Resultados:

- *Tiempo de protrombina (TP):* de los grupos evaluados, Innovin (Siemens) obtuvo los valores de imprecisión más bajos para los tres niveles: 2,4 % (normal), 3,5 % (patológico 1) y 4,5 % (patológico 2).
- *Tiempo de tromboplastina parcial (TTP):* Hemosil Synthasil (IL) obtuvo la imprecisión más baja para el nivel normal (CV: 4,1 %) y patológico 1 (CV: 4,6 %). Para el nivel patológico 2, APTT-LT-KAOLIN-CEPHASCREEN (Stago) fue el grupo con una imprecisión más baja de 4,7 %.
- *Fibrinógeno:* el grupo con imprecisión más baja para los niveles normal y patológico 1 fue Derivado Recombiplastin TOP (IL) con un CV de 5,1 % y 5,8% respectivamente. Para el nivel patológico 2, el grupo Liquid Fib (Stago) también obtuvo el CV más bajo de 6,5 %.
- *Factor VIII:* de los 87 inscritos, 76 (87,4 %) utilizaron un método coagulativo y 11 (12,6 %) cromogénico para determinar FVIII. Los CV para los métodos coagulativos fueron de 11,4 % (normal) y 11,3 % (patológico). Para los métodos cromogénicos los CV fueron de 16,0 % (normal) y 11,5 % (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 3,3 % para el nivel 1 de ACL TOP (promedio de INR = 1,0), 3,5 % para el nivel 2 de STA COMPACT MAX (promedio de INR = 1,3). El CV más bajo para los niveles 3 y 4 fueron de ACL TOP: con unos valores de 4,6 % (promedio de INR = 1,8) y 5,2 % (promedio de INR = 3,4), 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.

COVID-19

PO-370 Trombocitopenia trombótica inducida por vacuna. A propósito de un caso

Fernández Jiménez D, Sánchez Moreno G, Cornejo Calvo ME

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Madrid

Introducción: Las vacunas están demostrando ser una herramienta fundamental en el control de la pandemia secundaria a infección por SARS-CoV-2 por lo que se han administrado millones de dosis en breve periodo de tiempo en todo el mundo. Recientemente, tras la extensión de la vacunación en Europa con Vaxzevria (AstraZeneca), ha comenzado a comunicarse la aparición de eventos trombóticos, muchos de ellos en localizaciones inusuales, asociados a trombopenia que clínicamente recuerdan a la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) dando un cuadro que es conocido como Trombocitopenia Trombótica inducida por vacuna (VITT).

Método: Descripción de caso clínico de paciente diagnosticada de VITT en nuestro centro.

Resultados: Se presenta el caso de una mujer de 23 años sin antecedentes personales de interés que acude a urgencias por cefalea opresiva de predominio frontoorbitario derecho junto con náuseas y vómitos en el día +11 de primera dosis de vacuna AstraZeneca, ingresa en el servicio de neurología para descartar trombosis de senos venosos cerebrales. A la exploración no presenta focalidad neurológica. Se realiza analítica con plaquetas $137 \times 10^3/\mu\text{L}$ (en control de 8 meses antes aproximadamente estaban en $350 \times 10^3/\mu\text{L}$), dímero D 16.86 mg/L, PCR 64.7 mg/L, resto sin alteraciones significativas. Ante la sospecha de trombosis de senos cerebrales se realiza TAC que describe defectos de repleción de contrastes parciales, focales y excéntricos en seno longitudinal superior, así como escasa repleción de ambos

senos cavernosos, generando duda sobre la posibilidad de que sean defectos trombóticos. Se completa el estudio con angioRM en la que se descarta patología trombótica en senos venosos. Además, frente a alta sospecha de trombosis se realiza eco-doppler de MMII que resulta normal y angioTAC en el que se describe tromboembolismo pulmonar agudo segmentario basal postero-lateral derecho. Con estos datos y frente a trombosis asociada a trombopenia y vacunación reciente, se sospecha VITT, solicitándose anticuerpos anti FP4 a laboratorio externo por técnica ELISA (HPIA -IgG) (previamente se había realizado *screening* por quimioluminiscencia en nuestro centro con resultado negativo) y se inicia anticoagulación con fondaparinux a dosis terapéutica de 7.5 mg. Dada estabilidad clínica de la paciente se decide no asociar tratamiento con inmunoglobulinas. La paciente presenta buena evolución clínica siendo dada de alta, siendo ya en consulta cuando recibimos los resultado de los anticuerpos antiheparina FP4 positivos: Índice 4,33 (positivo a partir de 1.10). En este momento nos encontramos frente a un caso confirmado de VITT: TEP + disminución de plaquetas por debajo de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ + Ac antiFP4 positivos por ELISA). Iniciamos tratamiento con Rivaroxabán 20 mg/24 h hasta completar tratamiento, siguiendo recomendaciones de ISTH de evitar heparinas y antivitaminas K.

Conclusiones: Aún no está claro el mecanismo etiopatogénico de la VITT ni factores predisponentes que nos permitan identificar pacientes susceptibles, no obstante, queda claro que su diagnóstico precoz, sospechando el cuadro, y tratamiento correcto, evitando el uso de heparinas, mejora el pronóstico y la gravedad siendo actualmente las únicas herramientas de la que disponemos para evitar la mortalidad y secuelas a largo plazo.

PO-371 Trombopenia inmune primaria tras la vacunación frente a SARS-CoV-2

Moreno Beltrán ME, Ruiz Mercado M, Medina Pérez Á, Mata Vázquez MI, Casanova Espinosa M

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Fundamentos: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad de causa inmune que se caracteriza por una disminución en la cifra de plaquetas, por debajo de $100 \times 10^9/\text{L}$ secundaria a un aumento de la destrucción y una disminución de la producción de las mismas. La causa es idiopática, pero pueden tener un factor desencadenante en los días previos, como sucede con algunas infecciones o tras administración de determinadas vacunas. El mecanismo no es del todo conocido por el momento, pero se han descrito casos de trombocitopenia inmune tras vacunación frente a SARS-CoV-2.

Paciente, material y método: Se describen tres casos de trombocitopenia inmune tras vacunación frente a SARS-CoV-2 con Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 Mrna, detectados en nuestro centro.

Resultados: En los tres casos, el rango de edad de los pacientes fue de 80 a 95 años (mediana de edad 85,3 años). El tiempo entre la dosis de la vacuna y el diagnóstico de trombocitopenia, osciló entre 4 y 18 días. En dos de los casos, consultaron por apa-

Edad (años)	Sexo	Comorbilidades	Vacuna SAS-CoV-2	Días desde la vacunación	Síntomas	Recuento plaquetar	Tratamiento	Respuesta
80	Mujer	HTA. DM. Hipotiroidismo	Pfizer	18 tras 1. ^a dosis	Petequias diseminadas. Hematomas de menos 3cm de diámetro. Epistaxis	1 x 10 ⁹ /l	Inmunoglobulinas (1 g/ kg peso durante 2 días) PD (1 mg/ kg peso/día)	Completa
95	Hombre	Linfocitosis B monoclonal. HTA. DL. Ictus isquémico	Pfizer	14 días tras 1. ^a dosis	Asintomático	41x10 ⁹ /l	PD 0,5 mg/ kg/día	Parcial
81	Hombre	HTA. Cardiopatía isquémica. SAOS. LNH linfocítico de célula pequeña B	Pfizer	4 días tras 2. ^a dosis	Petequias diseminadas	4 x 10 ⁹ /l	IG (0,6 g/ kg peso durante 2 días) PD 1 mg/ kg/día	Parcial

rición de lesiones petequiales y hematomas traumáticos. Uno de ellos no presentó signos ni síntomas de hemorragia, siendo diagnosticado de la trombocitopenia al realizarse un control analítico por otras patologías. La cifra de plaquetas al diagnóstico osciló entre 1 x 10⁹/L y 41x10⁹/l. Los tres casos padecían otras comorbilidades, que incluían un caso con hipotiroidismo, un caso de linfoma linfocítico de célula pequeña B, sin criterios de tratamiento y una linfocitosis B monoclonal. Ninguno había presentado trombocitopenia previa, todos los recuentos de hemogramas disponibles presentaron cifra de plaquetas mayores de 100x10⁹/l, con un seguimiento de al menos 13 años previos. Uno de los casos, fue diagnosticado tras la segunda dosis de la vacuna. Los otros dos, tras la primera dosis. Dos de los casos recibieron tratamiento con Inmunoglobulinas y corticoides. El tercer caso se trató exclusivamente con corticoides. Todos alcanzaron respuesta, en uno, respuesta completa, mantenida tras la suspensión del tratamiento. Los otros dos, alcanzaron respuesta parcial hasta el momento, ya que uno aún se encuentra en tratamiento activo. En uno realizamos serologías para COVID-19, siendo positiva tras la primera dosis de Pfizer, por lo que se decidió suspender la segunda dosis de vacunación, ante la posible relación entre la vacuna y el desarrollo de PTI. En los otros dos, uno fue diagnosticado tras la segunda dosis de la vacuna, y en el otro se completó la vacunación (Tabla I).

Conclusiones:

1. La notificación de casos de trombopenia inmune tras haber recibido vacunación frente a COVID-19, hacen posible que pueda existir una asociación entre la vacunación y el desarrollo de esta patología inmune.
2. El tratamiento de primera línea con corticoides e inmunoglobulinas, parece ser una opción de tratamiento adecuada en estos casos de trombopenia inmune, de igual modo a la práctica clínica habitual en casos de PTI adquirida.
3. En la actualidad, no es posible realizar una estimación de la incidencia de PTI tras vacunación frente a COVID-19, por lo que es necesario que continuemos comunicando los casos sospecha para conocer la incidencia real de esta complicación.

Bibliografía recomendada:

1. Tarawneh O, et al. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post-Covid-19 vaccine. *Am J Hematol* 2021;96(5):E133-4. DOI: 10.1002/ajh.26106
2. Welsh KJ, et al. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2021;S0264-410X(21)00524-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.04.054
3. Saudagar V, et al. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Ir J Med Sci* 2021;1:1-2. DOI: 10.1007/s11845-021-02614-2
4. Fueyo-Rodríguez O, et al. Secondary immune thrombocytopenia supposedly attributable to COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep* 2021;14(5):e242220. DOI: 10.1136/bcr-2021-242220
5. Lee EJ, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021;96(5):534-7. DOI: 10.1002/ajh.26132

PO-372 Eventos trombóticos tras vacunación frente a COVID-19 en el área de salud de Badajoz. ¿Es un factor de riesgo añadido la vacuna? Serie de casos

Guillén Sarmiento CA, Alonso Escobar N, Cobos González E, Varea Calero D, Crespo Núñez CL, Moreno Risco MB, López-Santamaria Castro C, Casado Calderón MS, Rincón Ferrarri MR, Cabanillas Núñez MY, Campano Val FJ, Ramos Fernández de Soria R, de la Maya Retamar MD, Groiss Buiza J, Vagace Valero J
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

Introducción: El inicio de la vacunación frente a COVID-19, con alivio respecto a lo vivido en la pandemia se ve enturbiado por posibles efectos adversos, la mayoría leves y pasajeros. Los casos infrecuentes de trombosis, inicialmente tras administración de Vaxzevria, descritos como Síndrome de VITT (trombosis y

trombocitopenia inmune inducida por vacuna) han llevado a recomendaciones de forma vertiginosa y generando alarma social incluso a nivel hospitalario.

Materiales y métodos: Describimos retrospectivamente los datos de pacientes con eventos trombóticos de aparición en los días siguientes a la administración de vacunas anti COVID-19, con ingreso en nuestro Hospital de 15 enero a 28 de mayo 2021. Se analizan sexo, antecedentes familiares y personales de trombosis, patologías de base, tipo de trombosis, número de plaquetas, cifras de Dímero D, alteración en estudio de coagulación básico, presencia de anticuerpos anti FP4 (enviados a Reference), y días pasados tras la administración de la vacuna y tratamiento.

Resultados: Se recogen 9 pacientes, edad 34 a 81 años con media de 63 años, 6 vacunados con Vaxzevria, 3 Comirnaty, 7 presentaron TEP agudo, 1 trombosis portal y de vena mesentérica superior y 1 trombosis del seno venoso longitudinal superior (TSVC), de 2 a 22 días posvacuna, ningún pacientes con antecedentes personales ni familiares de trombosis, 4 pacientes con factores adquiridos, una pacientes tumor sólido activo, una pacientes antecedentes de Ca pulmón 10 años antes y fractura antebrazo 15 días antes, un pacientes cardiopatía, un pacientes cirugía quiste hidatídico hepático un mes antes y con profilaxis. Todos presentaron al ingreso un estudio de coagulación normal, excepto fibrinógeno elevado, cifra de plaquetas normal, Dímero D elevado 8 pacientes, excepto el caso de TSVC. Los anticuerpos anti FP4 (inicialmente por quimioluminiscencia, confirmados posteriormente por ELISA) fueron negativos en 8 de los 9 pacientes. 5 fueron tratados con fondaparinux en espera de los acs anti FP4. La TSVC se pasó a rivaroxabán. Todos han evolucionado favorablemente (Tabla I y Tabla II, ver página siguiente).

Conclusiones:

1. En nuestra área se han notificado 9 casos de trombosis, del 15 enero a 28 mayo 2021, tras la primera dosis de vacuna anti COVID-19, la mayoría entre 2 y 22 días posvacunación, ningún paciente presentaba trombopenia o descenso de plaquetas respecto a cifra previa, solo 1 con Ac. antiFP4.
2. La media de edad fue de 63 años y 4 de ellos presentaban factores de riesgo adquiridos. El fibrinógeno estaba elevado en 7 de los pacientes.
3. A destacar el caso de TSVC sin Ac. antiFP4, pero clara relación en el tiempo entre vacuna y comienzo de síntomas. Aunque no se pueden describir como VITT, se han manejado como si lo fueran en 3 de los 8 casos no confirmados.

	Mínimo	Máximo	Media
Edad	34	81	63
Días tras vacuna	2	22	9
N.º plaquetas/mm ³	182.000	565.000	282.444
Dímero D	157	7338	3291
Fibrinógeno	284	863	574

Paciente	Edad	Sexo	Vacuna	Evento trombótico	Días tras vacuna	Antecedentes personales	Antecedentes familiares	Ac. Anti FP4	N.º de plaquetas/mm ³	Dímero D	Coagulación	Fibrinógeno	Tratamiento
1	63	Hombre	VAXZEVRIA	Trombosis portal y VMS.	5	Hiperuricemia, litiasis renal.	No	Negativo	186.000	2979	Normal	608	Fondaparinux
2	75	Hombre	COMIRNATY	TEP agudo lobar rama LSD	3	Síndrome antitrombocitopénico	No	Negativo	182.000	1989	Normal	524	Enoxaparina, sintrom
3	60	Hombre	VAXZEVRIA	TEP agudo bilateral	2	HTA, DM T2	No	Negativo	257.000	6484	Normal	613	Fondaparinux
4	34	Mujer	VAXZEVRIA	Trombosis venosa de seno venoso longitudinal superior.	5	no	No	Negativo	267.000	157	Normal	504	Fondaparinux, rivaroxabán
5	60	Hombre	VAXZEVRIA	TEP agudo bilateral	6	Hiperuricemia, intervención OX reciente.	No	Negativo	249.000	1709	Normal	863	Fondaparinux

Continúa en la página siguiente

Paciente	Edad	Sexo	Vacuna	Evento trombotico	Días tras vacuna	Antecedentes personales	Antecedentes familiares	Ac. Anti FP4	N.º de plaquetas/mm ³	Dímero D	Coagulación	Fibrinogeno	Tratamiento
6	81	Hombre	COMIRNATY	TEP agudo bilateral	19	HTA, hipotiroidismo	No	No se realizó	259.000	7338	Normal	284	Enoxaparina, sintrom
7	63	Mujer	VAXZEVRIA	TEP ramas segmentarias y lobares de LII. Ictus Occipito-temporal	22	HTA, Ca pulmón neuroendocrino.	No	Negativo	565.000	1393	Normal	740	Enoxaparina, sintrom
8	61	Mujer	VAXZEVRIA	TEP agudo derecho masivo	7	Fractura radio distal, tumor carcinoide 2013	No	Positivo	296.000	3981	Normal	565	Fondaparinux
9	75	Mujer	COMIRNATY	TEP agudo masivo bilateral, TVP	19	HTA, DLP, Obesidad, hipotiroidismo	No	Negativo	281.000	3590	Normal	466	Enoxaparina, sintrom

Tabla II (Cont.)

- Es posible que la vacunación haya sido un factor contribuyente a la predisposición adquirida de base, no siempre tenida en cuenta, como en el caso de Vaxzevria y tumor activo por la recomendación oficial en ese momento.
- Aunque no se puede concluir que exista una relación directa con la trombosis, pudiendo sobrestimarse, constituyen una llamada de atención para posibles medidas preventivas futuras.

Conflictos de interés: no existen conflictos de interés en la presente comunicación.

PO-373 Desarrollo de trombocitopenia inmune en pacientes recientemente vacunados contra SARS-CoV-2. Experiencia en nuestro centro

Pardo Vela AM, Masana Flores E, Entrena Ureña L, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La rápida vacunación frente a SARS-CoV-2, con la administración de millones de dosis a nivel mundial, inevitablemente ha resultado en la observación de algunos efectos adversos, entre los cuales se ha descrito con una baja incidencia la presencia de trombocitopenia. Han sido descritos casos de trombosis y trombocitopenia inducidas por la vacunación con una patogenia similar a la de la trombocitopenia inducida por heparina, pero también se describen series de casos en los que se relaciona la vacunación frente a SARS-CoV-2 con el posterior diagnóstico de trombocitopenia inmune (PTI). La destrucción de las plaquetas en la PTI también está mediada por anticuerpos antiplaquetarios, aunque con un mecanismo patogénico diferente a las anteriores y a su desarrollo se han asociado algunos factores genéticos y adquiridos que contribuyen a la presencia de una disregulación inmune, siendo la vacunación frente a diferentes microorganismos un conocido desencadenante. Presentamos la experiencia en nuestro centro.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que son evaluados y comparados 3 pacientes que han sido diagnosticados de trombocitopenia inmune en nuestro centro tras la reciente vacunación contra SARS-CoV-2.

Resultados: 3 pacientes, 2 de ellos mujeres, con media de edad de 59 años, desarrollaron trombocitopenia inmune primaria tras la vacunación contra SARS-CoV-2. El diagnóstico fue de exclusión. Ninguno presenta signos de trombosis aguda y todos presentan anticuerpos anti-heparina-FP4 negativos, con ausencia de sospecha clínica de Síndrome de trombocitopenia protrombótica inmune inducida por vacuna (VIPIT). El hallazgo de trombopenia severa se produce entre los 10 y los 26 días tras la vacunación, siendo en 2 casos marca AstraZeneca y en 1 caso Pfizer. Un paciente presenta hemorragia digestiva G2 de la OMS y dos G1. El paciente 1 no presenta respuesta a tratamiento de primera línea, estando actualmente en tratamiento con Eltrombopag 75 mg/24 horas con Respuesta. El paciente 2 presenta Respuesta Com-

pleta en tratamiento con corticoide (actualmente en descenso) y Eltrombopag a dosis de 50 mg/24 horas. El paciente 3 presenta Respuesta Completa a un pulso de dexametasona e inmunoglobulinas (Tabla I).

Conclusiones:

1. La vacunación frente a SARS-CoV-2 es un posible desencadenante de PTI, al igual que se describe anteriormente con otras vacunas.
2. No obstante, se necesitan más estudios para definirla como factor de riesgo y para definir su influencia en el pronóstico de esta enfermedad.

Declaración de conflicto de interés: no existe conflicto de intereses.

PO-374 Trombosis trombocitopénica asociada a Vaxzevria® de AstraZeneca: experiencia de un centro

López M, Lorenzo R, Lamas P, González Rodríguez L, Rubianes M, Albo López C

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Objetivo: Como es conocido, se notificaron algunos casos graves de trombosis, con frecuencia asociada a trombocitopenia, a veces hemorragia, relacionadas con Vaxzevria® de AstraZeneca, generalmente entre 3 y 21 días tras la vacunación destacando varias trombosis de senos venosos cerebrales y en venas abdominales. El objetivo de este trabajo es reportar nuestra experiencia en

Tabla I.			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Mujer	Varón	Mujer
Edad	47	63	68
Antecedentes de interés	Anemia ferropénica	Adenocarcinoma de sigma en remisión completa Hipertensión Diabetes tipo 2	Dislipemia Hipoglucemias Depresión Ansiedad
AMO	Normal	Normal	No realizado
Anticuerpos antiheparina-FP4	Negativos por aglutinación y ELISA	Negativos por aglutinación y ELISA	Negativos por aglutinación
Hallazgos relevantes en estudio	Ninguno	Serología positiva VHC pendiente de estudio	Hipotiroidismo subclínico
Datos de trombosis	No	No	No
Plaquetas al diagnóstico	2000	7000	8000
Clínica	Hematomas diseminados en tronco y miembros Gingivorragia leve	Asintomático	Petequias tronco y miembros Gingivorragia grave Cefalea frontal
Tipo de vacuna	1.ª dosis AstraZeneca	1.ª dosis AstraZeneca	2.ª dosis Pfizer
Días desde la vacunación	26	10	21
Tratamiento recibido	Dexametasona pulso IGIV dos dosis Prednisona con descenso progresivo Eltrombopag 75 mg/24 horas	Dexametasona pulso IGIV dos dosis Prednisona con descenso progresivo Eltrombopag 50 mg/24 horas	Dexametasona pulso IGIV dos dosis
Respuesta	Ausencia de respuesta	Respuesta completa	Respuesta
Complicaciones	Reingreso por aumento de hematomas y trombopenia severa	Ingreso por hemorragia digestiva baja y trombopenia severa Pseudotrombopenia por EDTA	Ante clínica neurológica realización de TC craneal con ausencia de hemorragia intracraneal
Seguimiento	2 meses	1 es y medio	1 semana

el diagnóstico y manejo de esta infrecuente complicación, en el primer caso reportado en Galicia.

Descripción del caso: Mujer, 63 años, sin antecedentes relevantes, acude al SU del hospital por dolor abdominal epigástrico, continuo, con exacerbaciones tipo cólico de 48 horas de evolución sin otra sintomatología. En la anamnesis, destaca vacunación con AstraZeneca 7 días antes. Está afebril, sin otra clínica acompañante, normotensa y normocardiaca. En la analítica destacan recuento de Plaquetas de 21000/ml, con restante hemograma normal y FSP normal. Plaquetas en citrato 21000/ml, Ionograma y función renal normal. Troponina negativa, ALT al ingreso 50 UI/dl (máximo 40), E y S de orina normal, Estudio de coagulación: TP, TTPa ratio y fibrinógeno Clauss normal, dímero D 23692 ng/ml (0-500). En primer TAC abdominopélvico con contraste se objetivó hematoma suprarrenal izquierdo, sin otros hallazgos. La determinación de Ac, AntiPF4 con la técnica disponible en nuestro centro (quimioluminiscencia: Accustar®) fue 0.02 U/ml (positivos si > 1). Ante la sospecha de estar ante una trombocitopenia inmune asociada a la vacuna, se inició Ig's poliespecífica IV 1 mg/ kg/día (2 días) asociado a corticosteroides (Prednisona 1 mg/ kg/día). A día+3, con recuento de plaquetas de 38000/ml y estabilidad de la hemoglobina, inició profilaxis antitrombótica con Fondaparinaux 2,5 mg/día (sc). Por persistencia del dolor y Dímero D elevado, a d+5, se efectuó AngioTAC abdominal que reveló trombosis venosa segmentaria de venas renal y suprarrenal izquierda, vena porta (segmento VIII) con hemorragia suprarrenal izquierda secundaria, y trombosis de arteria suprarrenal inferior derecha y hemorragia secundaria a ese

nivel. En ese momento, con Plaquetas de 59000/ml y hemoglobina estable (11,5 g/dl), inicia anticoagulación con Rivaroxabán 15 mg/12h (3 semanas), antes de iniciar administración única diaria y completa 2 semanas de corticoides a dosis plenas antes de iniciar reducción, experimentando ascenso lento y progresivo del recuento plaquetario, pasando a 90000/ml (D8), 137000 / D12) y al alta, Hgb 11,9 g/dl y Plaquetas 197000/ml, con desaparición del dolor abdominal, sin requerimiento de analgesia. Como secuela, probable insuficiencia suprarrenal que precisara de suplementación y vigilancia por Endocrino a corto-medio plazo (Fig. 1).

Discusión:

1. Presentamos el primer caso en Galicia de Trombosis trombocitopénica asociada a Vaxzevria®.
2. El uso de corticoides se justificaba según recomendaciones del grupo de trabajo británico, si bien no se contempla en las recomendaciones del FACME.
3. Además, ante la ausencia de ELISA para determinación de los anticuerpos AntiPF4, la negatividad por otro método en presencia de un Dímero D elevado (> 4*LSN), como se refleja en el algoritmo diagnóstico del FACME, debe hacernos sospechar, en presencia de trombocitopenia, este cuadro grave y potencialmente mortal.
4. Es imprescindible continuar con el seguimiento de esta reacción adversa y asegurar la detección de posibles casos para ayudar a que los médicos instauren el tratamiento adecuado de forma rápida, clave para el pronóstico del mismo.

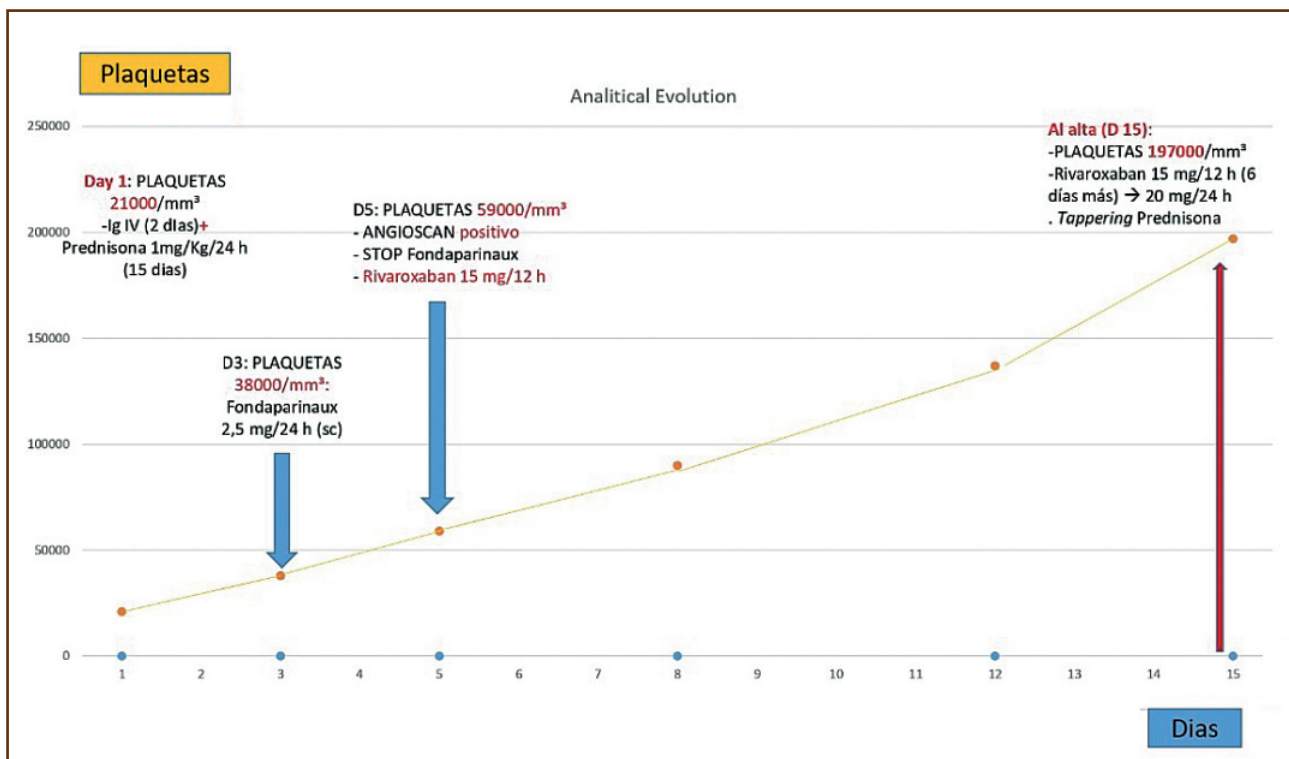


Figura 1.

PO-375 Estudio de dos casos de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna frente a COVID-19 en Castilla-La Mancha

Rodríguez Alén A¹, Herrero Martín S², Rollón Simón N¹, Abío Calvete M¹, de la Torre de la Paz M¹, Muñoz Gama A¹, González Díaz MJ¹, García-Patos M¹, Morín Martín M¹, Marina Martínez L¹, Higes Pascual F², Lobato Casado P¹, Leal Sanz P¹, Cuesta Tovar J¹

¹Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. ²Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: Desde marzo de 2021 se han notificado casos de trombosis venosas graves tras la administración de vacunas de vectores no replicantes de adenovirus (Vaxzevria® de AstraZeneca y vacuna COVID-19 de Janssen). De este síndrome, conocido por el acrónimo VITT (*Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia*) se han descrito en España hasta junio de 2021 20 casos (4 de ellos mortales), todos ellos tras la administración de Vaxzevria. Describimos dos casos de VITT en Castilla-La Mancha.

Métodos: Revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo pruebas complementarias, tratamiento y evolución. La determinación de anticuerpos anti FP4-heparina se hizo mediante inmunoensayo de gel con partículas (ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test, BIO-RAD) y ELISA (AESKULISA HIT II). Se estudió la agregación plaquetaria de un plasma rico en plaquetas de donante con el suero de ambos pacientes (con salino y con heparina a diferentes concentraciones) mediante un agregómetro óptico (APACT 4004).

Resultados: *Paciente 1:* Varón de 30 años que consulta a la semana de haberse vacunado con Vaxzevria® por cefalea intensa no controlada. En Urgencias se observa un dímero-D de 5360 ng/mL, con plaquetas normales (Tabla I). Ante este hallazgo y el rápido deterioro neurológico se realiza un angio-TC cerebral, que muestra trombosis total del seno longitudinal con transformación hemorrágica, realizándose trombectomía mecánica. El test rápido de anticuerpos anti-FP4 fue negativo, pero positivo fuerte mediante ELISA. No recibió heparina en ningún momento. La cifra de plaquetas descendió abruptamente, mientras el dímero D superó los 70000 ng/mL (Fig. 1). A pesar del tratamiento con inmunoglobulinas y la anticoagulación con argatrobán, el paciente empeoró rápidamente, falleciendo a los 4 días de su ingreso. En el estudio de agregometría se observó agregación intensa espontánea y con dosis bajas de heparina, inhibiéndose con concentraciones altas (Fig. 1).

Paciente 2: Mujer de 64 años que ingresa por cefalea intensa e inestabilidad a las dos semanas de la vacunación con Vaxzevria®. En el angio-TC se objetivó trombosis de seno transversal cerebral con infarto cerebeloso y transformación hemorrágica, precisando drenaje ventricular externo. No recibió heparina. La cifra de plaquetas era de 65x10⁹/L y el dímero-D de más de 50000 ng/mL (Tabla I). El test ELISA resultó fuertemente positivo, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulinas y anticoagulación con argatrobán. La paciente presentó mejoría clínica, analítica y radiológica progresiva (Fig. 2), trasladándose a su centro de origen, donde se cambió la anticoagulación a dabigatrán. En el estudio

mediante agregometría no se observó agregación espontánea ni tras la adición de heparina.

Conclusiones:

1. Presentamos los dos primeros casos de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna de AstraZeneca (VITT) en Castilla-La Mancha.
2. Esta complicación infrecuente, pero potencialmente grave, debe sospecharse ante síntomas compatibles, preferentemente a los 3-21 días de la vacunación, en pacientes con trombocitopenia (puede estar ausente al inicio) y elevación marcada del dímero D.

Tabla I. Datos demográficos y analíticos de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2
Edad (años)	30	64
Sexo	Hombre	Mujer
Días entre vacuna y síntomas	6	14
Días entre vacuna e ingreso	7	23
Plaquetas al ingreso (x10 ⁹ /L)	212	65
Nadir plaquetario (x10 ⁹ /L)	9	64
Dímero D al ingreso (ng/mL)	5360	51292
Dímero D máximo (ng/mL)	72476	51292
Trombofilia	AAF débiles	Sin hallazgos
ID-PaGIA heparin/PF4 antibody test	Negativo	Negativo
AESKULISA HIT II (cut off: 0,539)	Positivo: 2,98	Positivo: 2,974
Agregación plaquetaria	Positiva con salino y heparina (1 U/mL)	Negativa

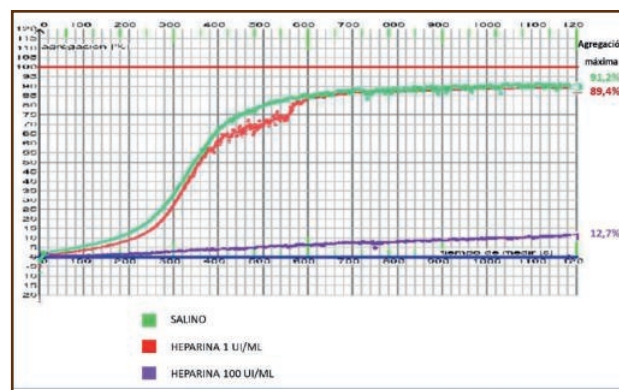


Figura 1. Estudio de agregometría en paciente 1.

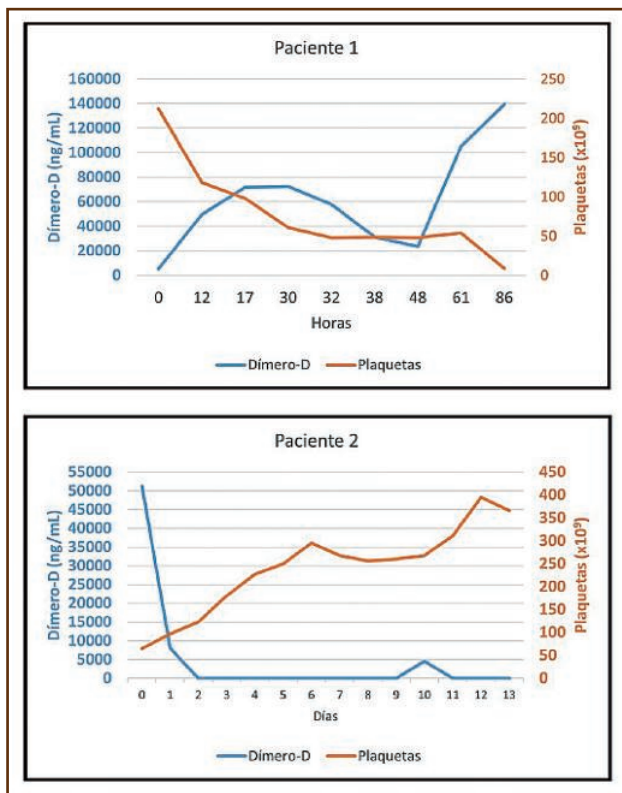


Figura 2. Evolución de las cifras de plaquetas y dímero D.

- En nuestra experiencia el test de ELISA fue positivo fuerte en ambos casos, mientras que el test rápido en gel fue negativo. La agregometría fue confirmatoria en el primer caso, mientras que en el segundo fue negativa.

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

PO-376 **Afectación neurológica severa como presentación de trombopenia trombótica inducida por vacuna AZD1222 y respuesta a recambio plasmático. Experiencia de un centro de tercer nivel**

Arguello-Tomás M, López-Esteban M, de Miguel C, Anaya F, Vázquez P, Gil A, Pérez-Rus G, Pascual Izquierdo C

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La vacuna de AZD1222 (AstraZeneca) es segura y efectiva contra la COVID-19, aunque recientemente se han publicado casos poco frecuentes y muy severos de trombopenia trombótica inducida por la vacuna (TTIV). Presentamos 2 casos de TTIV graves con afectación neurológica, incluyendo el primero reportado con respuesta a recambio plasmático (RP).

Resultados: El caso 1 es una mujer de 60 años sin antecedentes, derivada desde un hospital secundario por trombopenia y sospecha de ictus. Había recibido la vacuna AZD1222 7 días antes. Se observó un ictus isquémico (V3 y arteria cerebral media) en la TAC cerebral. Se amplió una TAC toracoabdominopélvica, observándose trombosis aórtica extensa con émbolos renales. Análíticamente destacaba trombopenia severa ($50.000 \times 10^3/uL$) sin anemia ni leucopenia, con frotis de sangre periférica confirmando trombopenia sin esquistocitos. El APTT, INR y fibrinógeno eran normales, pero el dímero-D (DD) estaba elevado (2580 ng/mL). Ante sospecha de VITT se inició metilprednisolona, gammaglobulina intravenosa (GGIV) y argatroban (Fig. 1). En menos de 24h se confirmó un test ELISA-PF4 positivo. Tras 48h la trombopenia se profundizó hasta $28000 \times 10^3/uL$, por lo que se inició RP combinando 50 % plasma fresco congelado (PFC) y 50 % albúmina para disminuir el riesgo asociado a la hemoterapia. Tras 5 sesiones de RP la paciente normalizó la cifra plaquetaria y DD, sin progresión de la clínica trombótica. Los anticuerpos anti-PF4 ELISA se negativizaron tras 21 días de tratamiento. Actualmente sigue anticoagulación con dabigatrán y mantiene un síndrome de Wallenberg como secuela. El caso 2 se trata de una mujer de 62 años con trastorno límite de la personalidad en tratamiento médico, que acudió a Urgencias por un cuadro brusco de cefalea, desviación de la mirada y hemiparesia. Se documentó vacunación AZD1222 16 días antes. En la TC craneal se objetivó un hematoma frontal derecho. Análíticamente destacaba una trombopenia de $51000 \times 10^3/uL$ con frotis sin esquistocitos ni agregados plaquetarios, sin anemia ni leucopenia asociadas. Los tiempos de coagulación y fibrinógeno normales, pero con un DD elevado (2317 ng/mL). Ante la sospecha de TTIV se inició metilprednisolona y GGIV (Fig. 2). Se confirma el diagnóstico de TTIV en menos de 24h con un ELISA-PF4. Ante evolución a coma que requirió intubación orotraqueal, se consensuó evacuación quirúrgica del hematoma tras transfusión de 1 pool de plaquetas, con buen rendimiento ($103000 \times 10^3/uL$). La paciente presentó un resangrado en el primer día de posoperatorio, a pesar de plaquetas por encima de $80000 \times 10^3/uL$. Se amplió estudio de hemostasia que documentó déficit leve del factor XIII (57.4 %),

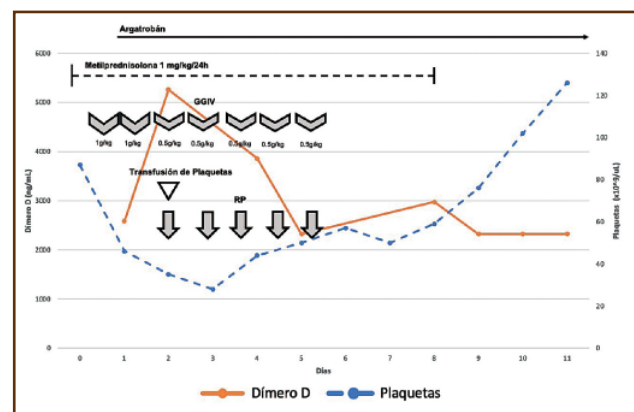


Figura 1. Evolución analítica del caso 1 (GGIV: gammaglobulina intravenosa; RP: recambio plasmático).

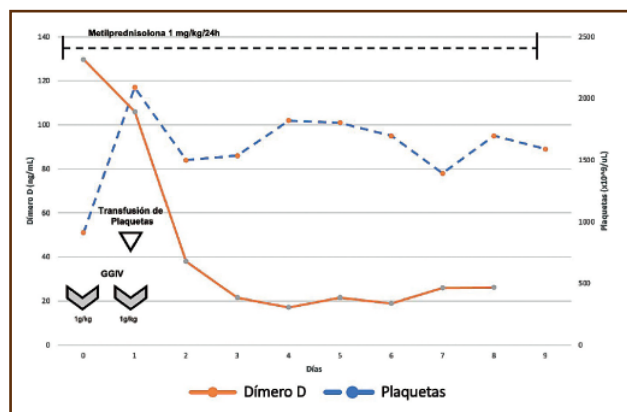


Figura 2. Evolución analítica del caso 2 (GGIV: gammaglobulina intravenosa).

que se corrigió con PFC. No se inició RP por la escasa probabilidad de recuperación neurológica. La paciente finalmente falleció tras 11 días de soporte.

Conclusiones:

1. La afectación cerebral es importante en la TTV y el tratamiento debe ser precoz para evitar complicaciones severas difícilmente recuperables, e incluso la muerte.
2. El tratamiento con RP asociado a la terapia estándar aceptada se asoció en nuestro caso a un curso favorable.
3. La combinación de PFC con albúmina podría disminuir los efectos adversos asociados a la hemoterapia.
4. La transfusión de plaquetas una vez iniciada la metilprednisolona y la GGIV parece mostrar buen rendimiento, aunque debe ser restringida previo a procedimientos invasivos.

PO-377 Utilización de un algoritmo clínico-genómico para evaluar el riesgo de trombosis en pacientes con COVID-19 que reciben trombotoprofilaxis

Soria JM¹, Mojal S², Martínez-Pérez Á¹, René Acosta F², López S¹, Miqueleiz S³, Rodríguez, D³, Quijada MÁ⁴, Cárdenas A¹, Vidal F⁵, Remacha Á², Antonijoan MR⁴, Souto JC²

Unidades de ¹Genómica de Enfermedades Complejas, y ²Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ³Área de Ensayos Clínicos (AGDAC). Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ⁴Servicio de Clínica Farmacológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. Barcelona. ⁵Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción: En el manejo clínico de los pacientes ingresados por coronavirus 19 (COVID-19), existe una necesidad urgente de herramientas para estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV) de modo que se puedan adoptar las medidas de prevención adecuadas, más allá de la trombotoprofilaxis estándar.

En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar si diferentes modelos con datos clínicos y genéticos eran útiles para predecir el TEV en pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso hospitalario. Comparamos el *score* TiC (Thrombo inCode), que considera siete variantes genéticas y cinco variables clínicas, con los modelos que incluían datos clínicos o genéticos solamente, así como con las mutaciones del factor V Leiden y protrombina (FVL + PT).

Métodos: Los modelos se calcularon en una cohorte de 352 pacientes con COVID-19 diagnosticada por PCR, 73 de los cuales habían sufrido un episodio de TEV. Todos los pacientes estaban con dosis trombotoprofilaxis estándar. Los modelos se compararon utilizando el área bajo la curva (AUC).

Resultados: Es importante señalar que existe una correlación significativa entre la TEV y el ingreso en una unidad de cuidados intensivos ($p < 0,001$), y la TEV y la mortalidad a los 90 días del ingreso hospitalario ($p < 0,001$) destacando el alto impacto de la TEV en la progresión y severidad de COVID-19. Los resultados demuestran que el modelo FVL + PT no mostró ninguna capacidad predictiva (AUC 0.51). La mejor capacidad de predicción la obtuvo el *score* TiC, que se comportó mejor que las variables clínicas y genéticas por sí solas. Brevemente, el *score* TiC presentó una AUC (curva ROC) de 0,78 y una Odds Ratio de 7,16. Utilizando el *score* TiC, el 68,5 % de los episodios de TEV en nuestra cohorte podrían haberse evitado, con un número de pacientes necesario para tratar (NNT) de 2,3.

Conclusiones:

1. En resumen, la capacidad predictiva mostrada por el *score* TiC, un modelo simple de siete variantes genéticas funcionales combinado con datos clínicos, validado en diferentes poblaciones para predecir el riesgo de TEV en la población general, podría orientar la decisión clínica sobre la intensidad óptima del tratamiento anticoagulante, administrando la pauta apropiada desde el ingreso hospitalario.
2. Estos resultados pueden mejorar la prevención y el tratamiento del TEV en pacientes COVID19 a través de una trombotoprofilaxis más eficaz y segura en pacientes de alto riesgo (medicina personalizada) y, en consecuencia, reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta patología.

PO-378 Factor von Willebrand y actividad de ADAMTS13 como marcadores de gravedad en la infección por COVID-19

Marco Rico A, Marco Vera P

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Introducción: La infección por coronavirus (COVID-19) incrementa el riesgo trombotótico. Los mecanismos que conducen a este estado protrombotótico no están bien establecidos. El objetivo principal fue evaluar el factor von Willebrand (FVW) antigénico y la actividad plasmática de ADAMTS13 como marcadores de lesión endotelial en la infección por COVID-19.

Materiales y métodos: Presentamos un estudio prospectivo en pacientes COVID-19 reclutados en nuestro centro. Medimos el FVW antigénico, la actividad ADAMTS13, el dímero D y el fibrinógeno durante la primera semana una vez confirmada la infección por COVID-19.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes hospitalizados por COVID-19 (44 % en la unidad de cuidados intensivos [UCI]) y 102 pacientes COVID-19 de manejo ambulatorio. Además, se reclutaron 30 pacientes no COVID-19 hospitalizados y 30 personas sanas. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tuvieron niveles más elevados de dímero D, fibrinógeno y FVW antigénico y una actividad ADAMTS13 más baja en comparación con los pacientes ambulatorios COVID-19 ($p < 0,05$). Los pacientes ingresados en UCI presentaron los niveles más elevados de D-dímero y FVW antigénico en comparación con los pacientes de planta y ambulantes y la actividad más baja de ADAMTS13 ($p < 0,05$). Se observó un desequilibrio en la relación FVW antigénico/ADAMTS13 en COVID-19, alcanzando el nivel más alto en pacientes de UCI. A diferencia de otros pacientes hospitalizados no COVID-19, se observó una reducción significativa en la actividad de ADAMTS13 en todos los pacientes COVID-19.

Conclusiones:

3. El FVW antigénico elevado y la reducción de la actividad ADAMTS13 en pacientes con infección por COVID-19 predicen una peor evolución clínica.
4. La reducción de la actividad de ADAMTS13 podría ser un marcador asociado con COVID-19 en comparación con otras condiciones médicas agudas.

PO-379 La rigidez del coágulo como marcador de mal pronóstico en pacientes de COVID-19 hospitalizados medido por sonorreometría

López Jaime FJ¹, Martín-Téllez S¹, Doblas-Márquez A¹, Muñoz Pérez MI¹, Fernández Bello I², Montaña A¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga. ²Biopharm. Novo Nordisk. Madrid

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad respiratoria grave causada por el SARS-CoV-2 que se manifiesta de forma severa en un elevado número de pacientes. Estudios recientes han demostrado una alta incidencia de complicaciones trombóticas, confiriendo especial interés al dímero D como marcador de mal pronóstico. Sin embargo, su falta de especificidad y los largos tiempos de análisis limitan considerablemente su valor clínico. Por otra parte, los test viscoelásticos (VET) son dispositivos rápidos que han demostrado ser muy útiles para determinar el estado hemostático de los pacientes, sugiriendo un aumento de la rigidez del coágulo y la resistencia a la fibrinólisis, como los principales contribuyentes de las complicaciones trombóticas en la COVID-19.

Objetivos: Caracterización del estado hemostático de los pacientes de COVID-19 hospitalizados y su correlación con la gravedad de la enfermedad para la identificación de marcadores pronósticos.

Métodos: 69 muestras de pacientes adultos con COVID-19 fueron analizadas en el momento del ingreso hospitalario mediante las pruebas estándar (hemograma, bioquímica y coagulación) y viscoelásticas (sonorreometría por Quantra®). La necesidad de ventilación mecánica, eventos trombóticos, encefalitis, ingreso en UCI o muerte, fueron considerados como eventos adversos. SPSS statistics fue empleado para el análisis estadístico, aplicándose la prueba exacta de Fisher/chi-cuadrado para las variables cualitativas y U de Mann-Whitney/Kruskall-Wallis para las cuantitativas. El valor predictivo se determinó mediante el análisis de la curva ROC.

Resultados: 1) Un alto porcentaje de pacientes mostraron valores elevados de IL-6 (73,6 %), PCR (89,2 %), LDH (57,1 %) y ferritina (52,4 %), al igual que de los parámetros relacionados con la coagulación, como el fibrinógeno en plasma (81,4 %) y dímero D (66,2 %). Los valores elevados de fibrinógeno se asociaron con un aumento de la IL-6, estableciendo así una clara interacción entre la coagulación y la inflamación ($p = 0,028$). El análisis mediante Quantra® reveló un aumento de la rigidez del coágulo (CS), especialmente debido a la contribución del fibrinógeno (FCS), en el 63,7 % de los pacientes. Además, se observó un aumento de la resistencia del coágulo a la lisis (CSL) debido a la ausencia total de fibrinólisis en el 32,4 % de los pacientes. 2) Una edad superior a 65 años y valores aumentados de LDH, dímero D, así como de la rigidez del coágulo medido por CS, FCS y CSL, se asociaron significativamente con un peor pronóstico, caracterizado por la presencia de algún evento adverso durante el ingreso. El FCS mostró un valor pronóstico especialmente elevado para distinguir a los pacientes con sintomatología grave. De hecho, la FCS reveló el mayor valor predictivo comparado con otros parámetros ya establecidos como el dímero D (AUC: 0,715, $p = 0,047$ vs. AUC: 0,673, $p = 0,104$) (Tabla I, ver página siguiente).

Conclusiones:

1. El uso de la técnica VET por sonorreometría permite un análisis global del estado hemostático de los pacientes con COVID-19 de forma rápida y eficaz, permitiendo un diagnóstico más preciso de los pacientes en el momento del ingreso.
2. Una mayor rigidez del coágulo, especialmente debido a la contribución del fibrinógeno, se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad, pudiéndose establecer como un posible marcador pronóstico que ayude en el manejo clínico de los pacientes, tanto en el triaje, como en la determinación de nuevas estrategias terapéuticas que incluyan factores anticoagulantes.

PO-380 Valor pronóstico de parámetros hemostáticos en pacientes ingresados por coronavirus (COVID-19) y su aplicación en la práctica asistencial

Gabilondo Jalón M¹, Cadiñanos Fernández de Ocariz T², Argaluz Escudero J³, Hurtado Mendoza JL¹, Martínez Castaño MG¹,

Tabla I. Marcadores de inflamación, coagulación y parámetros de Quantra: proporción por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en los pacientes de COVID-19 sin eventos adversos frente a los que presentan eventos adversos

Test	LSN	n/total (%)	No evento adverso n/total (%)	Evento adverso n/total (%)	p-valor
Inflamación y daño tisular					
IL-6 (pg/mL)	4,4	39/53 (73,6)	28/38 (73,7)	11/15 (73,3)	1,000
CRP (mg/L)	5,0	58/65 (89,2)	41/47 (87,2)	17/18 (94,4)	0,663
LDH (IU/L)	246	36/63 (57,1)	21/45 (46,7)	15/18 (83,3)	0,008
Ferritin (ng/mL)	388	33/63 (52,4)	22/45 (48,9)	11/18 (61,1)	0,380
Coagulación					
PT (sec)	15,0	1/69 (1,4)	1/51 ²	0/18 (0)	1,000
aPTT (sec)	31,0	10/69 (14,5)	8/51 (15,7)	2/18 (11,1)	1,000
Platelet count (x 10 ³ /μL)	450	6/69 (8,7)	5/51 (9,8)	1/18 (5,6)	1,000
Fibrinogen (mg/dL)	400	48/59 (81,4)	34/44 (77,3)	14/15 (93,3)	0,259
D-dimer (μg/L)	500	45/68 (66,2)	29/50 (58)	16/18 (88,9)	0,018
Quantra®					
CT (sec)	164	4/69 (5,8)	3/51 (5,9)	1/18 (5,6)	1,000
CTH (sec)	150	5/68 (7,4)	3/50 (6)	2/18 (11,1)	0,602
CS (hPa)	33,2	24/69 (34,8)	14/51 (27,4)	10/18 (55,6)	0,031
PCS (hPa)	29,8	19/69 (27,6)	11/51 (21,6)	8/18 (44,4)	0,074
FCS (hPa)	3,7	44/69 (63,7)	28/51 (54,9)	16/18 (88,9)	0,008
CSL (%)	100	12/37 (32,4)	5/26 (19,2)	7/11 (63,6)	0,018

La primera columna indica el parámetro medido en el laboratorio, seguido del valor establecido como límite superior de la normalidad (LSN), la frecuencia de pacientes que presentan niveles superiores al LSN, la frecuencia dentro del grupo de pacientes sin acontecimientos adversos, la frecuencia en los pacientes con acontecimientos adversos y el p-valor de la diferencia entre los dos grupos establecido mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Pereda Vicandi Á¹, Pisón Herrero C¹, Cuevas Palomares L¹, Unamunzaga Cilaurren A¹, de Miguel Sánchez C¹, Robles de Castro D¹, Salcedo Cuesta L¹, Fernández Pérez M¹, Vega González de Viñaspre A¹, Gutiérrez López de Ocariz X¹, Menchaca Echevarría MC¹, Pérez Persona E¹, Rodríguez Eleta F¹, Guinea de Castro JM¹

¹Organización Sanitaria Integrada Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava. ²Universidad del País Vasco. Bizkaia. ³Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Vitoria-Gasteiz, Álava

Introducción: Vitoria-Gasteiz ha sido una de las ciudades más afectadas por la COVID-19, sobre todo en el primer pico de la pandemia. Los conocimientos médicos acerca del virus, su fisiopatología y manejo terapéutico son cada vez mayores. La aparición de complicaciones trombóticas ha sido el eje central de numerosos estudios y los parámetros hemostáticos, en su asociación con gravedad, están siendo cada vez más investigados.

Objetivo: Describir el perfil del paciente ingresado por COVID-19, estudiar la evolución de diferentes parámetros analíticos,

determinar puntos de corte, y generar modelos predictivos de gravedad y mortalidad.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo. Se han recogido antecedentes médicos y valores analíticos de los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 durante los meses de agosto a octubre de 2020, coincidiendo con el inicio de la segunda ola en nuestra área.

Resultados: Se registraron un total de 310 pacientes. El 12,6 % requirió UCI y el 16,1 % del total falleció. 80 pacientes se consideraron graves (UCI y/o *exitus*). La incidencia de eventos trombóticos fue de 2,6 %. La edad avanzada, DM [OR 2,65 (IC 1,27, 5,53)], ACV previo [OR 5,65 (IC 1,74, 18,39)], y neoplasia activa se asociaron, significativamente, con gravedad. Todos ellos, junto a la HTA (p = 0,011) se relacionaron con mayores tasas de mortalidad. La elevación del DD pico se relacionó con gravedad (p = 0,048), así como niveles altos de ferritina (p < 0,001 para gravedad y p = 0,025 para mortalidad). Se propone una escala para predecir gravedad de la COVID-19 que incluye los mejores puntos de corte obtenidos para DD (1.465 ng/mL,

$p < 0,001$) y ferritina (1.146 ng/mL, $p < 0,001$), así como comorbilidades con poder estadístico suficiente como la DM y el ACV previo, logrando una AUC de 0,802 (Sens.: 83.8 %, Esp.: 60.4 %, VPP: 42.4 %, VPn: 91.44 %). Su aplicación clínica ayudaría a identificar pacientes con posible buen pronóstico de la infección, replantear el tipo de seguimiento médico y poder evitar la saturación hospitalaria (Tabla I y Fig. 1).

Conclusiones:

1. Los eventos trombóticos están, posiblemente, infradiagnosticados en nuestra población.
2. El score propuesto, que combina datos clínicos y analíticos, es una herramienta válida para optimizar los recursos y seguimiento del paciente.

Tabla I	
Score	Puntos
DM	1
ACV	1
DD $\geq 1,465$ (ng/mL)	2
Ferritina ≥ 1.146 (ng/mL)	2
Índice de Youden ≥ 2 puntos ($p < 0,001$).	

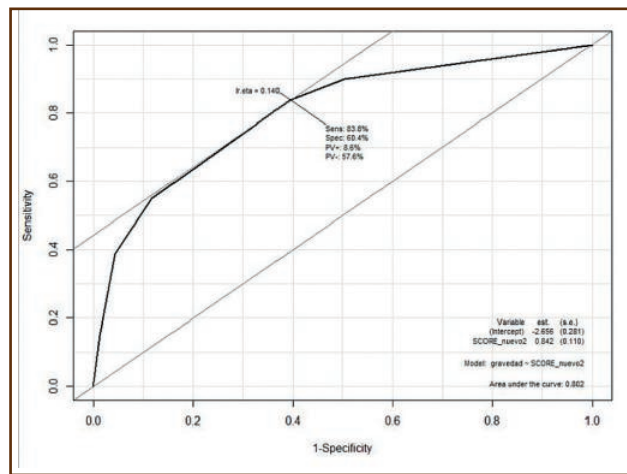


Figura 1.

PO-381 Dinámica plaquetaria en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2

Delgado-Pinos VE, Martín-Rojas RM, Pascual-Izquierdo C, Díez-Martín JL, Pérez-Rus G

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: En la actual pandemia por SARS-CoV-2, causante de COVID-19 se ha informado un estado de hipercoagula-

bilidad y complicaciones trombóticas como uno de los sucesos patológicos principales. Las plaquetas juegan un papel importante en la trombosis patológica, respuesta inflamatoria sistémica y coordinan la función y la integridad vascular mediante interacciones complejas con células endoteliales y leucocitos. El recuento de plaquetas y su dinámica son de interés para el entendimiento de estos procesos.

Métodos: Se trata de un estudio observacional y retrospectivo que incluye 221 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, ingresados en un hospital terciario español entre marzo y abril de 2020. De ellos 42 ingresaron en una unidad de críticos, y 28 fallecieron. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de trombocitopenia conocida. Las estadísticas se realizaron con el software SPSS v25.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de $63,8 \pm 13,6$ años y la estancia hospitalaria media fue de $26,25 \pm 25,32$ días. El recuento de plaquetas durante la hospitalización fue menor en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos que en los de salas generales. La media del nadir de plaquetas en el primer grupo fue $90,93 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 65$ y se alcanzó en promedio el día $+19 \pm 9$ de hospitalización, mientras que el recuento plaquetario de los pacientes no críticos fue $194,34 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 89$ y se alcanzó el día $+7 \pm 9$ ($p < 0,001$). Los no supervivientes tuvieron recuentos de plaquetas significativamente más bajos durante su hospitalización en los días $+7$ y $+15$ en comparación con los supervivientes. El nadir de plaquetas de los no supervivientes fue $115,29 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 116$ frente a $183,30 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 88$ en el grupo de supervivientes ($p < 0,001$). El pico del recuento de plaquetas también fue menor en el primer grupo (Tabla I [en página siguiente] y Fig. 1).

Conclusiones:

1. La dinámica plaquetaria en los primeros 15 días de hospitalización es similar en todos los grupos.
2. Sin embargo, los pacientes en unidades de cuidados intensivos y los que fallecen tienen recuentos de plaquetas más bajos tanto al ingreso como a lo largo de su hospitalización en comparación con los pacientes no críticos.

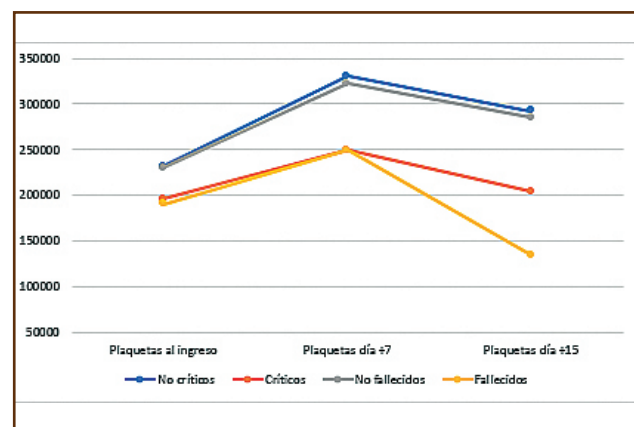


Figura 1. Dinámica plaquetaria en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

Tabla I. Recuento plaquetario al ingreso, nadir y pico en pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2

Parámetros	Críticos (n = 42)	No críticos (n = 179)	Valor p	No fallecidos (n = 193)	Fallecidos (n = 28)	Valor p
Plaquetas (x10 ³ /μL) al ingreso	195,97 ± 73	231,35 ± 110	0,01*	229,57 ± 105	190,54 ± 93	0,06
Plaquetas (x10 ³ /μL) día +7	249,09 ± 107	330,22 ± 144	0,001*	322,48 ± 139	249,36 ± 143	0,01*
Plaquetas (x10 ³ /μL) día +15	204,38 ± 144	292,49 ± 124	< 0,001*	284,65 ± 129	134,77 ± 111	< 0,001*
Plaquetas nadir (x10 ³ /μL)	90,93 ± 65	194,34 ± 89	< 0,001*	183,30 ± 88	115,29 ± 116	< 0,001*
Plaquetas pico (x10 ³ /μL)	382,69 ± 152	380,98 ± 147	0,946	390,76 ± 144	316,18 ± 161	0,012*
Días desde el ingreso al nadir	19,38 ± 9	7,08 ± 9	< 0,001*	9,22 ± 10	11,14 ± 10	0,393
Días desde el ingreso al pico	20,74 ± 15	8,27 ± 6	< 0,001*	10,65 ± 10	10,57 ± 13	0,191

*Estadísticamente significativo.

PO-382 Positividad transitoria de anticoagulante lúpico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y eventos tromboticos: experiencia de un centro

Alonso Cabrero A, Díaz López SM, Puchol Crespo A, Mayor Bastida CM, Alegre Amor A, Acedo Dominguez N

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: Conforme se ha ido conociendo el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 se ha objetivado que los eventos tromboticos suponen una complicación particular de esta patología. Recientemente se ha objetivado positividad de anticoagulante lúpico (AL) en estos pacientes, transitoria en la mayoría y que podría favorecer dicho estado protrombotico. Analizamos la positividad de AL en pacientes hospitalizados por infección SARS-CoV-2 con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en nuestro centro.

Material y métodos: Analizamos retrospectivamente pacientes hospitalizados entre marzo y noviembre de 2020 en nuestro centro con evento tromboembólico y diagnóstico SARS-CoV-2 positivo determinado mediante exudado nasofaríngeo (PCR). Se incluyeron un total de 79 pacientes, de los cuales se excluyeron 49 por no presentar determinación de AL (Tabla I).

Resultados: Se analizaron un total de 30 pacientes con determinación de AL mediante técnica de dRVVT y sílica con rango negativo < 1,24, dudoso 1,25-1,29 y positivo > 1,3. 13 (43,3 %) presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral, 16 segmentario (53,3 %) y 1 (3,3 %) paciente sufrió un accidente cerebrovascular. 7 (23,3 %) recibían anticoagulación a dosis profilácticas, 6 (20 %) debutaron con ETV y 23 (76,7 %) no recibían anticoagulación profiláctica previa. 2 (6,7 %) ingresaron en unidad de cuidados intensivos (Tabla II). En 3 (10 %) se objetivó 1.ª determinación de AL dudosa negativizando todos en 2.ª determinación. En 17 (56,7 %) la 1.ª determinación fue negativa. 10 pacientes (33 %) tenían un resultado para AL positivo. El 60 % negativizaron en la 2.ª determinación. En 2 se confirmó la positividad, 1 paciente fue dudoso y no disponemos de datos de uno. Se realizó determinación de anticuerpos anticardiolipinas IgM en 9 pacientes resultando negativa en 4, en 3 positiva y

Tabla I. Características de la muestra

Variable	Población (n = 30)
Edad (años) (mediana)	63 (31-93)
Varones (n)	21
Mujeres (n)	9
Caucásicos (n)	25
Latinos (n)	4
Otros (n)	1
Hipertensión arterial (n)	11
Diabetes mellitus (n)	2
Dislipemia (n)	13
Obesidad (n)	5
Fumadores (n)	1
Exfumadores (n)	11
Tratamiento hormonal previo (n)	0
Cirugía mayor 6 meses previos (n)	1
Eventos tromboticos previos (n)	2 (TEP y TVP)

uno de estos asociaba positividad de anticuerpos antiβ2glicoproteína I IgM, 2 dudosos. El 100 % fueron hombres con mediana de edad de 60,5 años (rango 40-76). Ninguno con cirugía mayor en los 6 meses previos. Ninguno anticoagulado previamente. 1 con trombosis venosa profunda (TVP) previa. 4 pacientes no presentaban factores de riesgo cardiovascular y 6 presentaba 1 o más. 8 pacientes no fumadores (80 %), 2 exfumadores (20 %). El evento trombotico fue TEP bilateral en 6 pacientes (60 %) y segmentario en 4 (40 %). En 2 (20 %) se asoció TVP de miembros inferiores. Ninguno precisó ingreso en UCI. 4 (40 %) no tenían profilaxis antitrombotica, 1 (10 %) recibió anticoagulación profiláctica y 5 (50 %) debutaron con ETV al ingreso. Todos fueron anticoagulados al alta, 9 (90 %) con anticoagulantes orales de acción directa y solo 1 con tinzaparina. En ninguno se han documentado nuevos eventos tromboticos hasta la fecha.

Tabla II. Características de los pacientes con determinación de AL positiva									
Paciente	Edad	FRCV	Evento trombotico	Profilaxis antitrombótica	dRVVT (ratio normalizada 1.ª det.)	Fecha 1.ª det.	dRBVT (ratio normalizada 2.ª det.)	Fecha 2.ª det.	TTPA en 1.ª det(s)
1	53	DL	TEP segmentario	No	1,36 <i>Positivo</i>	11/11/2020	1,21 <i>Negativo</i>	27/01/2021	28
2	58	HTA, DM, DL, Obesidad	TEP segmentario y TVP	No	1,39 <i>Positivo</i>	14/10/2020	1,29 <i>Dudoso</i>	22/03/2021	39,2
3	63	DL	TEP bilateral	No	1,31 <i>Positivo</i>	16/04/2020	1,19 <i>Negativo</i>	02/03/2021	39,5
4	40		TEP bilateral	Sí (dosis profilácticas)	1,39 <i>Positivo</i>	22/07/2020	1 <i>Negativo</i>	11/12/2020	29,6
5	76	HTA, DL	TEP bilateral	No	1,30 <i>Positivo</i>	17/12/2020	1,13 <i>Negativo</i>	23/03/2021	33,9
6	63		TEP bilateral	No (debut al ingreso)	1,37 <i>Positivo</i>	03/11/2020	1,15 <i>Negativo</i>	02/02/2021	29,1
7	69	HTA, DL	TEP bilateral	No (debut al ingreso)	2,12 <i>Positivo</i>	02/10/2020	1,45 <i>Positivo</i>	29/12/2020	28,3
8	65	HTA	TEP bilateral	No (debut al ingreso)	2,85 <i>Positivo</i>	18/03/2021	No realizado		35,6
9	44		TEP segmentario	No (debut al ingreso)	1,31 <i>Positivo</i>	18/01/2021	1,15 <i>Negativo</i>	15/04/2021	31,7
10	55		TEP segmentario	No	2,15 <i>Positivo</i>	30/10/2020	1,35 <i>Positivo</i>	01/02/2021	40,5

Conclusiones:

1. En la experiencia en nuestro centro la positividad para anticoagulante lúpico fue transitoria en la mayoría de los casos si bien el significado clínico de estos hallazgos aún permanece como incierto y podría no estar relacionada con una peor evolución clínica.
2. Sin embargo, se necesitan más estudios para conocer mejor su implicación clínica en estos pacientes.

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

Bibliografía recomendada:

1. Miesbach W, et al. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost 2020;26:1076029620938149.
2. Fatimah A, et al. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. Thromb Res 2020;192:152-60.
3. Devreese K, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? J Thromb Haemost 2020;18(9):2191-220.

PO-383 La valoración dinámica del dímero-D (DD) en las primeras 72 horas de ingreso en UCI podría identificar pacientes con infección COVID-19 de peor pronóstico

Perea Durán G, Muñoz Marín L, Subirana Bofill R, Reyes Kim K, Martínez de Sola M, Oliva Morera JC

Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

Introducción: La infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) se asocia a una coagulopatía caracterizada por elevación del DD y del fibrinógeno con normalidad de los tiempos de coagulación y de la cifra de plaquetas. El DD elevado se ha relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad y una menor supervivencia. En este estudio se ha analizado el significado pronóstico de la evolución del DD a lo largo del tiempo en los pacientes COVID-19 ingresados en UCI.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados en UCI con neumonía entre agosto y noviembre del 2020. Todos los pacientes recibieron profilaxis con HBPM a dosis intermedias desde el ingreso en UCI a excepción de 7 pacientes que llevaban anticoagulación crónica y la recibieron a dosis terapéuticas. Se ha analizado la incidencia de complica-

ciones tromboticas y la mortalidad de los pacientes en función de la evolución del DD durante el ingreso: ingreso en UCI, 24h, 48h, 72h, 5 y 10 días. La comparación de la media y desviación estándar (DS) del % de incremento del DD (DDINC) se realizó mediante la t de Student.

Resultados: Se incluyeron 107 pacientes (71H/36M) con una media de edad de 62.4 años (20-84). Como factores de riesgo cardiovascular: 46 % HTA, 24 % diabetes y 53 % obesidad (IMC > 30). El 46 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica (VM). El 38,3 % (n = 41) de los pacientes presentó un DD > 3000 ng/mL. La incidencia de trombosis fue de 16,8 % (n = 18). El total de eventos tromboticos fueron 22. Las trombosis venosas representaron el 95 % de los eventos tromboticos y las arteriales el 5 %. Trombosis venosas: TEP (n = 7), trombosis catéter (n = 8) y TVP EEII 27 % (n = 6). Trombosis arterial: AVC isquémico (n = 1). El 6 % (n = 4) de los pacientes con DD < 3000 presentaron trombosis frente a 34,1 % (n = 14) con DD > 3000 (p = 0,0001). Un 17,8 % de los pacientes (n = 19) fallecieron. La mortalidad fue de 9 % en los pacientes con DD < 3000 frente al 31,7 % en los pacientes con DD > 3000 (p = 0,003). La trombosis no se asoció a un aumento de la mortalidad. En 80 pacientes se pudo analizar la tendencia del DD durante las primeras 72 horas de ingreso en la UCI y se objetivaron dos patrones diferentes: pacientes en los que el DD se incrementó significativamente durante estas primeras horas y después descendió progresivamente y pacientes en los que el DD se mantuvo estable durante el ingreso en UCI. La media del DDINC en las primeras 72 horas fue del 141,40 % (DS: 205 %) en los pacientes que fallecieron frente al 51,6 % (DS: 314 %) en los que no. En cuanto a trombosis, la media del DDINC fue del 93,02 % (DS: 310 %) en los pacientes que presentaron trombosis frente al 61,8 % (DS: 206 %) para los que no. El patrón de incremento del DD se relaciona con una mayor mortalidad (Fig. 1) y una mayor incidencia de trombosis (Fig. 2), sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones:

1. La incidencia de complicaciones tromboticas en los pacientes COVID19 graves es elevada a pesar del tratamiento con HBPM a dosis intermedias aunque no se asociaron a peor pronóstico.

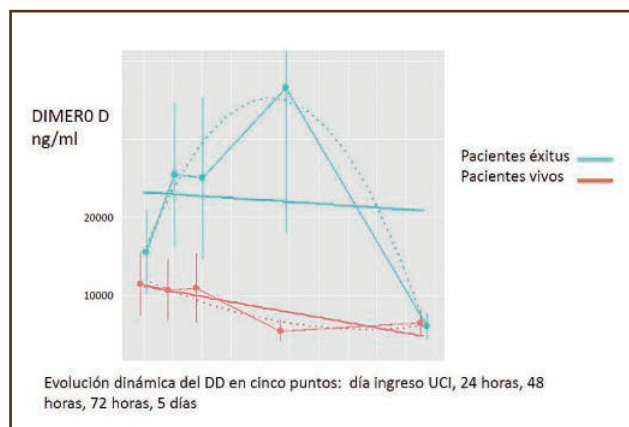


Figura 1. Evolución del DD según mortalidad.

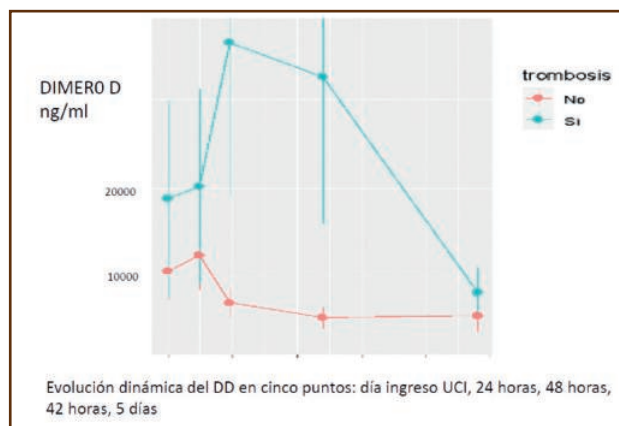


Figura 2. Evolución DD según trombosis.

2. El DD > 3000 se asoció a mayor incidencia de trombosis y mortalidad.
3. Además, la valoración dinámica del DD en las primeras 72 horas de ingreso en UCI mostró dos patrones distintos que también podrían aportar información sobre el pronóstico de los pacientes.

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

PO-384 Estudio descriptivo de ajuste de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular mediante actividad anti-Xa en pacientes ingresados en UCI con COVID-19

Aparicio Pérez C, González Teomiro AC, Fernández Camacho I, Paumard Rodríguez E, Salas Hernández F, Bermúdez Ruiz C, Carmona Flores R, Rodríguez Gómez J, Fernández Sánchez de Mora MC

Hospital Universitario Reina Sofía. Madrid

Introducción: Los pacientes con COVID-19 asocian un aumento del riesgo trombotico, sobre todo, aquellos que requieren ingreso en UCI siendo necesaria la tromboprofilaxis aunque, en muchos casos, no evita la complicación trombotica. La monitorización con anti-Xa podría ser una buena herramienta de ajuste de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En la actualidad, no existe consenso sobre la dosis profiláctica más adecuada de heparina. El objetivo de este trabajo es describir la monitorización de tromboprofilaxis mediante anti-Xa en nuestro hospital.

Métodos: Se estudian 175 pacientes en los que se realizaron determinaciones seriadas de anti-Xa con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que ingresan en la UCI entre junio 2020 y febrero 2021 de los 200 que ingresaron en este periodo con este diagnóstico. Se realiza análisis descriptivo de las características clínicas, dosis de heparina y niveles de anti-Xa e incidencia de trombosis y hemorragia de los pacientes estudiados.

Resultados: La mediana de edad fue 64 años (rango, 24-84) y el 70.2 % fueron varones. Las características clínicas de toda la serie y agrupadas según incidencia o no de trombosis se resumen en la **tabla I**. El objetivo de anticoagulación al ingreso se fijaba en función de las características clínicas del paciente y necesidades terapéuticas: el 19,4 % dosis profilácticas (anti-Xa 0.3-0.6 UI/ml), el 69.1 % dosis intermedias (0.6-0.8 UI/ml) y 11.4 % dosis terapéuticas (0.8-1.2 UI/ml). Se realizan un total de 750 determinaciones de anti-Xa. La dosis de HBPM se ajusta tras la

determinación de cada anti-Xa. La dosis media previa del total de determinaciones de anti-Xa fue 74.73 mg y tras el ajuste fue 80.25 mg siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T Student m. apareadas $p < 0.0001$). Se realiza búsqueda activa de trombosis. En 113 (64.6 %) de los pacientes monitorizados con anti-Xa se realiza un Angio-TC pulmonar con hallazgo de trombosis (TEP) en 24 casos (21.2 %), un 13.7 % respecto al total. De estos 24 pacientes, 11 (45.9 %) de ellos se diagnosticaron de TEP desde el inicio del ingreso en UCI por lo que comenzaron con dosis terapéuticas. Los otros 13, inician tratamiento profiláctico (1 (4.1 %) a dosis bajas y 12 (50 %) a dosis intermedias). El anti-Xa medio previo al evento trombotico fue 0.44 UI/ml (rango 0.10-0.86). Se producen complicaciones hemorrágicas en 10 pacientes (5.7 %). El objetivo de anticoagulación inicial en estos pacientes fue: profiláctico 1 (10 %), intermedio 7 (70 %) y terapéutico en 2 (20 %). El anti-Xa medio en el sangrado fue 0.86 UI/ml (rango 0.41-1.2)

Tabla I. Características clínicas de toda la serie y agrupadas por presencia o no de trombosis

Variable	Total	Trombosis	
		Sí	No
Factores demográficos			
Mediana de edad (años)	64 (24-84)	66,50 (35-75)	63 (24-84)
Sexo masculino	134 (70,2 %)	12 (85,7 %)	122 (68,9 %)
Comorbilidades			
Mediana IMC	31,14 (21-58)	31,11 (24-38)	31,14 (21-58)
Obesidad (grado I o superior)	133 (69,9 %)	11 (78,6 %)	122 (68,9 %)
Hipertensión arterial	111 (58,1 %)	8 (57,1 %)	103 (58,2 %)
Cardiopatía isquémica	3 (1,6 %)	1 (7,1 %)	2 (1,1 %)
Insuficiencia cardíaca	25 (13,1 %)	2 (14,3 %)	23 (13 %)
Diabetes mellitus	54 (28,3 %)	3 (21,4 %)	51 (28,8 %)
ERC	12 (6,3 %)	0	12 (6,8 %)
Enfermedad respiratoria crónica	18 (9,4 %)	0	18 (10,2 %)
Fumador activo	15 (7,9 %)	2 (14,3 %)	13 (7,3 %)
Exfumador	48 (25,1 %)	5 (35,7 %)	43 (24,3 %)
Severidad			
APACHE al ingreso	10 (1-28)	11,50 (6-20)	9 (1-28)
SOFA al ingreso	4 (2-11)	3 (2-7)	4 (2-11)
Tratamiento			
Ventilación mecánica invasiva	109 (57,1 %)	11 (78,6 %)	98 (55,4 %)
Vasopresores o inotropos	89 (46,6 %)	10 (71,4 %)	79 (44,6 %)
ECMO	7 (3,7 %)	0	7 (4 %)
Prono	91 (47,9 %)	11 (78,6 %)	80 (45,5 %)

Conclusiones:

1. El análisis de la diferencia de dosis de heparina tras el ajuste de anti-Xa muestra diferencias estadísticamente significativas lo que apoya su uso para la optimización del tratamiento con heparina en estos pacientes.
2. Nuestra serie, a pesar de una búsqueda activa con Angio-TC pulmonar, presenta una incidencia de trombosis menor que otras series ya publicadas.
3. El ajuste con dosis intermedia no disminuye la incidencia respecto a profilácticas, pero, se asocia a una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas por lo que uso no estaría justificado.
4. Las complicaciones hemorrágicas se relacionan con niveles altos (intermedios o terapéuticos) de heparina.
5. No obstante, es necesario incluir un mayor número de pacientes que permitan establecer grupos más homogéneos para poder realizar un análisis comparativo.

P0-385 Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las trombosis venosas asociadas a COVID-19 en pacientes no críticos en el área de salud clínica Malvarrosa

Arroyo Martín, Ignacio¹, Cámara Gallego, Ángela¹, De Moya Romero, Juan Ramón¹, Morello González, Daniela¹, Rivada Domínguez, Marcos¹, Quezada Reynoso, Antonio², Martí Sáez, Edelmira¹

Servicios de ¹Hematología y ²Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Introducción: Desde la descripción de los primeros casos afectos por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) y su enfermedad asociada (COVID-19), se ha identificado un perfil protrombótico en estos pacientes, sobre todo en los más graves. La COVID-19 grave se ha asociado a aumento de trombosis venosa con aumento de morbimortalidad. La incidencia de trombosis en pacientes con COVID-19 moderada o leve se desconoce y el manejo de ésta no está bien establecido.

Objetivos: Describir el perfil de paciente y el tipo de trombosis asociada a pacientes afectados de COVID-19 no crítico y evaluar el tipo y duración del tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

Métodos: Análisis de los pacientes incluidos en el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE) en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa en nuestro centro entre el 20 de septiembre de 2020 y el 20 de mayo de 2021 con al menos un control ambulatorio. Se consideraron trombosis asociadas a COVID-19 aquellas diagnosticadas hasta 60 días después del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

Resultados: Entre el 20 de septiembre de 2020 y el 20 de mayo de 2021 se registraron 153 trombosis venosas en 88 (57.52 %) hombres y 65 (42.48 %) mujeres. Del total, 33 (21.56 %) se habían producido tras el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. En la **tabla I** se muestran las principales características de los pacientes y los episodios de trombosis asociadas o no a infección por SARS-CoV-2. Del total de trombosis relacionadas con la COVID-19, 5 (15.2 %) fueron trombosis venosas profundas (TVP) aisladas y 25 (75.76 %) tromboembolismo pulmonar (TEP) (8 casos, 24.2 %, con TVP asociada). En 25 (75.8 %) pacientes la infección había requerido ingreso, con una mediana de 16 días de hospitalización. La trombosis se produjo durante el mismo ingreso en 24 (69.7 %) pacientes y se diagnosticó de manera ambulatoria en 9 (24.2 %). El momento de aparición de la trombosis tras el ingreso por la infección por SARS-CoV-2 fue a los 8 días (-2, 60). El tratamiento agudo fue heparina en todos los pacientes y dos requirieron fibrinólisis. A largo plazo se emplearon los tratamientos indicados en la **tabla II**. En el momento

del análisis, del total de pacientes, 27 habían superado 90 días de tratamiento, pero solo en 5 (15,1 %) se había suspendido. La mediana de seguimiento fue de 113 días (19, 204), no registrándose en el momento del análisis ninguna recurrencia de trombosis ni muertes en los primeros 30 días tras el diagnóstico.

Conclusiones:

1. En nuestra área de salud en un periodo de 8 meses se registraron 33 trombosis asociadas a infección por SARS-CoV-2 en pacientes no críticos. Esta cifra supone más del 20 % del total.
2. Algunos episodios fueron diagnosticados de manera ambulatoria, debemos instruir a los pacientes con COVID-19 en signos y síntomas de alarma de trombosis.
3. Acorde con la literatura, la mayor parte de las trombosis fueron pulmonares.
4. Se deberá realizar un seguimiento mayor para valorar el riesgo de recurrencia de estos pacientes a largo plazo y establecer una duración adecuada del tratamiento.

Conflicto de intereses: la Dra. Martí declara haber recibido honorarios de Daiichi-Sankyo, Bristol-Myers, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim y Leo Pharma. El resto de autores no presentan conflicto de intereses.

PO-386 Incidencia, características y evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con trombocitopenia inmune primaria. Experiencia en nuestro centro

Pardo Vela AM, Masana Flores E, Entrena Ureña L, Jurado Chacón M

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La presencia de trombocitopenia en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha observado hasta en un tercio de los pacientes, considerándose un factor de riesgo independiente de mortalidad. Se han descrito varias series de casos de trombocitopenia inmune (PTI) secundaria a esta infección, que podría actuar como *trigger* de la desregulación inmune, ya demostrado en otras infecciones virales. Asimismo, se han notificado series de casos de pacientes con PTI crónica ya conocida que desarrollan esta infección. En el estudio multicéntrico realizado por el Grupo Español de Trombocitopenia Inmune se objetiva un mayor riesgo de infección severa con necesidad de hospitalización y una tasa de recaída de la PTI del 46 % con buena respuesta a corticoides. Las recientes guías del British Society of Hematology recomiendan el tratamiento con corticoide sobre los análogos del receptor de la trombopoyetina ante el riesgo trombotico añadido por la infección. Presentamos la experiencia en nuestro centro.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que son evaluados y comparados 5 pacientes diagnosticados previamente de trombocitopenia inmune primaria que presentan infección por SARS-CoV-2 durante su seguimiento en nuestro centro.

Tabla I. Características de los pacientes y episodios de trombosis asociada a COVID-19 o no

	COVID-19	No COVID-19
Pacientes	33	120
Género (hombres) (n, %)	22 (66,7 %)	66 (55 %)
Edad media (años, DT)	64 (± 13)	67 (± 15)
Tipo de trombosis (TEP) (n, %)	25 (75,8 %)	69 (57,5 %)

Tabla II. Tratamiento antitrombótico en pacientes con trombosis asociada a COVID-19

Tratamiento agudo (n, %)	Tratamiento largo plazo (n, %)
HBPM (31, 93 %)	Acenocumarol (16, 48,5 %)
Fondaparinux (1, 3 %)	HBPM (7, 21,2 %)
Heparina no fraccionada (1, 3 %)	ACOD (10, 30,3 %)

HBPM: heparina de bajo peso molecular; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

Resultados: Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 son pacientes con diagnóstico de PTI crónica, 4 de ellos habían recibido tratamiento inmunosupresor durante largo tiempo con corticoide y micofenolato, 2 de los casos además esplenectomizados y tratados con rituximab. Tres de los 5 pacientes presentaron una reagudización con trombopenia severa, sin hemorragia y con necesidad de tratamiento: el paciente 1 responde inmunoglobulinas, el 2 a dexametasona y el 3 a tratamiento combinado con ambos y aumento de romiplostim. Respecto a la infección por

SARS-CoV-2, solo uno presentó infección grave con necesidad de soporte ventilatorio y oxigenoterapia a alto flujo, tratamiento con corticoide, remdesivir y suero hiperinmune. El resto de pacientes tuvieron clínica leve y solo precisaron tratamiento sintomático (Tabla I).

Conclusiones:

1. En nuestra experiencia, la infección por SARS-CoV-2 fue un desencadenante de la reagudización de PTI en 3 de los 5 pacientes, con buena respuesta al trata-

Tabla I.					
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Fecha de diagnóstico	2001	2004	2013	2013	2008
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer
Edad	71	52	34	61	50
Comorbilidad	Diverticulitis. Diabetes corticoidea	Diabetes de difícil control	Cólicos nefríticos de repetición. Cefalea mixta	Trombosis venosa cerebral junio 2019. Osteoporosis con fractura vertebral	Ninguno
Líneas de tratamiento recibidas	Corticoides (2001,2013-2016, rescates 2017-2020, abril 2020-actualidad) IGIV (en sangrados) Esplenectomía (2002) Eltrombopag (2013-2016, 2017-2020) Romiplostim (2016, 2017, octubre 2020) Rituximab (2013, 2016)	Corticoides IGIV (en sangrados) Esplenectomía (2005) Rituximab (marzo 2007-marzo 2018) Eltrombopag (diciembre 2018-enero 2018) Romiplostim (enero 2019-actualidad) MMF (marzo 2019)	Corticoides (pulsos 2018, abril 2020-junio 2020) IGIV (en sangrados) Eltrombopag (septiembre 2018-mayo 2020) Romiplostim (mayo 2020-actualidad)	Corticoides (marzo 2013, 2015, 2017, mayo 2019, junio 2019-enero 2020, abril 2021-actualidad) IGIV (en sangrados) Eltrombopag (agosto 2018-mayo 2019) Romiplostim (mayo 2019-julio 2019) MMF (octubre 2019-actualidad)	Pulso de corticoide al diagnóstico
Tratamiento al diagnóstico COVID-19	Romiplastim 250 mcg Prednisona 15 mg MMF 720 mg/12 horas	MMF 1000 mg DE + 750 mg CE Romiplostim 250 mcg	MMF 500 mg DE + 250 mg CE	Abstención terapéutica	
Sintomatología COVID-19	Insuficiencia respiratoria Neumonía bilateral	Leve	Leve	Asintomática	Asintomática
Estancia en el centro asistencial	26 días de ingreso hospitalario. Soporte respiratorio con ONAF	No	No	No	No
Tratamiento para SARS-CoV-2	Remdesivir, bolos de corticoides y 1 dosis suero hiperinmune	Sintomático	Sintomático	Sintomático	Sintomático
Reagudización de la PTI	Sí. Trombopenia severa al diagnóstico COVID-19 Necesidad de IGIV	Sí. Trombopenia severa al diagnóstico COVID-19 Necesidad de IGIV sin mejoría y posteriormente dexametasona 8 mg/24 horas x 4 días	Sí. Trombopenia severa al diagnóstico COVID-19 Aumento romiplostim a dosis plenas, pulso dexametasona 8 mg/24 horas x 4 días e inicio MMF	No	No

miento de rescate. Por otra parte, pese a que la inmunosupresión de larga data presenta riesgo de infecciones, solo uno de los pacientes precisó tratamiento y soporte ventilatorio, siendo la infección leve en el 80 % de nuestros casos.

2. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y nivel de evidencia para valorar la evolución de la infección SARS-CoV-2 en pacientes con PTL.

Declaración de conflicto de interés: no existe conflicto de intereses.

PO-387 Trombosis cavo-pulmonar y trombocitopenia inducida por heparina en un paciente con neumonía grave por SARS-CoV-2

Flores Morán MS, Maiques Llacer JM, Gómez-Junyent J, Díez-Feijóo Varela R, Román Bravo OD, Gimeno Vásquez E, Merchán Ruiz BM, Abella Monreal E, Sánchez González B, Pinzón Mariño S, Salar Silvestre A, Jiménez Martínez C

Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: La infección por el SARS-CoV-2 moderada-grave produce un estado protrombótico que puede acompañarse de plaquetopenia y eventos trombóticos como se ha descrito en el 10-40 % de los pacientes en UCI. La plaquetopenia se constata en el 36 % de los infectados por el SARS-CoV-2, con mayor prevalencia en los casos graves. Las guías para el manejo de la infección por SARS-CoV-2 incluyen el uso profiláctico o terapéutico de la HPBM. La Trombopenia Inducida por Heparina (TIH) se registra en el 0.2 % de los pacientes con la administración de HPBM. La mortalidad por HIT se describe en menos de un 2 % de casos cuando se realiza un diagnóstico temprano pero esta se incrementa hasta el 20 % si el diagnóstico es tardío

Caso clínico: Varón de 73 años que tiene antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Parkinson. Acudió a ur-

gencias por clínica de mal estado general y febrícula con PCR para SARS-CoV-2 positivo. A los 10 días re-consultó por mala evolución con disnea grave. Al examen físico destacaba una frecuencia de 110 latidos por minuto, saturación (StO₂) de 96 % y crepitantes finos bilaterales. En la gasometría arterial con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 0.9 la presión de oxígeno (pO₂) fue de 75.8mmHg por lo que se orientó como síndrome distrés respiratorio agudo grave secundario a neumonía por SARS-CoV-2. Ingresó en UCI, se inició ventilación mecánica invasiva y se trató según protocolo que incluía tocilizumab, dexametasona, enoxaparina dosis intermedias y ceftriaxona. El paciente mejoró del cuadro respiratorio con disminución progresiva de las necesidades de oxígeno por lo que paso a una unidad convencional. En el estudio analítico del décimo día desde su ingreso, se registró una cifra de plaquetas de 60 x 10⁹/L con recuentos previos normales. A las 48 h, la cifra de plaquetas fue 23 x 10⁹/L a la vez que se constató incremento de D-dímero (> 35000 mcg/L). Se realizó un angioTC de tórax que evidenció tromboembolismo pulmonar y trombo no estenosante de 27 mm en vena cava superior (Fig. 1). El frotis de sangre periférica confirmó la trombopenia y la ausencia de esquistocitos. Se realizó el diagnóstico de alta probabilidad de TIH tras aplicar los criterios de puntuación de las 4Ts* (Tabla 1). Se retiró la HBPM que se sustituyó por fondaparinux 7.5 mg día. En la figura 2 se muestra la evolución de los recuentos de plaquetas desde el ingreso hasta la recuperación de la cifra de plaquetas hasta el alta. El diagnóstico se confirmó con el resultado de los anticuerpos factor plaquetario (PF4) 4.6 U/mL (positivo > 1).

Discusión: El estudio etiológico de la trombocitopenia en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 debe de hacerse de manera dirigente y exhaustiva (coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica o el síndrome hematófagocítico) pero no se puede olvidar a la TIH ya que el retraso en este diagnóstico puede tener asociada una gran morbilidad.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Tabla I. Criterios HIT				
	Paciente	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	2	Disminución del > 50 % o más de > 20 x 10 ⁹ U/l	Disminución del 30-50 % o menos de 10-19 x 10 ⁹ U/l	Disminución menor del 30 % o menos de 10 x 10 ⁹ U/l
Tiempo de disminución de plaquetas	2	Del día 5-10 o < 1 día con heparina (si se usó en los últimos 30 días)	> 10 días o tiempo no claro, o < 1 día con heparina (si se usó en los últimos 30-100 días)	< 4 días
Trombosis u otra secuela	2	Trombosis probada, necrosis piel, o reacción sistémica después de bolo de heparina	Trombosis progresiva, recurrente o silente, lesiones eritematosas en piel	Ninguna
Otras causas	1	No evidente	Posible	Definitiva
Total	7 puntos			

0-3 puntos: baja probabilidad (riesgo de HIT < 1 %). 4-5 puntos: probabilidad intermedia (riesgo de HIT alrededor del 10 %). 6-8 puntos: alta probabilidad (riesgo de HIT alrededor del 50 %).

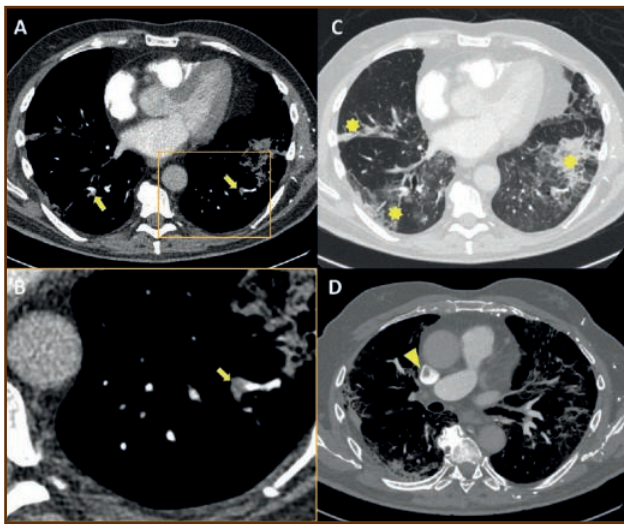


Figura 1. AngioTC de arterias pulmonares. A. Sección axial al nivel de las bases pulmonares, en ventana de mediastino, con pequeños defectos de repleción por trombos en arterias segmentarias y subsegmentarias (flechas). B. Imagen focalizada con un pequeño trombo (flecha) en una bifurcación arterial. C. Mismo nivel de corte que en A, en ventana de pulmón, con opacidades y bandas irregulares por la afectación pulmonar por SARS-CoV-2. D. Defecto de repleción por trombo en la vena cava superior (punta de flecha).

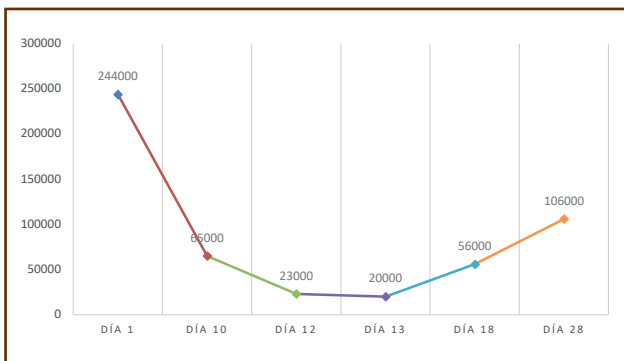


Figura 2. Evolución de cifra de plaquetas. Día 1: inicio HPBM 1 mg/ kg/día. Día 10: primer día de descenso de plaquetas. Día 12: se suspende HPBM. Día 13: recuento más bajo del paciente. Día 18: inicia ascenso progresivo de plaquetas, primer día > 50 000/uL. Día 28: recuperación de plaquetas > 100 000/uL.

PO-388 Incidencia de trombosis en pacientes ingresados por COVID. Experiencia en nuestro sector sanitario

Paúl Vidaller PJ, Barberá Pérez PM, Salas Jarque J, Auría Caballero C

Hospital de Barbastro. Barbastro, Huelva

Introducción: Los eventos trombóticos son una de las complicaciones frecuentes en pacientes ingresados por COVID-19. Aunque la incidencia se estima en torno al 3 %, resulta muy va-

riable dada la heterogeneidad de los estudios realizados. Por ello hemos decidido revisar la incidencia de eventos trombóticos en nuestro sector sanitario, valorando la tasa de mortalidad que conlleva y su diferente proporción en pacientes ingresados en planta y/o unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Métodos: Se han revisado los informes de alta y la evolución clínica de todos los pacientes adultos ingresados en el Hospital de Barbastro entre marzo de 2020 y marzo de 2021, recogiendo sus características demográficas y los eventos trombóticos (tromboembolismo pulmonar - TEP - y trombosis venosa profunda - TVP -) documentados en los registros informáticos. Se ha revisado, por último, el desenlace clínico tras el ingreso (alta a domicilio vs. fallecimiento).

Resultados: En este periodo ingresaron por COVID-19 en el Hospital de Barbastro un total de 718 pacientes, con una mediana de edad de 72 años (rango 18-100 años). 393 de ellos fueron varones (54,7 %) y 325 fueron mujeres (45,3 %). Un 9,05 % del total (68 pacientes) requirieron ingreso en UCI. De todos los pacientes ingresados por COVID fallecieron 141 (19,36 %). Se documentaron un total de 24 eventos trombóticos, lo que representa un 3,34 % de los pacientes. Se registraron un total de 11 TEP confirmados (1,53 % de los pacientes) y 3 episodios de TVP (0,42 %), además, existió una alta sospecha clínica de TEP en 10 casos (1,39 %), que no pudieron ser confirmados con las pruebas diagnósticas pertinentes. Dos de los tres episodios de TVP fueron asociados a catéter venoso central. La incidencia de episodios trombóticos en pacientes ingresados en UCI (7/68, 10,2 %) fue estadísticamente superior a la de pacientes ingresados en planta (17/650, 2,62 %) (p < 0,001). La mortalidad en pacientes con eventos trombóticos (14/24, 58,3 %) fue superior a la del resto de pacientes (127 de 694, 18,3 %) (p < 0,001).

Conclusiones:

1. A pesar de una tromboprofilaxis adecuada, un 3,34 % de los pacientes presentaron eventos trombóticos: 11 TEP confirmados, 10 con muy alta sospecha clínica de TEP y 3 TVP.
2. La incidencia de episodios trombóticos en pacientes de UCI es elevada (10,2 %), y superior a la de pacientes no UCI (2,62 %).
3. Los eventos trombóticos en pacientes ingresados por COVID conllevan una mortalidad muy elevada (58,3 %).

PO-389 Trombosis asociada a COVID-19: experiencia en nuestro centro

Morente Constantín E¹, Mesa Simón B¹, Burgos Ruiz AJ², Jurado Chacón M¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Granada. ²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Campus de la Salud de Granada. Granada

Introducción: La trombosis asociada a infección por COVID-19 complica frecuentemente su curso clínico, asociándose a fallo multiorgánico y a alta mortalidad. La inflamación y la

coagulopatía son comunes, con elevación de ferritina, citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8), dímero-D (DD) y productos de degradación del fibrinógeno. Se han descrito procesos trombóticos arteriales y venosos en diferentes localizaciones, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) los episodios trombóticos más frecuentes. El riesgo de tromboembolismo venoso sigue siendo alto en pacientes hospitalizados a pesar de la profilaxis antitrombótica. La tasa de eventos tromboembólicos se ha estimado en torno a un 25-30 %, especialmente en pacientes críticos y con ventilación mecánica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de TVP y TEP asociados a infección por COVID-19 en nuestro centro, en 2020.

Resultados: Contamos con 65 pacientes con infección por COVID-19 y trombosis, todos con confirmación por PCR, excepto 3 casos (PCR negativa, pero alta sospecha). Se trató de 28 mujeres y 37 hombres, con una media de edad de 69,49 años (mediana: 73, rango: 23-92). Fallecieron 14 pacientes (21,5 %): el 57 % tenían TEP y el 43 %, TVP. 14 pacientes (21,5 %) recibieron tratamiento anti-IL-6 (tocilizumab). La media del valor de ferritina fue de 1.594,73 ng/mL (rango: 35-33.500). 3 pacientes desarrollaron TVP + TEP, 16 pacientes sufrieron TVP y 46 tuvieron TEP. La trombosis se produjo, como media, en el día 13,91 desde el inicio de la infección. El 69 % de los pacientes (45) tenía factores de riesgo cardiovascular, mientras que el 31 % no tenía (20 pacientes). 1 paciente estaba anticoagulado previamente al episodio trombótico por fibrilación auricular. La media del DD fue de 19,65 mg/L en pacientes con TEP, en pacientes con TVP fue de 6,62 mg/L y en pacientes con TVP y TEP fue de 8,57 mg/L. En 19 pacientes se diagnosticó el proceso trombótico de manera concomitante a la infección por COVID-19 en el momento del ingreso en Urgencias (12 TEP, 6 TVP y 1 TVP + TEP), por lo que estos pacientes se anticoagularon directamente. En cuanto al resto de pacientes (46), se produjo el episodio trombótico a pesar del tratamiento con HBPM: dosis profilácticas en 28 pacientes (61 %) -> bemiparina 2.500 UI en 4 pacientes (9 %) y bemiparina 3.500 UI en 24 pacientes (52 %), dosis terapéuticas en 18 pacientes (39 %) -> bemiparina 5.000 UI en 6 pacientes (13 %), bemiparina 7.500 UI en 8 pacientes (17 %) y bemiparina 10.000 UI en 4 pacientes (9 %).

Conclusiones:

1. La prevalencia de TVP y TEP ha sido mayor, según nuestra experiencia, en pacientes que han recibido HBPM a dosis profilácticas frente a las terapéuticas.
2. La mortalidad en los pacientes que han tenido un evento trombótico asociado a la neumonía por coronavirus es elevada, cifrándose en un 21,5 % en los datos que hemos recogido.
3. Solo 1 paciente de nuestra serie (de un total de 65) ha tenido un evento trombótico estando anticoagulado previamente a contraer la infección, lo que apunta a que los pacientes que usan anticoagulación de forma indefinida por otros motivos también están protegidos de los eventos trombóticos derivados de la infección por coronavirus.

PO-390 Recaída de la púrpura trombocitopénica inmune tras la vacunación frente al SARS-CoV-2

Castilla García L, Aspa Cilleruelo JM, García Ramírez P, Callejas Charavía M, Magro Mazo E, Gutiérrez Jomarón I, Gil Fernández JJ, Marina Argüello M, Martínez Vázquez C, López de Hontanar G, Rodríguez Barquero PA, García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: La PTI es una enfermedad autoinmune, caracterizada por un bajo recuento de plaquetas, asociada a complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales. Las vacunas, principalmente la del sarampión-papera-rubéola, se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Esto puede explicarse por diferentes mecanismos, entre ellos una reacción autoinmune debida a mecanismos de mimetismo molecular por parte de las partículas del virus, una respuesta mediada por el antígeno o incluso una respuesta inmunitaria a algunos de los conservantes de la vacuna. Han sido descritos recientemente casos de PTI en el seno de infección por SARS-CoV-2 y también se han comunicado casos de PTI tras la administración de vacunas frente al COVID-19 tanto de ARNm como adenovirus. Dado que la mayor parte de la población mundial acabará recibiendo la vacuna contra el SARS-CoV-2, es de vital importancia alertar y describir todos los hallazgos en relación estas.

Objetivo: Exponer la experiencia de 3 casos de reagudizaciones de PTI en el contexto de vacunación frente a SARS-CoV-2.

Resultados: El primer caso es una mujer de 24 años diagnosticada de PTI en 2012 con un recuento de plaquetas estable de alrededor de 30.000/mm³, sin precisar tratamiento ni complicaciones hemorrágicas. El 1 de marzo recibió la primera dosis de la vacuna Oxford-AstraZeneca. Al cuarto día tras la vacuna la paciente presentó un recuento de plaquetas de 7.000/mm³, sin ningún signo de hemorragia activa. Se inició tratamiento con corticoides (prednisona 1 mg/ kg/día), alcanzando una cifra de plaquetas > 100.000/mm³ a los 7 días de tratamiento. El segundo caso es una mujer de 46 años que se diagnosticó PTI en la infancia, esplenectomizada a los 17 años, con múltiples recaídas que requirieron tratamiento con esteroides, inmunoglobulinas y sulfonas. En el momento de la vacunación, estaba bajo tratamiento con romiplostim (2 µg/ kg cada 15 días), con un recuento de plaquetas estable > 100.000/mm³. 3 días después, la paciente acude a urgencias por metrorragia con una cifra de plaquetas de 25.000/mm³. Se inició tratamiento con corticoides (prednisona 1 mg/ kg/día), experimentando una evolución favorable con > 75.000/mm³ plaquetas tras 3 días de tratamiento. Ninguna de las pacientes presentó signos de coagulopatía secundaria en las pruebas de hemostasia. Por último, el tercer caso se trata de un varón de 75 años con diagnóstico de PTI desde 2019 con cifra de plaquetas estables en torno a 80.000/mm³ sin necesidad de tratamiento. En analítica de control presenta trombopenia grave de 8.000/mm³ al segundo día de la administración de la 2.º dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech. Inicia tratamiento con corticoides (prednisona 1 mg/ kg/día) con cifra de plaquetas > 50.000/mm³ al 4.º día de tratamiento. Todos los casos han sido notificados a la Agencia Española de Farmacovigilancia (AEMPS).

Conclusiones:

1. Estudios previos han mostrado la correlación entre la vacuna frente al COVID-19 y la PTI, pero la relación con la recaída solamente ha sido especulada.
2. El momento de aparición, la respuesta precoz al tratamiento esteroideo y la estabilidad plaquetar previa nos hacen creer en una relación causal.
3. Por lo tanto, en los pacientes con PTI preexistente, sería prudente obtener un recuento de plaquetas antes y después de la vacunación para evitar eventos hemorrágicos fatales.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-391 Infección aguda por SARS-CoV-2 y "long-COVID"

García Bacelar A, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Gómez García L, de la Fuente Graciani I, Bourgeois García M, Golvano Guerrero E, Pérez Martínez C, Caballero Berrocal JC, Pérez González S, García de Coca A, Cuello García R, Acevedo García R, Tamayo Velasco A, Herrera Robles K, Peñarrubia Ponce MJ

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: De forma reciente cada vez tiene más relevancia el término "Long-COVID" que hace referencia a un nuevo síndrome emergente y cada vez más prevalente, que abarca una gran cantidad de síntomas debilitantes con parámetros analíticos como el dímero D elevado y persistencia de hallazgos radiológicos.

Objetivos: Comprender las alteraciones de la hemostasia y evaluación de marcadores de inflamación en 200 pacientes ingresados por SARS-CoV-2 entre el 25 de marzo y el 30 de abril de 2020. Finalmente, examinamos la relación entre el dímero D persistentemente elevado en pacientes que precisaron ingreso como ambulatorios y sus posibilidades implicaciones terapéuticas.

Resultados: En nuestro estudio la mediana de edad fue de 67 años, siendo el 74 % hombres. En el 90 % de los pacientes el motivo de ingreso fue la existencia de 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 en UCI el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Al ingreso, la mayoría de los pacientes (87 %) presentaban niveles elevados de dímero D (> 7.500 ng/ml), ferritina (> 450 ng/mL) e IL-6 (> 30 pg/ml). Se observó una cifra media de plaquetas de 97.000/mm³, alargamiento del tiempo de protrombina (TP) > 3 s y acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 23 s en el 38 % de los pacientes. Se aplicó el SCORE SEPSIS INDUCED COAGULOPATHY para el diagnóstico de SIC, cumpliendo criterios hasta un porcentaje nada desdeñable del 20 % de los pacientes. La mortalidad fue del 32.5 % en los primeros 10 días desde el ingreso. Se observaron niveles persistentemente elevados de dímero D (> 500 ng / ml) en el 35,7 % de los pacientes que precisaron ingreso hasta 4 meses después

de la infección por SARS-CoV-2. De forma llamativa, se objetivó una elevación mantenida del dímero D en pacientes que no había precisado ingreso y que habían sido tratados de forma ambulatoria, siendo un total de 29 % (n = 50 pacientes ambulatorios). Por el contrario, la alteración en parámetros analíticos relacionados con la coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno, cifra de plaquetas) e inflamación (PCR, IL-6, LDH y ferritina) habían vuelto a la normalidad en > 80 % de los pacientes convealescentes tras el ingreso. El 58 % de los pacientes en consultas posteriores de atención primaria presentaban síntomas incluidos dentro de la definición del término "Long-COVID", siendo lo más común la presencia de astenia. La evolución radiológica fue más lenta y con necesidad de realización de angiografía pulmonar en aquellos pacientes con alteración en las pruebas de coagulación.

Conclusiones:

1. Curiosamente, el valor de dímero se mantuvo persistentemente elevado a pesar de la normalización de los marcadores inflamatorios y otros parámetros de coagulación en la mayoría de los pacientes.
2. Tras realizar una amplia búsqueda en la literatura y dado el reducido manejo en este subgrupo de pacientes, se puede establecer que se requerirán estudios avanzados para dilucidar los mecanismos que de forma fisiopatológica e inmunotrombótica sustentan los niveles elevados de dímero D durante la fase de recuperación.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-392 Comparación de los eventos tromboembólicos venosos en 1.ª y 2.ª ola de la COVID en el Hospital Universitario de Móstoles

Vázquez Rodríguez MC, Fernández Jiménez B, Montero Martín L, Díaz Mogollón AA, Martínez Rodríguez M

Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Introducción: Desde la aparición de la COVID-19, se han publicado muy diferentes incidencias de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y, desde que se tuvieron los primeros datos al respecto, y su repercusión en la supervivencia, las recomendaciones de tromboprofilaxis se universalizaron. Actualmente estamos a la espera de los ensayos randomizados aleatorizados puestos en marcha que nos den soporte sobre la mejor estrategia de tromboprofilaxis a seguir, según la gravedad del paciente. El objetivo de este estudio es conocer y comparar la incidencia de complicaciones trombóticas en 1.ª y 2.ª ola de la COVID-19 en el Hospital Universitario de Móstoles, así como las principales características clínicas de los pacientes ingresados.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Móstoles, con ETV muy probable o confirmada durante los períodos comprendidos entre el 1 de marzo y el 31 de mayo, y el 1 de agosto y el 30 de noviembre de 2020, respectivamente.

Los pacientes se identificaron a través del sistema de codificación y los datos, que se obtuvieron de las historias médicas electrónicas, se introdujeron en la plataforma TROMBOCOVID, *software* REDCap de captura de datos electrónicos, mantenida por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia.

Resultados: Durante los periodos descritos, ingresaron por COVID-19, un total de 890 y 623 pacientes, de los cuales presentaron ETV 65 (7.3 %) y 28 (4.7 %), respectivamente. La media de edad fue similar, 65 vs. 68 años, con un predominio del sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la dislipemia (Tabla I). El evento trombotico más frecuente en las dos etapas fue el tromboembolismo pulmonar (TEP), sin embargo, durante la primera ola el 40 % se consideró muy probable TEP, a diferencia de la segunda donde en el 78.5 % se pudo confirmar con prueba de imagen. La media de tiempo desde el inicio de los síntomas por COVID-19 y desde el ingreso, hasta el diagnóstico de ETV fue semejante en los dos periodos. En cuanto a la tromboprolifaxis, desde muy al inicio, se aplicó desde el Servicio de Urgencias un protocolo de profilaxis con heparina de bajo peso molecular ajustado a peso, de tal manera que, la mayoría de los pacientes que han desarrollaron ETV sin tromboprolifaxis, son en su mayoría pacientes con diagnóstico de ETV en el mismo momento de la visita a la urgencia. La mortalidad ha sido claramente inferior en la 2.ª ola (47.7 % vs. 21.4 %), siendo en las 2 olas en pacientes con ETV tardía (Tabla II).

Conclusiones:

1. La incidencia de ETV que hemos encontrado en ambos periodos ha sido mayor de la previamente estimada en la literatura, en paciente médico hospitalizado, antes de la aparición de la COVID-19.

Tabla I. Características clínicas y demográficas de pacientes hospitalizados por COVID-19 con ETV		
Periodo de estudio - muestra (n)	1.ª ola - 65	2.ª ola - 28
Edad - media de años	65	68
Sexo masculino - n (%)	43 (66,2)	16 (57,1)
Comorbilidades - n (%)		
Hipertensión arterial	28 (43,1)	13 (46,4)
Dislipemia	33 (50,8)	11 (39,3)
Diabetes <i>mellitus</i>	17 (26,2)	9 (32,1)
Obesidad	12 (18,5)	4 (14,3)
Tabaquismo	2 (3,1)	1 (3,6)
Enfermedad pulmonar	6 (9,2)	2 (7,1)
Factores de riesgo de ETV - n (%)		
Catéter venoso central	2 (3,1)	0
Cáncer activo	7 (10,8)	1 (3,6)
Antecedentes de ETV	3 (4,6)	2 (7,1)
Trombofilia	1 (1,5)	0

Tabla II. Características de episodios de ETV en pacientes hospitalizados por COVID-19		
Periodo de estudio - n	1.ª ola - 65	2.ª ola - 28
Tipo ETV - n (%)		
TEP confirmado	35 (53,8)	22 (78,5)
TEP probable	26 (40)	4 (14,3)
TVP confirmada	2 (3,1)	1 (3,6)
Otras trombosis	2 (3,1)	1 (3,6)
Tiempo desde inicio de síntomas hasta ETV - media de días	15	13
Tiempo desde ingreso hasta ETV - media de días	7	7
Tipo de ETV según momento del diagnóstico - n (%)		
ETV precoz (menos de 48 horas desde el ingreso)	12 (18,5)	8 (28,6)
ETV tardía (más de 48 horas desde el ingreso)	53 (81,5)	20 (71,4)
<i>Incidencia Global ETV (%)</i>	7,3	4,7
<i>Tromboprolifaxis con HBPM - n (%)</i>	54 (83,1)	20 (71,4)
Dosis estándar	26 (48,1)	2 (10)
Dosis ajustada a peso	23 (42,6)	15 (75)
Dosis intermedia	3 (5,6)	2 (10)
Dosis terapéutica	2 (3,7)	1 (5)
<i>Exitus - n (%)</i>	31 (47,7)	6 (21,4)

2. A pesar del mejor manejo de la enfermedad durante la 2.ª ola, hemos seguido objetivando un número significativo de complicaciones tromboembólicas que parecen asociadas al SARS-CoV-2 y no solo al estado proinflamatorio que desencadena.
3. Las características de los pacientes que se trombosaron son bastante similares en las 2 cohortes, donde hubo un predominio masculino y los factores de riesgo vascular parecen tener un peso significativo, no así la trombofilia congénita o adquirida. Hubo un descenso de mortalidad en los pacientes con ETV durante la 2.ª ola, donde el manejo clínico y los tratamientos experimentaron una clara mejoría.
4. No se observaron fallecimientos en los pacientes con ETV precoz, lo que puede sugerir un efecto protector de una hipercoagulabilidad “controlada” en estadios iniciales.

Conflicto de interés: los autores no presentaron ningún conflicto de interés en la realización de este trabajo.

PO-393 El anticoagulante lúpico se asocia con mayor mortalidad en el paciente COVID-19 hospitalizado

Constans M¹, Santiago R¹, Jimenez L¹, Motllo C¹, López R¹, Trape J¹, Reverter JC², Altes A¹

¹Fundació Althaia. Barcelona. ²Hospital Clínic. Barcelona

Antecedentes: Un número considerable de pacientes infectados con SARS-CoV-2 desarrollan complicaciones tromboembólicas, aunque se desconoce exactamente la base biológica. Se ha observado con frecuencia la presencia de Anticoagulante lúpico (AL) en el paciente con COVID-19, pero la relación con los fenómenos tromboembólicos no está clara.

Objetivo: Cohorte prospectiva de pacientes con COVID-19, donde se realizó el AL en el momento del ingreso a urgencias y antes de cualquier tratamiento y comparar la incidencia de trombosis y mortalidad entre AL positivos y negativos.

Resultados: Se incluyeron 261 pacientes (144 mujeres y 117 hombres), de los cuales 211 (81 %) tuvieron un resultado positivo. La edad media fue de 65 años (rango, 18 a 99 años). La prueba de AL fue positivo en 152 de 261 pacientes (58 %). No se encontraron diferencias entre los grupos en la incidencia de eventos trombóticos (4 en AL positivo frente a 3 en el grupo de AL negativa, $p = 0,95$). Sin embargo, el AL estaba asociado con variables relacionadas con la inflamación y la gravedad de la enfermedad, la necesidad de iniciar el tratamiento, necesidad de ventilación mecánica [11 pacientes en el grupo AL positivo frente a 2 en el grupo AL negativo ($p = 0,048$)] y mortalidad. La probabilidad de supervivencia a los 31 días de hospitalización fue del 50 % en los AL positivos *versus* 90 % en el grupo AL negativo ($p = 0,006$). En el análisis multivariado, el AL fue un fuerte predictor independiente de supervivencia global durante la hospitalización (HR 4,7, IC del 95 %: 1,20 - 18,31, $p = 0,03$) (Fig. 1).

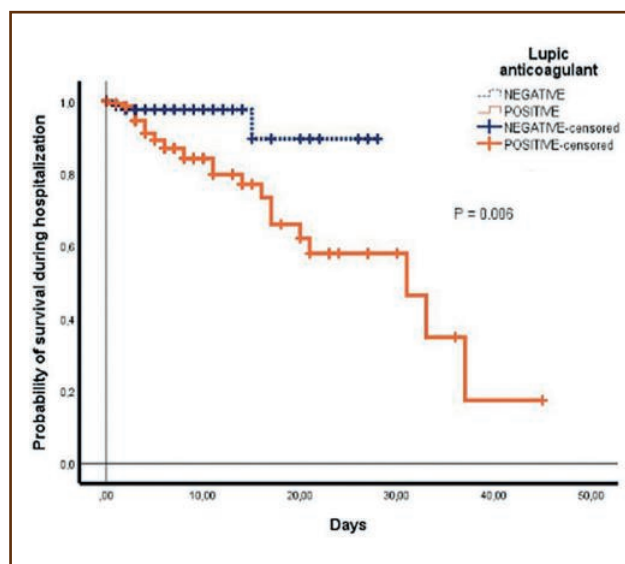


Figura 1.

Conclusiones:

1. El AL se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19, esta asociación es independiente de los eventos tromboembólicos.
2. La determinación del AL podría ser útil para la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19.

PO-394 Anticoagulante lúpico en pacientes críticos con COVID-19

Castilla García L, Aspa Cilleruelo JM, Gutiérrez Jomarrón I, Llorente Ruiz B, Acha Aranda A, Flores Ballester E, Argüello Marina M, Martínez Vázquez C, López de Hontanar Torres G, Rodríguez Barquero P, López Rubio M, Callejas Charavía M, García Ramírez P, Magro Mazo E, Conde Royo D, Martínez Fernández R, García Suárez J

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: Los pacientes con infección por coronavirus (COVID-19) presentan un estado de hipercoagulabilidad que implica un mayor riesgo de complicaciones trombóticas venosas. Se han notificado alteraciones de la coagulación, incluido un tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongado, así como la presencia de anticoagulante lúpico. El APTT puede estar alargado por inhibidores del tipo anticoagulante lúpico (AL). La literatura reciente sugiere una relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y el tromboembolismo en los pacientes con COVID-19. Sin embargo, sigue siendo incierto si los aPL son un epifenómeno o están implicados en la patogénesis de la enfermedad. La trombosis en la COVID-19 se asocia a un peor pronóstico.

Objetivos: Describir la prevalencia de AL en pacientes COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y sus complicaciones trombohemorrágicas asociadas.

Material y métodos: Estudio descriptivo, unicéntrico de 59 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI en el HU. Príncipe de Asturias desde octubre 2020 hasta abril 2021. Se seleccionaron los pacientes con dos determinaciones de APTT alargados y se diferenciaron en dos grupos: con y sin presencia de AL. Según el protocolo hospitalario, los pacientes en UCI recibieron dosis intermedias de heparina (1 mg/ kg/24h). Tras el diagnóstico de AL se subió la intensidad a dosis terapéuticas. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Resultados: Las características demográficas se muestran en la tabla I. La mediana de edad fue de 63 años. Un 24 % de pacientes presentaron un evento trombótico durante su ingreso en UCI: 5 tromboembolismos segmentarios, 3 tromboembolismos pulmonares bilaterales de ramas principales, 1 accidente cerebrovascular, 3 trombosis venosas profundas y 2 pacientes con infartos esplénicos. Un 27 % de los pacientes presentaron un evento hemorrágico siendo el 80 % leves. Se registraron 4 sangrados mayores: 1 ictus agudo temporoparietal y 3 hematomas arteriales abdominales con anemización que se pusieron en contexto de anticoagulación a dosis terapéuticas por presencia de AL positivos.

Tabla I. Características demográficas (n = 59 pacientes)	
Edad (años)	63 (55-72)
Sexo	Mujeres n = 20 (34 %)
	Hombres n = 39 (66 %)
Obesidad	n = 32 (54 %)
AP hematooncológico	Antecedente hematooncológico n = 9 (15 %)
FRCV	HTA n = 36 (61 %)
	DL n = 35 (59 %)
	DM2 n = 20 (34 %)
	Hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) n = 19 (32 %)
	ERC n = 5 (8,5 %)
CHADS2Vasc	2 (1-3)
HASBLED	1 (0-2)
AP trombosis	n = 12 (20 %)
Trombosis durante el ingreso en UCI	n = 14 (24 %)
Sangrado durante el ingreso UCI	n = 16 (27 %)
Mediana de ingreso total	33.5 días (17-55)
Mediana de ingreso en UCI	21 días (14-40)
Fallecidos	n = 9 (15 %)
AP: antecedente personal; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.	

Del total de pacientes estudiados, el 52,5 % presentaron un AL positivo (Tabla II). 3 de estos pacientes (5 %) presentaron además anticuerpos anticardiolipinas. No hubo diferencias significativas en el número de trombosis entre los pacientes con AL positivo o negativo. El número de sangrados sí fue mayor en el grupo de paciente con AL positivo en probable relación con una política de anticoagulación más estricta sin que estos sangrados supusieran una diferencia en la evolución del paciente ni en la supervivencia. El tiempo libre de evento en cada uno de los grupos se referencia en la tabla II.

Conclusiones:

1. La incidencia de AL ha sido muy elevada en nuestra serie.
2. La intensidad de la anticoagulación a dosis terapéuticas en este subgrupo de pacientes ha condicionado una mayor tasa de hemorragias leves sin ninguna repercusión clínica, sin comprometer la mortalidad ni la estancia en UCI.

Tabla II. Complicaciones trombohemorrágicas en AL + y AL -		
	AL positivo n = 31 (52,5 %)	AL negativo n = 28 (47,4 %)
Trombosis	n = 7 (22,58 %)	n = 7 (25 %)
Sangrados leves*	n = 13 (42 %)	n = 3 (10,7 %)
Sangrado mayor	n = 4 (13 %)	n = 0
Estancia en UCI	15 (11-41)	30 (22-25)
SLT	15 (4,5-22)	13 (8-27)
SLS	15 (10-36)	22 (12-39)
Éxito	n = 4 (13 %)	n = 5 (18 %)
*Se ha contabilizado como sangrado todo evento hemorrágico por mínimo que fuera. Los aquí descritos no presentaron necesidad transfusional ni inestabilización hemodinámica. La estancia en UCI muestra la mediana de días, con el valor correspondiente al rango intercuartílico entre paréntesis. AL: anticuerpo anticoagulante lúpico; SLT: supervivencia libre de trombosis, muestra la mediana y el RIC en días; SLS: supervivencia libre de sangrado, muestra la mediana y el RIC en días.		

3. La incidencia de trombosis con respecto a la primera ola (51 %) en nuestra población ha disminuido al 22,6 % en probable relación a una detección precoz de los pacientes con mayor riesgo.
4. Se necesitan más estudios para determinar el papel, si lo hay, del anticoagulante lúpico en la patogénesis de la trombosis de COVID-19.

PO-395 Estrategias para el acompañamiento de pacientes con hemofilia grave (HG) durante la pandemia SARS-CoV-2: un año de experiencia

Guedes C, Amaral S, Syamro N, Lavrukhina O, Machado F, Salvado R, Tomaz J

¹Servicio de Sangre y Medicina Transfusional. Centro de Referência Coagulopatias Congénitas. Hospital Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal

Introducción: El brote de SARS-CoV-2 obligó a las instituciones de salud a improvisar y aplicar nuevas estrategias para mantener su calidad asistencial. El Centro de Referência Coagulopatias Congénitas (CRCC) do Hospital Universitário de Coimbra para minimizar el contacto interpersonal, con la finalidad de contener la propagación del virus, diseñó un procedimiento para evitar, dentro de lo posible, la comparecencia física de los enfermos, sin restringir el acompañamiento regular que siempre brindamos a nuestros enfermos. Fueron puestos a disposición de nuestros enfermos una línea de atendimento telefónico y el pro-

grama “PEMProxi” que posibilitaba la entrega de tratamiento en una farmacia comunitaria cercana al paciente.

Métodos: Describimos nuestra experiencia, de un año, en el atendimento de pacientes con HG durante la pandemia SARS-CoV-2, en comparación con el año anterior y la posterior evaluación de la satisfacción en relación a la atención clínica recibida.

Resultados: Consultamos el proceso electrónico de nuestros pacientes con HG acompañados en el CRCC de Coimbra de los 12 meses previos a la pandemia (03/2019-02/2020) y de 12 meses de pandemia (03/2020-02/2021). Registramos el número y tipo de consulta realizada, las tasas de hemorragia anual (ABR) y ocurrencias excepcionales. Confrontamos estos datos para verificar si se mantuvieran los niveles asistenciales anteriores y finalmente realizamos un cuestionario para evaluar el grado de satisfacción de nuestros pacientes. Los datos se analizaron en SPSS versión 26 y Excel versión 15.32. No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación al número de consultas realizadas y ABRs entre los dos periodos evaluados. En cuanto al grado de satisfacción la gran mayoría de los pacientes manifesta-

ron su satisfacción con esta estrategia, se sintieron acompañados y atendidos, y pudieron resolver todos los problemas que les surgieron. En relación al atendimento y en particular al programa PEMProxi instituido, se mostraron satisfechos o muy satisfechos.

Conclusiones:

1. En esta “extraordinaria” situación de pandemia donde el confinamiento y la reprogramación de consultas “no urgentes” fueron obligatorios, tuvimos que improvisar nuevas formas para gestionar el acompañamiento de nuestros pacientes sin disminuir la calidad de los servicios asistenciales prestados, evitando cualquier impacto en la vida cotidiana de nuestros enfermos.
2. Probablemente, alguna de las estrategias desarrolladas, en esta fase, podrán venir a modificar el paradigma habitual de atendimento asistencial y será una gran oportunidad de mejorar nuestro desempeño facilitando la vida de nuestros pacientes sin disminuir, o incluso en alguna situación aumentando, la calidad de nuestros servicios.

Publicación

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

PB-092 Diagnóstico integral de las trombocitopatías

Sánchez Llorca P, Alcalde Mellado P, Caballero Velázquez T, Dorado A, Pedrote Amador B, Jiménez Bárcenas R, Núñez Vázquez R, Pérez Simón JA, Rodríguez Martorell FJ

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los trastornos plaquetarios funcionales son un grupo heterogéneo de enfermedades, debidos a mutaciones (congénitos), enfermedades subyacentes o fármacos (adquiridos), y que predisponen a sangrados espontáneos o en relación con traumatismos, cirugías, partos, etc. y con diversa gravedad clínica. Su diagnóstico supone muchas veces un auténtico reto, pues no hay una estrategia simple que pueda cubrir adecuadamente todas las posibilidades.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo en un solo centro, de una serie de casos evaluados entre enero de 2019 y abril de 2021 para estimar la utilidad del diagnóstico integral de las trombocitopatías mediante la

combinación de la agregometría plaquetaria y la citometría de flujo (CMF).

Resultados: Durante el periodo analizado fueron evaluables un total de 37 pacientes de edades comprendidas entre 4 y 76 años. En un 95 % de los casos el motivo de estudio fue presentar una diátesis hemorrágica anormal, siendo la más frecuente la cutáneo-mucosa (48.6 %) y en 2.º lugar el sangrado posquirúrgico excesivo (18.9 %) (Tabla I). Dentro de las trombocitopatías diagnosticadas exclusivamente mediante agregación, la más frecuente fue el defecto en la liberación de gránulos, seguida de una respuesta disminuida a la ristocetina (bien por enfermedad de von Willebrand, bien por síndrome Bernard Soulier sin defecto en la CMF). Entre las trombocitopatías diagnosticadas solo mediante CMF, los trastornos mayoritarios fueron los déficits en glicoproteínas de la membrana adquiridos (entre los que se encuentran el déficit de GpIb/IX (57 %), o el de GpIa/IIa). Tras analizar el valor diagnóstico, la citometría de flujo aporta valor al diagnóstico en el 43 % de los casos (siendo diagnóstica en el 19 %) y el estudio de agregación es diagnóstico en el 24 %, con sensibilidades del 48.6 % para la agregación y el 43.2 % para la CMF. Al combinar ambas pruebas, se ha alcanzado una sensibilidad del 67.5 %, mientras que hasta en un 32.5 % de los pacientes evaluados ambas pruebas resultaron normales (Tabla II).

Tabla I. Manifestaciones clínicas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	2,7	2,7	2,7
Cutáneo-mucosa	18	48,6	48,6	51,4
Intracraneal	5	13,5	13,5	64,9
Partes blandas o cavidades	3	8,1	8,1	73,0
Musculares	1	2,7	2,7	75,7
Urológico	1	2,7	2,7	78,4
Sangrado excesivo cirugía	7	18,9	18,9	97,3
Hemorragia posparto	1	2,7	2,7	100,00
Total	37	100,00	100,00	

Tabla II. Utilidad diagnóstica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
CMF confirmatoria	9	24,3	24,3	24,3
CMF diagnóstica	7	18,9	18,9	43,2
Agregación diagnóstica	9	24,3	24,3	67,6
Ambas normales	11	29,7	29,7	97,3
Artefactos	1	2,7	2,7	100,00
Total	37	100,00	100,00	

Conclusiones: La citometría de flujo plaquetaria y la agregación son herramientas complementarias, ninguno aporta por sí solo suficiente sensibilidad y especificidad en el estudio de los desórdenes plaquetarios, lo que apoya la necesidad de incorporar nuevas metodologías de laboratorio para aumentar la rentabilidad diagnóstica de este tipo de cuadros.

Conflicto de interés: no existen conflictos de interés.

PB-093 Anticoagulantes orales de acción directa en paciente pediátrico. A propósito de un caso

Rivera Ginés AB, Fernández Jiménez D, Sánchez Moreno G, Pérez Gutiérrez EM, González Navarro P

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Madrid

Introducción: Los anticoagulantes orales de acción directa, están indicados en España para la prevención del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo e cadera o rodilla, como la profilaxis del ICTUS en pacientes con fibrilación auricular no valvular, y el tratamiento de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar, así como la prevención secundaria tras un tromboembolismo pulmonar, siendo ampliamente utilizados en la población adulta. No obstante existen casos en población pediátrica en los que pueden ser la opción más recomendable.

Objetivos: Exponemos la experiencia de utilización de NACO en un paciente pediátrico y la ausencia de efectos secundarios el mismo, en comparación con la población adulta.

Material y métodos: Se describe el caso de un paciente de 13 años, con antecedente de retraso mental grave y conductas agresivas, que sufre un episodio de trombosis venosa de miembro inferior derecho. Destacable es la parálisis de miembros inferiores desde su nacimiento, por lo que nunca inició deambulacion. No presentaba factores de trombofilia adquirida añadidos y el estudio genético e hipercoagulabilidad no se pudo determinar por muestras coaguladas en repetidas ocasiones. Se inició tratamiento con antivitamina K, no pudiéndose continuar el tratamiento por imposibilidad de realizar INR capilar ni venoso, y la administración de heparina de bajo peso molecular no fue posible en domicilio ni en centro de salud por el estado del paciente. Se inició tratamiento con Rivaroxabán a dosis ajustada a peso de 40 Kg (15 mg cada 24 horas), presentando buena función renal y sin eventos hemorrágicos ni otras complicaciones durante el tratamiento, excepto infección por COVID durante el proceso de recuperación. La duración del tratamiento estimada era de seis meses.

Resultados y conclusiones: El tratamiento en nuestro caso con Rivaroxabán en un paciente pediátrico, fue tolerable, eficaz y seguro, sin mayor riesgo de hemorragia ni otros efectos adversos que en la población adulta, requiriendo ajuste del fármaco al peso del paciente y vigilancia de función renal y hepática, y aunque disponemos del estudio EINSTEINS Jr, como referente, sería necesario realizar estudios similares con mayor tamaño muestral.

PB-094 Hemofilia adquirida: experiencia de 25 años en nuestro hospital

Serrano Gómez L, Dávalos Cedillo C, Robles Marinas V, Fernández Canal C, Chamorro Chamorro P, González García E, Fernández Álvarez R, Ordóñez B, Fernández A, Fernández Álvarez C, Chaves Collazo P, Torres Varona J

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias

Introducción: La hemofilia adquirida es una enfermedad hemorrágica poco común, asociada a la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII, todo ello lleva a que la principal manifestación clínica sea la hemorragia, sin historia clínica de sangrado.

Material y métodos: Estudio epidemiológico observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de hemofilia adquirida en el Hospital Universitario de Cabueñes en los últimos 25 años.

Resultados: Datos obtenidos abarca un periodo de 25 años. Se trata de seis pacientes con diagnóstico de hemofilia adquirida, cuatro hombres y tres mujeres, con una mediana de edad de 75,5 años. De los cuales dos casos se correlacionaron con una intervención quirúrgica, dos casos con proceso neoplásico y los restantes de causa idiopática.

Caso 1: Paciente que acude a consulta por múltiples hematomas cutáneo-mucosos espontáneos. Analítica: Hemoglobina 6.8 gr/dl, Ratio TTPa: 4.14, FVIII < 1 %, título inhibidor 73 UB. No se identificó patología asociada.

Caso 2: Paciente quien consulta por hematuria intensa. Analítica: Hemoglobina 8.2 gr/dl, Ratio TTPa: 3.10, Tiempos de protrombina y de trombina normales, FVIII < 1 %, título de inhibidor 16UB. No se identificó patología asociada.

Caso 3: Paciente remitido a urgencias por hematomas cutáneo-mucosos y musculares de gran tamaño, hematuria macroscópica e hifema. Analítica: Hemoglobina 8.3 gr/dl. TTPa: no coagula, Tiempos de protrombina y de trombina normales. FVIII 15 %, título de inhibidor 38UB. En ecografía abdominal se detectó una imagen compatible con neoplasia renal izquierda.

Caso 4: Paciente que acude al hospital por intolerancia oral por gastroparesia de causas médicas. Se realiza yeyunostomía quirúrgica. En postoperatorio inmediato presenta hemorragia en sábana de herida quirúrgica y anemia severa. En la analítica: hemoglobina de 6,5, Ratio TTPa: 2,26 (Test de mezclas inmediata: 1,39, test de mezclas incubado por 2 horas: 2,64).

Caso 5: Paciente derivada por hematoma extenso en miembro inferior derecho con anemia severa, tras intervención de fractura de cadera con clavo Intertan bloqueado estático. En la analítica: hemoglobina de 5.1 gr/dL, Ratio TTPa de 1.63 (previos normales) con TP normal, que tras la prueba de mezclas presenta una corrección total. FVIII del 16 %. Título del inhibidor 2.6 UB.

Caso 6: Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de colon estadio IV (metástasis hepáticas). Acudió a urgencias por rectorragias y hematuria. En la analítica de control, presentaba una hemoglobina de 10 g/dl, INR 1.33, Ratio TTPa 2.28, FVIII 0 %. En relación con el tratamiento, se individualizó en cada caso. Se empleo soporte transfusional, agentes bypass e inmunosupresores, según fuera necesario.

Conclusiones:

1. El diagnóstico de la hemofilia adquirida es complejo y a menudo no sospechado, principalmente en ausencia de manifestaciones de sangrado espontáneo y antecedentes hemorrágicos.
2. Está asociada con una importante morbimortalidad debido a hemorragias graves.
3. El objetivo principal del tratamiento es controlar el sangrado y erradicar el inhibidor, aunque el manejo dependerá del contexto en el que se encuentre el paciente y de las posibles etiologías asociadas.
4. El diagnóstico rápido junto a un tratamiento precoz y óptimo, mejoran el pronóstico.

PB-095 Hemofilia adquirida: presentación de un caso

Jácome Yerovi C, García Lázaro S, García Espeso J, Rodríguez R, Abalo Pérez L, Díaz Goizueta M, Rianza R, Requena MJ, Bengochea M, Berberana M, Sánchez Godoy P

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Introducción: La hemofilia A adquirida es un trastorno hemorrágico poco común causado por autoanticuerpos neutralizantes contra el factor VIII de la coagulación. Se presenta tanto en hombres como en mujeres sin antecedentes de hemorragia. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan enfermedades concomitantes, siendo lo más frecuente patologías autoinmunes y malignidad. Los pacientes suelen presentar un tiempo de trombo-plastina parcial activado prolongado aislado debido a la deficiencia de FVIII. El tratamiento está dirigido a eliminar los anticuerpos mediante terapia inmunosupresora y a prevenir el sangrado mediante agentes bypass como son el factor VII recombinante y el concentrado de complejo protrombínico activado. La hemofilia adquirida es una enfermedad grave con una mortalidad estimada que puede oscilar entre el 9-22 % por lo que el diagnóstico y tratamiento precoz influye significativamente en la supervivencia del paciente.

Método: Se trata de un varón de 85 años con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial, fibrilación auricular anticoagula-

do con sintrom, trombopenia de probable origen inmune y poliartropatía seronegativa, que acude a urgencias de nuestro centro el 18/02/21 por presentar equimosis generalizadas de semanas de evolución y gran hematoma en región pretibial izquierda, sin otra clínica acompañante. En urgencias se evidencia alargamiento muy acentuado del TTPa, que se mantiene aún tras la reversión del sintrom. Tras confirmar la presencia de inhibidor tiempo y temperatura dependiente mediante el test de mezclas, se procedió a medir los niveles de FVIII (0 %) y a realizar la titulación del inhibidor anti-VIII (77UB) (Tabla I). Se inicia tratamiento con Novoseven 90U/Kg/4h, prednisona 1mg/Kg/Día y ciclofosfamida 150mg/día. Tras casi dos semanas con factor VII recombinante con buena evolución analítica, se decide cambio a Feiba 100U/Kg/día principalmente por motivos económicos, el cual se mantuvo hasta el 29/03/21, una vez alcanzados niveles normales de FVIII y un título de inhibidor muy bajo. El principal impedimento para la suspensión definitiva de la terapia hemostática fue el gran hematoma en MII, debido a su fluctuación clínica y ausencia de resolución. Durante el ingreso presentó múltiples complicaciones infecciosas que precisaron tratamiento antibiótico intravenoso, así como disminución de dosis de TIS. Además, presentó hipofibrinogenemia secundaria, precisando aporte. El 5/04/21 fallece el paciente, no se realiza necropsia.

Conclusiones:

1. La hemofilia adquirida es una patología rara pero potencialmente mortal.
2. Se debe sospechar ante pacientes con hemorragia que presentan un tiempo de cefalina alargado, con un TP normal, después de haber descartado otros diagnósticos como anticoagulante lúpico o la presencia de heparina en la muestra.
3. Ante un paciente con hemofilia adquirida se debe iniciar tratamiento inmunosupresor ya que las remisiones espontáneas son poco frecuentes.
4. La principal causa de mortalidad en la HA eran los sangrados, pero con la incorporación de la terapia inmunosupresora, las infecciones han tomado un papel más importante en la morbimortalidad del paciente.

Conflicto de interés: no existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores de este trabajo.

Tabla I. Analíticas

	Leucocitos	Neutrófilos 10 ³ /μL	Plaquetas 10 ³ /μL	PCR mg/L	INR	TTPa seg	FVIIIc %	Titulación del inhibidor UB	Fibrinógeno mg/dL
18/02	6,63	4,78	116	11	3,62	160,5	0		265
23/02	8,17	6,29	100		1	77,2	0	77	205
03/03	6,74	5,84	114			90	3	16	150
11/03	2,49	2,06	104			99,2	12	9	96
17/03	2,92	2,57	59	20		89,9	26	7	247
30/03	2,65	2,41	98	131		63,7	80	5	235
03/04	3,99	3,70	101	49					

PB-096 Implantación de válvula aórtica transcáteter (TAVI) en hemofilia

R. López M, López Ansoar E, Nieto Vázquez A,
Domínguez Muñiz Ó, Albo López C

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Introducción: El aumento de la esperanza de vida de los pacientes hemofílicos conduce a la aparición de problemas de salud cuyo adecuado manejo no está claramente definido. La cirugía cardíaca presenta un desafío hemostático importante por una multitud de razones, particularmente en pacientes que padecen trastornos hemostáticos congénitos o adquiridos. Reconociendo que, la evidencia de la literatura sugiere que la cirugía cardíaca se puede realizar de manera segura en esta población de pacientes.

Objetivos: Reportamos el primer TAVI realizado en nuestro hospital en paciente hemofílico, el manejo durante y después del alta hospitalaria.

Métodos: Varón, 74 años, hemofilia A leve (F8: C 9 %, cromogénica F8 5,4 %) sin inhibidor AntiF8 (< 0,6 Unidades Bethesda, uBT). No conocemos la mutación responsable. En el pasado, recibió tratamiento con diferentes Concentrados de F8 (el último, ReFacto AF®). Cirugías previas: Prótesis total de cadera. Factores de riesgo CV: hipertensión arterial (tratamiento médico), obesidad, hiperglucemia controlada por dieta. Tiene una enfermedad hepática crónica por Virus C. Tenía una estenosis de Aórtica severa que requirió reemplazo quirúrgico y la opción elegida fue TAVI para reducir los riesgos quirúrgicos, entre los que se encuentran el sangrado.

Resultados: 30 minutos antes del procedimiento se administró ReFacto AF 50 UI/kg, se efectuó implante de prótesis Corevalve Evolut R 29 mm, para lo cual se requirió acceso por ambas femorales y por yugular derecha para colocar marcapiasos temporal, procedimiento que requirió el uso de Heparina No Fraccionada (5000 UI) y sin complicaciones. A las 3 horas, se administró una 2.º dosis de ReFacto AF de aprox 10 UI/Kg y se monitorizó los niveles plasmáticos de FVIII con recurso a la técnica cromogénica (nivel 110 %). A las 8 horas de la 1.ª administración, inicio ReFacto cada 8 horas para mantener valle de aprox 80 % primeras 48 horas, luego se ajustó cada 12 horas para un valle del 50 % hasta 7 días, posteriormente 30 % (desmopresina y ReFacto AF a días alternos) hasta completar 12 días de tratamiento. En simultaneo, se inició profilaxis anti-trombótica con LMWH (Enoxaparina sódica desde día +1 hasta el alta) e inicio antiagregación simple (ASA 100 mg/día) que mantiene actualmente. Fue alta a día +14. Efectuó despiste de inhibidor a los 15 días y 2 meses tras el procedimiento -conforme protocolo de nuestro servicio- resultando negativo.

Conclusiones:

1. Presentamos un caso exitoso de TAVI en paciente hemofílico leve.
2. El TAVI es una alternativa segura y eficaz frente a la cirugía a corazón abierto en pacientes de alto riesgo como hemofílicos.
3. Una búsqueda en PubMed, cruzando 2 palabras: Estenosis Aórtica y Hemofilia, muestra 5 publicaciones,

1 de Hemofilia B y 4 de Hemofilia A, solo relatos de casos, por lo que consideramos interesante comunicar nuestra experiencia con el fin de contribuir a generar evidencia científica para no solo recomendar esta opción como de elección en estos pacientes como también orientar la realización del procedimiento.

PB-097 Hemofilia A adquirida en recaída, a propósito de un caso

Doblas Márquez A, López Jaime FJ, Pérez Raya M,
Mena Santano AM, Martín Téllez S, Muñoz López FD,
Calavia Aranda E, Clavero López R, Muñoz Pérez MI

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Introducción: La hemofilia a adquirida (HAA) es una coagulopatía rara, que afecta más frecuentemente a mayores de 65 años y a mujeres en el postparto. Se debe a la presencia de autoanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII), siendo el 50 % de los casos de origen idiopático. El diagnóstico se basa en la presencia de un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado que no corrige con test de mezcla, asociado a un descenso en los niveles de FVIII y presencia de inhibidor. El tratamiento se fundamenta en el uso de agentes baipaseantes, tratamiento inmunosupresor (IS) y de la causa subyacente. En el caso de presencia de factores pronósticos adversos al diagnóstico (FVIII < 0 % e inhibidor > 20UB) se recomienda la terapia inmunosupresora combinada. La mayoría de los pacientes entran en remisión completa (RC), sin embargo, hasta un 12-18 % de los pacientes recaen, por lo que es importante el seguimiento. Para ello, se recomienda monitorizar los niveles de FVIII:C como marcador más sensible y precoz que el TTPa. La recaída se define como el descenso de los niveles de FVIII:C con la reaparición de inhibidor tras haber alcanzado RC. No existe evidencia sobre qué régimen usar en recaída, pudiéndose emplear terapias que hayan sido eficaces previamente, otras o una combinación siendo la alternativa inmunosupresión + rituximab una combinación eficaz en pacientes en recaída/refractarios.

Métodos: Presentar un caso de un paciente con HAA en recaída y su manejo.

Resultados: Varón de 75 años con antecedente de artritis reumatoide seronegativa diagnosticada en 2015 en tratamiento con prednisona 5mg/12 horas y metotrexate 15 mg/semana que acude en junio de 2018 a Urgencias por heridas en ambos miembros inferiores tras caída accidental, presentando hematomas y lesiones sangrantes no cesantes. En hemograma destacaba hemoglobina 95 g/L, plaquetas 373 x10⁹/L, leucocitos y bioquímica en rango, TP ratio 0.9, TTPa ratio 3.25, fibrinógeno 617 g/L. El paciente negaba antecedente trombótico ni hemorrágico, ni toma de anticoagulantes. Tras descartarse error preanalítico se realiza test de mezclas con corrección parcial del TTPa. Ante la sospecha de HAA, se administran 7 mg (90 µg/kg) de aFVIIr y se solicita estudio, confirmándose HAA

ante la presencia de FVIII:C del 0 % y presencia de inhibidor de 35 UB. Como IS se inicia prednisona + rituximab, con escasa mejoría por lo que se asocia posteriormente ciclofosfamida. En el estudio de extensión se descarta causa secundaria, con negatividad para AL y niveles normales del factor de von Willebrand. Durante el seguimiento en consulta presenta mejoría de los niveles de FVIII:C con desaparición del inhibidor alcanzando 1.ª RC en diciembre de 2018 pero precisando un ingreso por neutropenia febril. Mantiene la respuesta hasta 11 meses más tarde, en noviembre de 2019, donde presenta primera recaída (FVIII:C 27 %), por lo que se inicia prednisona y ciclofosfamida con mejoría de niveles de FVIII:C alcanzando la 2.ª RC en marzo de 2020. Sin embargo, en abril de 2020 presenta la 2.ª recaída (FVIII:C 46 %) por lo que se inicia de

nuevo prednisona y ciclofosfamida sin mejoría en niveles de FVIII:C, por lo que se asocia Rituximab alcanzando finalmente la 3.ª RC en septiembre de 2020. Desde entonces mantiene respuesta (Figs. 1 y 2).

Conclusiones:

1. La HAA es una entidad rara y en la mayoría de los casos precisa tratamiento urgente.
2. El tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado, teniendo en cuenta el riesgo infeccioso y cardiovascular.
3. Es necesario un seguimiento estrecho, ya que las recaídas son frecuentes.

Conflicto de intereses: sin conflictos de intereses.

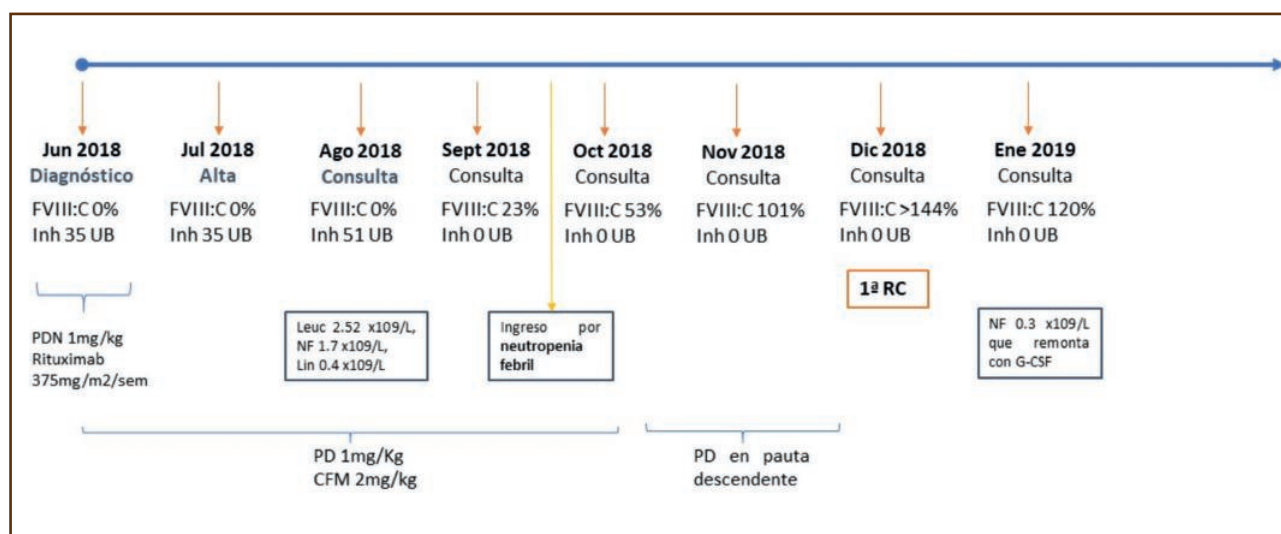


Figura 1. Evolución clínica.

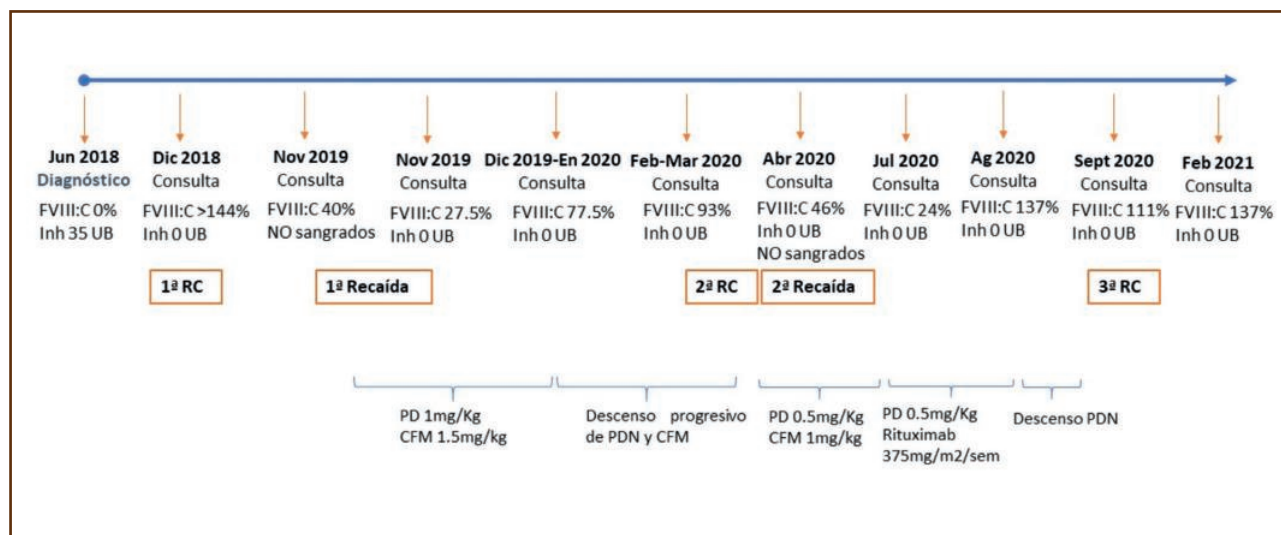


Figura 2. Evolución clínica.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

PB-098 Estudio de médula ósea en trombopenia. Revisión en un hospital de tercer nivel

López de Ugarriza P, Hernández de Castro IA, Escalada González L, Arias Fernández T, Fonseca Mourelle A

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: El aspirado y biopsia de médula ósea son procedimientos invasivos y de potencial complicación hemorrágica en el caso de la biopsia. En las guías clásicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) se recomendaba valorar el estudio de médula ósea (MO), aspirado o biopsia, en pacientes mayores de 60 años, refractarios al tratamiento de primera línea o antes de la esplenectomía. Con la aprobación de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) se recomendó realizar esta prueba antes de su inicio debido a la aparición de fibrosis medular en algunos pacientes tratados durante los ensayos clínicos. Sin embargo, en guías más actuales estas indicaciones de estudio de MO no están tan claras.

Método: Se revisaron de forma retrospectiva los pacientes con estudios de médula ósea (MO) realizados en nuestro centro por sospecha de trombopenia entre enero de 2017 y mayo de 2021. Se tuvieron en cuenta tanto aspirados como biopsias de MO y se excluyeron aquellos pacientes que tenían estudio de MO previo a la fecha de esta revisión. Los datos obtenidos se incluyeron en una base de datos que se analizó mediante el programa estadístico PSPP (versión 1.2.0-g0fb4db).

Resultados: Fueron revisados un total de 52 pacientes de los que el 48 % eran mujeres y el rango de edad alcanzando fue de 2 - 89 años. Solo en el 23 % de los estudios se realizó biopsia de MO. En los pacientes en los que solo se realizó aspirado medular el 36 % presentaban trombopenias $< 30.000 \times 10^9/L$ (considerando la biopsia como no segura), en el 61 % no fue solicitada y en el 2,5 % no fue posible técnicamente. El diagnóstico de trombopenia de mecanismo periférico se dio en el 62 % de los casos, síndrome mielodisplásico (SMD) en el 5,8 %, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en el 3,8 %, y solo en el 2 % de aplasia medular, fibrosis medular, displasia sin criterios de SMD o gammapatía monoclonal de significado incierto, respectivamente. El estudio de MO se consideró normal o reactivo en el 10 %. Tanto en los pacientes con diagnóstico de SMD como de LMMC se observaron anomalías en los frotis de sangre periférica realizados previamente al estudio de MO mientras que el 84 % de los pacientes con diagnóstico de trombopenia de mecanismo periférico no presentaban atipias en los frotis revisados. En el 53 % de las trombopenias periféricas se inició tratamiento con TPO-RA después del estudio de MO. No se describieron complicaciones hemorrágicas significativas en los estudios realizados (Fig. 1).

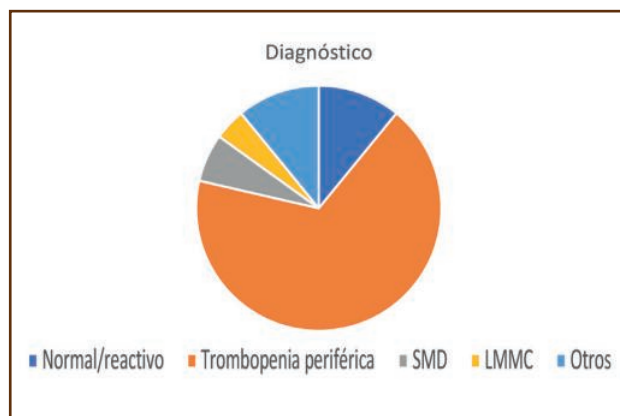


Figura 1.

Conclusiones:

1. En nuestro estudio, con un número limitado de pacientes, se evidencia que los pacientes con diagnósticos diferentes a trombopenia periférica ya tenían hallazgos en el hemograma o en la revisión de frotis que hacían sospechar esos diagnósticos.
2. Las últimas evidencias sugieren que el riesgo de fibrosis medular de reticulina secundario al tratamiento con TPO-RA es bajo (5 %), fácilmente reversible con la suspensión del agente por lo que, en guías más actuales, ya no se recomienda el examen de MO antes o durante el tratamiento con TPO-RA.
3. Es preciso un mayor consenso para evitar pruebas invasivas innecesarias para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PTI.

PB-099 Valoración de los test para la determinación del anticoagulante lúpico

Calero Rodríguez G, Herrero Martín S

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Introducción: El síndrome antifosfolípido es un desorden autoinmune causante de cuadros de trombosis originados por anticuerpos frente a proteínas de unión a fosfolípidos. Entre los más destacados, cabe mencionar el anticoagulante lúpico (AL), cuya determinación resulta especialmente problemática ya que no existe una técnica *gold standard* para su determinación. El algoritmo analítico consiste en dos bloques de pruebas, los cuales puede complementarse con una prueba de mezclas. **Prueba principal:** Consta de un escrutinio por el test de Russel (dRVVT) en el que se mide la coagulación frente a un reactivo activador del factor X (LA1), alargado ante AL. Cuando el escrutinio es anormal, se realiza una prueba confirmatoria con un reactivo de similares características (LA2) con concentraciones elevadas de fosfolípidos, corrigiendo el efecto del AL. **Prueba alternativa:** tras un resultado positivo en la prueba principal, se realiza

una determinación con una cefalina sensible a AL (CEPHEN-LS) y otra de baja sensibilidad (CEPHEN) que sirve como prueba de confirmación. Los resultados se expresan en forma de ratio esrutinio/confirmación para cada uno de los test. Para disminuir el efecto de la variabilidad metodológica, las guías sugieren aplicar una normalización por medio de controles comerciales, expresando los resultados en forma de Ratio normalizado (Tabla I). Si en alguno de los test, el ratio es $> 1,2$ se toma como posible AL y se solicita una confirmación del test tras 12 semanas.

Tabla I. Cálculo de ratio y ratio normalizado		
	Prueba principal	Prueba secundaria
Ratio	$LA1_t/LA2_t$	$CEPHEN LS_t/CEPHEN_t$
Ratio normalizado	$(LA1_t/LA1_{ctrl})/(LA2_t/LA2_{ctrl})$	$(CEPHEN LS_t/CEPHEN LS_{ctrl})/(CEPHEN_t/CEPHEN LS_{ctrl})$
Límite de referencia	Positivo $< 1,2$	Positivo $< 1,2$

Objetivos: Nuestro objetivo en este estudio es evaluar cómo afecta a los resultados el expresar las pruebas confirmatorias en forma de ratio o ratio normalizado.

Métodos: El test de *screening*/confirmatorio se ha realizado utilizando reactivos Siemens LA1-Screening y LA2-Confirmation Reagent en un equipo Atellica-COAG360. Mientras que para el test alternativo utilizamos CEPHEN LS y CEPHEN Hypen-BioMed. La valoración se realizó sobre una cohorte de 60 pacientes con resultados de dRVVT alargados. Pacientes con tratamiento anticoagulante fueron excluidos del muestreo. El análisis de la t de Student se realizó mediante SPSS.

Resultados: Al comparar los datos expresados como ratio, frente a ratio normalizado, en ambas técnicas encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla II). Los resultados corregidos mediante normalización suponen una disminución del 5-10 %, lo que implica un aumento de la especificidad del 8.5 % para la prueba principal y 9 % para la secundaria.

Tabla II. Comparativa de las pruebas para determinar AL en función de si los resultados son expresados en forma de ratio o ratio normalizado		
	Prueba principal	Prueba secundaria
Valor p	0,011	0,003
Diferencia media	0,08	0,14
Variación en la especificidad	0,085	0,09

Conclusiones: El estudio pone de manifiesto la necesidad de establecer el ratio normalizado como la forma óptima de presentar los resultados.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

PB-100 Trombocitopenia hereditaria relacionada con el gen MYH9: a propósito de un caso

Iglesias López JC, Martínez Carballeira D, Hernández de Castro IA, Porro Camarero A, Corte Buelga JR, Bernardo Gutiérrez Á, Caro Gómez A, Vázquez Aller SM, Soto Ortega I

Hospital Universitario Central de Asturias. Asturias

Introducción: Las trombocitopenias hereditarias (TH) son un grupo de trastornos congénitos de las plaquetas cuya característica común es que cursan con trombocitopenia. Son patologías raras con una incidencia de 2,7:100.000 habitantes. Hasta la fecha se conocen 33 entidades diferentes causadas por mutaciones en 32 genes involucrados en la proliferación, maduración y migración de los megacariocitos. El diagnóstico suele ser tardío y confundido principalmente con PTI, recibiendo en muchas ocasiones tratamientos innecesarios e ineficaces, tales como inmunosupresores o esplenectomía.

Caso clínico: Varón de 27 años sin antecedentes familiares de interés, presenta trombocitopenia a los pocos días vida en el contexto de una sepsis (25.000 plaquetas/ μ L). Dada la persistencia de la trombocitopenia, a los 8 meses de edad se realizó un estudio completo objetivándose plaquetas de morfología gigante en el frotis de sangre periférica. El estudio de médula ósea fue normal (mielograma, inmunofenotipo y cariotipo, con megacariocitos morfológicamente normales). El estudio de glicoproteínas de membrana mediante de citometría de flujo también fue normal. El estudio ultraestructural confirmó una macrotrombocitopenia sin anomalías que orientasen a un cuadro hematológico específico. Al año de vida se diagnosticó de hipoacusia perceptiva bilateral. Ha recibido transfusión de plaquetas en varias ocasiones en relación con infecciones, dos hematurias y procedimientos invasivos. Mantiene una cifra habitual de plaquetas entre 3.000 y 20.000/ μ L, y una clínica hemorrágica leve principalmente a nivel cutáneo. En una ocasión recibió corticoides con escaso rendimiento. En el año 2021 se detecta insuficiencia renal no conocida (creatinina de 4,5 mg/dl y filtrado glomerular estimado de 16 ml/min/1,73 m²) con proteinuria e hipertensión arterial. Ante la sospecha clínica de trastorno hereditario se solicitó estudio genético donde se detectó la variante patogénica c.2104C > T p.(Arg702Cys) en heterocigosis en el gen MYH9. De forma adicional se identificó una variante de significado clínico incierto c.5600C > T p.(Thr1867Ile) en heterocigosis en el gen NBEAL2. A día de hoy el paciente continúa con trombocitopenia grave y está pendiente de iniciar terapia renal sustitutiva (Fig. 1).

Discusión:

1. La trombocitopenia asociada a mutaciones del gen MYH9 es la TH más frecuente a nivel mundial. Tiene una prevalencia de 3/1.000.000 habitantes y sigue un patrón de herencia autosómica dominante, aunque en el 35 % de los casos las mutaciones son *de novo*. Se caracteriza por macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias (40-80 %), insuficiencia renal (30 %), hipoacusia (la mayoría) y cataratas (20 %).

2. El gen MYH9 está localizado en el cromosoma 22 y codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular (NMMHC-IIA) que tiene importantes funciones en la estabilización del citoesqueleto plaquetario.
3. El frotis de sangre periférica muestra plaquetas grandes y/o cuerpos tipo Döhle en el citoplasma de los neutrófilos, que son agregados de la miosina mutada. El diagnóstico se realiza mediante el estudio molecular y no se precisa estudio de médula ósea para el mismo. El diagnóstico diferencial se realiza con otras TH y trombocitopenias adquiridas, principalmente la PTL.
4. Eltrombopag ha demostrado eficacia aumentando el recuento plaquetario en la mayoría de las TH relacionadas con el gen MYH9. En urgencias quirúrgicas o hemorragias graves, está indicada la transfusión de plaquetas. La hipoacusia grave se trata con implantes cocleares, en caso de cataratas se precisa cirugía y la insuficiencia renal se maneja con IECAs, diálisis o trasplante renal.

Bibliografía recomendada:

1. Pecci A, et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. Hum Mutat 2008;29:409-17.
2. Pecci A, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. Blood 2010;116(26):5832-7.
3. Balduini CL, et al. Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. Hamostaseologie 2012;32(4):259-70.
4. Noris P, et al. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017(1):385-99.
5. Conte G, et al. Trombocitopenia hereditaria relacionada a gen MYH-9: Primera familia reportada en Chile con diagnóstico molecular. Caso clínico. Rev Med Chile 2018;146:1074-8.
6. Furlano M, et al. Nefropatía asociada a mutación del gen MYH9. Nefrología 2019;39(2):133-40.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

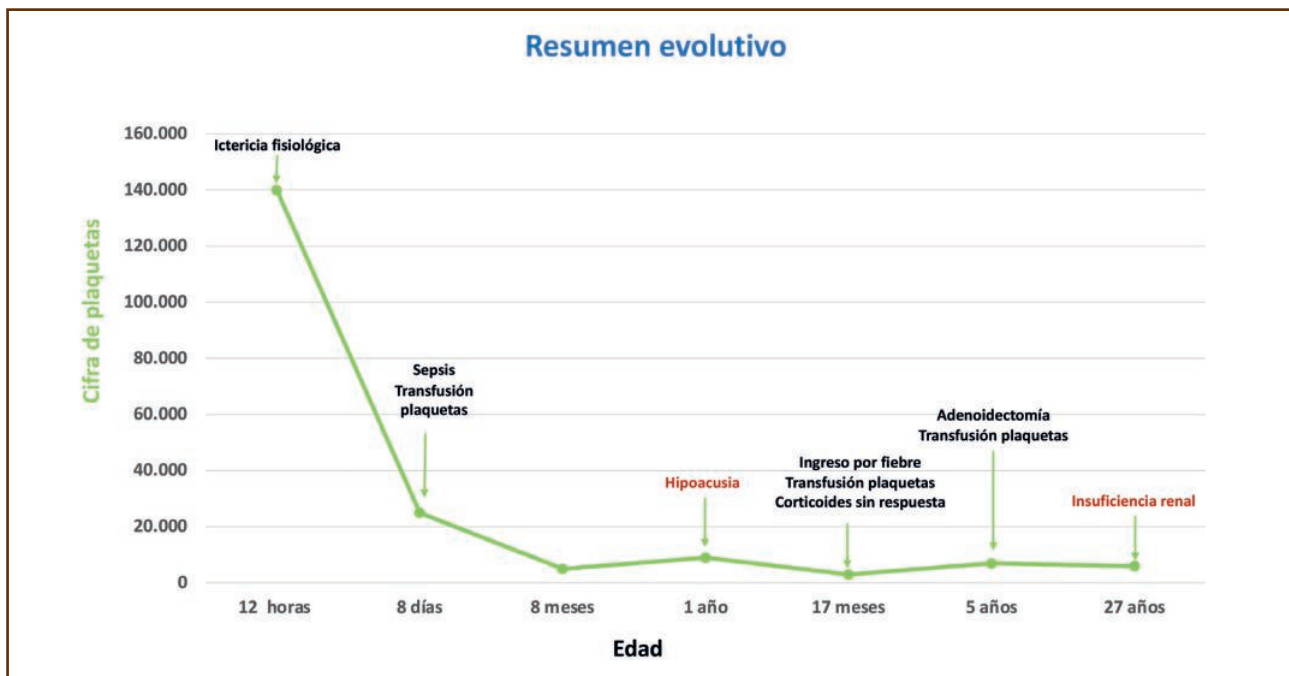


Figura 1.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

PB-101 Manejo de idarucizumab en paciente con intoxicación grave por dabigatrán secundaria a insuficiencia renal aguda obstructiva

Díez-Feijóo Varela R, Pinzón S, Flores Morán MS, Rodríguez Sevilla JJ, Román Bravo OD, Gimeno Vázquez E,

Abella Monreal E, Sánchez González B, Merchán Ruiz BM, García Ávila S, Vélez Tenza P, Ene G, Salar Silvestre A, Jiménez Martínez C

Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Los pacientes en tratamiento con dabigatrán tienen un alargamiento del tiempo de trombina (TT) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Este fármaco se elimina principalmente por vía renal, por ello la dosis se ajusta de acuerdo con la función renal del paciente y no debe administrarse cuando

el filtrado glomerular (FG) es inferior a 30ml/min. El idarucizumab es el agente de reversión específico para el dabigatrán. Esta indicado en las situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante (intervenciones urgentes o sangrado no controlado). El idarucizumab se administra en una dosis única endovenosa de 5 g, pero si fuera necesario se puede repetir una segunda dosis. El idarucizumab se elimina mayoritariamente por vía renal pero solo ha sido estudiado en pacientes con FG superior a 44 ml/min.

Descripción del caso clínico: Paciente de 84 años con antecedentes de fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica estadio III y adenocarcinoma de próstata. En tratamiento con dabigatrán 110 mg cada 12 horas. Acudió a Urgencias por cuadro de 3 días de evolución de hematuria, melenas, epistaxis, gingivorragia y anuria. La analítica inicial mostró alteración de la función renal (Creatinina 11.04 mg/dl, Urea 419 mg/dl, FG < 5 ml/min), anemia (Hb 76 g/L) y alteración de las pruebas de coagulación (TTPa ratio 3.03, TT ratio > 8, TProtrombina ratio 5.36). Se le administró 5 g de idarucizumab con desaparición de la diátesis hemorrágica y normalización rápida de los tiempos de coagulación (TTPa ratio 1.00, TT ratio 1.00 y TP ratio 1.1). Se realizó un TC de abdomen que mostró obstrucción uretral por progresión del adenocarcinoma de próstata e infiltración de ambos uréteres con discreta ectasia de la vía urinaria bilateral. Tras 24 h se observó nuevo deterioro de TTPa y del TT, así como reaparición de las melenas por lo que se decidió una segunda dosis de idarucizumab 5 g que resultó efectiva. Tras 48 h, el débito de diuresis no fue el deseado y el paciente inició

síntomas de encefalopatía urémica por lo que se realizó una sesión urgente de hemodiálisis. Se indicó una nefrostomía pero se observó un nuevo aumento de TTPa, TT y TP que indicaban la persistencia de la actividad del dabigatrán circulante. Se administró una 3.ª dosis de idarucizumab que resultó efectiva y permitió realizar el procedimiento en las horas siguientes (Fig. 1). Tras la nefrostomía se recuperó la función renal de forma progresiva, también se normalizaron las pruebas de coagulación. En resumen, nuestro paciente no conseguía eliminar el dabigatrán acumulado debido a la nula eliminación renal. El amplio volumen de distribución de dabigatrán frente a idarucizumab (70 L frente a 8-9 L) (1) puede ser la explicación del porque permanecía circulante el dabigatrán en las siguientes 24 y 48 h.

Discusión:

1. El paciente intoxicado con dabigatrán por insuficiencia renal grave precisa una monitorización estrecha de las pruebas de coagulación.
2. En caso de requerir reversión con idarucizumab, puede ser preciso repetir dosis del fármaco para una adecuada reversión, posiblemente por el mecanismo de redistribución de dabigatrán frente a idarucizumab.

Bibliografía:

1. Pfrepper C, et al. Management of Dabigatran-associated bleeding in two elderly patients with acute renal failure. Ann Hematol 2018;97(12):2519-21. DOI: 10.1007/s00277-018-3376-8

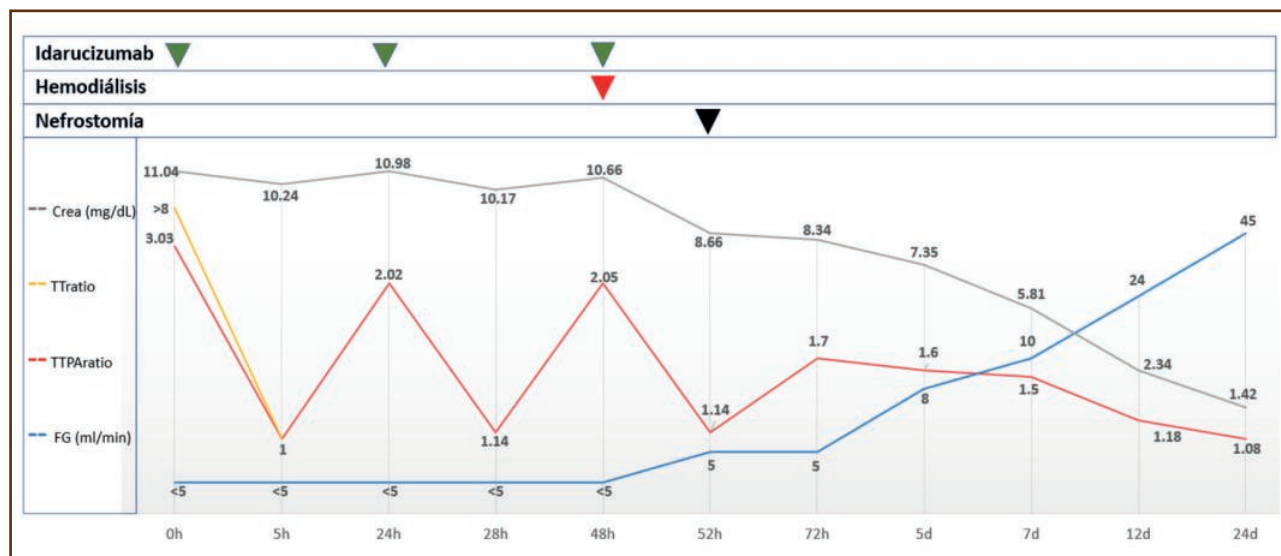


Figura 1.

PB-102 Filtro de vena cava en prevención de ETEV: experiencia en nuestro centro durante 6 años

Guede Rodríguez A, Carballeira Seoane L, Lada Colunga A, Santos Díaz P, Ferreiro Argüelles M, Durán Vila MD

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra

Introducción: El uso de filtros de vena cava inferior (FVCI) ha aumentado en las últimas décadas, sin embargo la falta de evidencia de alta calidad limita la solidez de las recomendaciones para su implantación. La indicación principal en la que existe consenso es la prevención de la recurrencia de tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) en pacientes

con embolia pulmonar y trombosis venosa profunda (TVP) establecidas y que presentan contraindicación para la anticoagulación. Otras indicaciones como: el fracaso de la anticoagulación o la profilaxis de ETEV en preoperatorios de cirugías de alto riesgo son controvertidas. En la literatura se han descrito complicaciones diversas en relación al procedimiento, tanto inmediatas como a largo plazo, entre las que se encuentran muerte, TEP recurrente, oclusión y perforación de VCI, migración, fracturación o embolización del FVC y en especial en aquellos casos en los que el filtro de vena cava es permanente y no se reanuda la anticoagulación.

Objetivos del estudio: Evaluar de manera retrospectiva las características de los pacientes sometidos a la implantación de un filtro de vena cava, sus indicaciones y complicaciones inmediatas.

Material y métodos: Revisión de datos relativos a tipo de filtro, indicación y comorbilidades de un total de 27 pacientes a los que se les colocó un filtro de vena cava en Complejo Hospitalario de Pontevedra en los meses comprendidos entre enero de 2015 y abril de 2021.

Resultados: Desde enero de 2015 hasta abril de 2021, un total de 27 pacientes fueron sometidos a la implantación de un FVCI en nuestro centro. En un 55,7 % de los pacientes la indicación para la colocación del FVCI fue la prevención de recurrencia de TEP agudo (TEP agudo ya establecido con o sin TVP demostrada), en un 29,6 % la prevención de un primer episodio de TEP agudo (TVP sin TEP asociado), y en el 14,8 % restante para profilaxis de ETEV previo a cirugía bariátrica. De los 23 pacientes con trombosis establecida un 60,9 % presentaron contraindicación para la anticoagulación por precisar una cirugía no demorable y un 39,1 % por presentar riesgo hemorrágico elevado. El 77,8 % de las implantaciones se realizaron a través de la vena femoral derecha, el 18,5 % a través de la vena femoral izquierda y el 3,7 % a través de la vena yugular. En el 74,1 % de los pacientes se colocó un filtro recuperable optando por un filtro definitivo únicamente en el 25,9 % de los pacientes. Todos los filtros recuperables son retirados salvo en 4 casos (uno de ellos por estar muy adherido a pared de la cava, otros tres por ser *exitus* antes de la retirada). En ninguno de los pacientes se observaron complicaciones inmediatas ni a largo plazo que se relacionen de forma directa con la implantación del FVCI y no hay datos de retrombosis en los pacientes portadores de filtro permanente.

Conclusiones:

1. En los últimos seis años en nuestro centro se colocaron un total de 27 FVCI, en el 55,7 % para la prevención de recurrencia de TEP en pacientes con contraindicación para la anticoagulación.
2. El 74,1 % de los FVCI implantados fueron filtros recuperables no obstante en el 20 % de los casos no se retiraron.
3. En ninguno de los pacientes se observaron complicaciones inmediatas ni a largo plazo.

Bibliografía recomendada:

1. Kaufman JA, et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment

of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(10):1529-44.

2. Craven P, et al. Dilemmas in anticoagulation and use of inferior vena cava filters in venous thromboembolism, a survey of Respiratory Physicians, Haematologists and Medical Oncologists and a review of the literature. *Pulm Circ* 2021;11(1): 1-11.
3. Muriel A, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675-83.
4. White RH, et al. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation* 2016;133(21):2018-29.
5. Mellado M, et al. Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(23):2440-8.

PB-103 Manejo de la trombofilia e infertilidad: resultados preliminares de un protocolo multidisciplinar en una consulta monográfica

Argüello Marina M, Gutiérrez Jomarrón I, Castilla García L, Estévez MC, Flores Ballesteros E, Aspa Cilleruelos JM, Martínez Vázquez C, López de Hontanar Torres G, Rodríguez Barquero PA, López Rubio M, García Suárez J
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción: El estudio de trombofilia plasmática y genética es una de las pruebas solicitadas en el cribado inicial de paciente infértil o con abortos de repetición, ya que un resultado positivo dificulta el objetivo de un recién nacido vivo (RNV). Además, las gestantes con trombofilia conocida precisan profilaxis tromboembólica durante la gestación. A pesar de lo prevalente de la patología, existe una gran heterogeneidad entre guías publicadas, tanto en prevención de enfermedad tromboembólica venosa gestacional (ETEVG) como en manejo de infertilidad y abortos de repetición en pacientes con trombofilia.

Objetivos: Analizar resultados de un protocolo multidisciplinar de manejo de pacientes con infertilidad y/o trombofilia, con objetivo de disminuir la ETEVG y aumentar la tasa de embarazos.

Material y métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico y observacional de 15 pacientes en consulta monográfica de coagulopatía y patología reproductiva del HU. Príncipe de Asturias (Tabla I), de diciembre 2020 a mayo 2021. El manejo se realizó según el protocolo redactado por los servicios de Hematología, Ginecología y Reproducción, aprobado por el Comité de Trombosis del centro (Tabla II). Las pacientes se clasificaron en dos grupos según el motivo de consulta: gestación en curso con trombofilia previa diagnosticada derivada para valoración de heparina de bajo peso molecular (HBPM), y estudio de infertilidad con diagnóstico de trombofilia, destacando un perfil trombótico más acusado este segundo grupo, con mayor frecuencia de antecedentes familiares y personales de trombosis.

Tabla I. Características demográficas de la población

Motivo de consulta	Gestación y trombofilia (n = 8)		Infertilidad (n = 7)	
Edad mediana	38 (rango 32-42)		35 (rango 26-38)	
AP ETEV	0 %		43 % (2)	
AF ETEV	0 %		29 % (2)	
Fumadora	0 %		0 %	
IMC > 30	0 %		14 % (1)	
Recién nacido vivo previo	75 % (6)	Con HBPM 67 % (4) Sin HBPM 33 % (2)	29 % (2)	Sin HBPM 100 % (2)
Abortos previos	50 % (4)	Sin HBPM 100 % (4)	71 % (5)	Sin HBPM 100 % (5)
Trombofilia	Gen C46T FXII	50 % (4) Homocigosis 50 % (2) Heterocigosis 50 % (2)	Gen C46T FXII	43 % (2) Homocigosis 67 % (2) Heterocigosis 33 % (1)
	FV Leyden	25 % (2) Heterocigosis 100 % (2)	Elevación FVIII	29 % (2)
	Gen de la protrombina	12.5 % (1) Heterocigosis 100 % (1)	Gen de la protrombina	29 % (2) Heterocigosis 100 % (2)
	Déficit de PS	12.5 % (1) Leve		

AP: antecedente personal; AF: antecedente familiar; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FVIII: factor VIII (rango de normalidad actividad de 60 a 150 %); PS: proteína S.

Tabla II. Protocolo de manejo de gestantes con trombofilia genética

	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre	Puerperio
FV Leyden, Gen de la Protrombina homocigotos o dobles heterocigotos	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM
FV Leyden, Gen de la Protrombina heterocigotos	No HBPM	No HBPM	HBPM*	HBPM
Déficit de PC o PS	HBPM si AF de 1.º grado de ETE		HBPM	HBPM
Déficit de AT-III	HBPM si AF de 1.º grado de ETE	HBPM	HBPM	HBPM
Gen C46T del FXII eh homocigotos	No HBPM	No HBPM	HBPM*	HBPM
Gen C46T del FXII en heterocigotos	No HBPM	No HBPM	No HBPM	HBPM
Antecedente de abortos o técnicas de reproducción asistida [†]	HBPM +/- AAS [‡]	HBPM +/- AAS [‡]	HBPM +/- AAS [‡]	HBPM +/- AAS [‡]

HBPM: heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica ajustada a peso: enoxaparina 40 mg si < 80Kg, 60 mg si > 80 kg; AF: antecedentes familiares; ETE: enfermedad tromboembólica. *HBPM si ≥ 2 criterios: inmovilidad, varices, arteriopatía, preeclampsia, reproducción asistida, embarazo múltiple, fumadora, IMC > 30, edad > 35, FRCV, CIR, placenta previa, antecedentes familiares de 1.º grado de trombosis. [†]Estos ítems fueron agregados al protocolo después de iniciado el estudio, siendo así más extrapolable a la práctica clínica habitual. En el caso de técnicas de reproducción, se iniciaría HBPM desde inicio de estimulación ovárica. [‡]Si 2 o más abortos previos o 2 o más fallos de implantación.

Resultados: De la cohorte de 8 pacientes con trombofilia conocida con gestación en curso, solo el 50 % (4 pacientes) cumplió de manera estricta el protocolo. Las razones fueron: 2 casos de primera visita en 2.º trimestre (sin HBPM al inicio de la gestación aun estando indicado), 1 caso acudió a consulta con tratamiento pautado en otro centro, 1 caso con Fecundación in Vitro (FIV) en otro centro (sin HBPM en estimulación ovárica). No se han registrado ETEVG o abortos hasta la fecha del último seguimiento (mediana de seguimiento 30 semanas desde inicio de gestación). En la cohorte de pacientes con infertilidad y diagnóstico de trombofilia (7 pacientes), el 100 % se ajustó al protocolo al realizar el seguimiento completo en nuestras consultas (mediana de seguimiento desde la fecha de aplicación del protocolo 3 meses. El 43 % (3 pacientes) lograron gestación: 1 sin incidencias hasta la fecha de último seguimiento, 2 con aborto en el primer trimestre. De las 4 restantes, 3 están pendientes de FIV y otra intentará embarazo natural, en todos los casos con manejo según el protocolo.

Conclusiones: Aunque el periodo de seguimiento aún es escaso y el tamaño de la serie es pequeño para extraer conclusiones definitivas, el análisis preliminar de los datos indica la posibilidad de poner en marcha un protocolo multidisciplinar de forma que, siguiendo esta línea de trabajo, se buscará alcanzar el objetivo de mayor tasa de RNV y menor ETVG optimizando el uso de HBPM de manera individualizada, teniendo en cuenta la trombofilia diagnosticada y el riesgo trombótico de cada paciente.

PB-104 Empleo de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con cáncer durante la pandemia por COVID-19 en nuestro centro

Morente Constantín E, García Ruiz MA, Galindo Navarro P, Jurado Chacón M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La anticoagulación en los pacientes con cáncer supone un desafío, dado el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) recurrente, pero también de sangrado, siendo una importante causa de morbimortalidad. Su tratamiento estándar en este tipo de pacientes es la heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero su administración parenteral es una desventaja. Los ACOD ofrecen un inicio de acción inmediato, vidas medias cortas, ausencia de interferencias con la dieta, escasas interacciones farmacológicas y la ventaja de una administración no dolorosa (oral).

Objetivo: Descripción de la experiencia con ACOD en pacientes con neoplasias hematológicas en nuestro centro en la 1.ª y 2.ª olas de la pandemia COVID-19 en 2020, a los cuales les prescribimos estos fármacos por las ventajas que presentan frente a la HBPM y los fármacos antivitaminas-K.

Material y métodos: Se atendió un total de 12 pacientes (8 varones y 4 mujeres) con una mediana de edad de 75 años. Las neoplasias subyacentes fueron: 1 linfoma B difuso de célu-

las grandes (en tratamiento con CHOP-R), 3 leucemias linfáticas crónicas (en abstención terapéutica), 4 mielomas múltiples (3 con esquema LD y 1 con esquema PCDC), 3 síndromes mielodisplásicos (en tratamiento de soporte) y 1 trombocitemia esencial (en tratamiento con hidroxicarbamida). Las comorbilidades concomitantes fueron: alteración leve de la función hepática en 1 paciente (Child-Pugh A), 1 paciente con insuficiencia renal grado 3a y otro con grado 2, trombopenia leve en 3 pacientes y factores de riesgo cardiovascular en 9 casos (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia y diabetes tipo 2). Los motivos de anticoagulación fueron: fibrilación auricular en 10 pacientes y trombosis venosa profunda de repetición en 2 casos. Se emplearon los siguientes ACOD: edoxabán en 5 pacientes y apixabán en 7. Previamente, 10 pacientes estaban anticoagulados con acenocumarol y 2 con HBPM con control de anti-Xa. El seguimiento, debido a la pandemia COVID-19, se llevó a cabo por vía telefónica cada 2 meses desde la Consulta de Anticoagulación, interrogando a los pacientes por: tolerancia y adherencia al tratamiento (buenas en todos los casos), desarrollo de hemorragias (2 pacientes con epistaxis leves) o trombosis (ningún caso en el período evaluado) y peso. Se solicitaron hemograma y perfiles hepático y renal por si era preciso ajuste de dosis. La satisfacción con el tratamiento fue elevada en todos los pacientes (mejora en la calidad de vida, sin preocupaciones por la dieta o interacciones farmacológicas).

Conclusiones:

1. Los ACOD han resultado una opción anticoagulante segura y efectiva en los pacientes con cáncer de nuestra muestra.
2. No obstante, son necesarios más estudios en vida real que los validen como fármacos anticoagulantes en los pacientes con neoplasias, de una forma ajustada a la práctica clínica diaria.

PB-105 Manejo odontológico en pacientes anticoagulados con antivitaminas K

Pimentel Villar MA, Sánchez Cobo P, Nieto Hernández MM, Almagro Torres F, López López JA

Hospital Universitario de Jaén. Jaén

Introducción: La hemostasia es el resultado de un conjunto de acciones reguladas con dos objetivos fundamentales: mantener la sangre en estado fluido y facilitar la formación de un tapón hemostático de manera localizada y rápida en caso de producirse lesión vascular, para prevenir o detener la hemorragia. Casi un tercio de las personas mayores de 65 años están en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes. Los pacientes con tratamiento anticoagulante constituyen uno de los problemas de mayor interés para el dentista en su práctica diaria. Los fármacos anticoagulantes se han asociado con un incremento del tiempo de sangrado y un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria. Para limitar las complicaciones en pacientes tratados con anticoagulantes se han propuesto diversos protocolos. Algunos autores sugieren que muchos pacien-

tes pueden ser sometidos a tratamientos quirúrgicos sin alterar su régimen terapéutico de anticoagulación y sin intervención médica adicional. Otros autores consideran que debe interrumpirse la terapia con estos fármacos para prevenir las complicaciones hemorrágicas, sin embargo, la interrupción de la terapia con anticoagulantes puede incrementar el riesgo trombótico.

Objetivos: Describir los protocolos de actuación en pacientes anticoagulados con antivitamina K que han requerido tratamiento odontológico en nuestro centro y evaluar los posibles efectos secundarios postratamiento.

Material y métodos: Muestra con 387 pacientes que requirieron intervención quirúrgica oral por parte de Estomatología en nuestro centro y que estaban en tratamiento con antivitamina k (acenocumarol o warfarina), en el periodo desde junio de 2020 hasta abril de 2021. Datos evaluados: sexo, edad, enfermedades previas, tratamiento farmacológico, tratamiento odontológico, efectos adversos y medidas postquirúrgicas. La técnica quirúrgica intentó ser lo más respetuosa posible con el hueso y los tejidos blandos. Cuando fue necesaria la sutura, el material utilizado fue seda de dos ceros con aguja triangular curva, intentando cerrar los márgenes gingivales para mejorar la hemostasia.

Resultados: Del total de pacientes, el 66,4 % padecían enfermedades cardíacas, el 23,9 % enfermedades tromboembólicas, el 8,7 % tenían otras enfermedades y el 1 % varias enfermedades concomitantes (Fig. 1). Al 99 % se le realizó extracción dentaría y un 1 % fue sometido a cirugía oral. En cuanto a las medidas previas, en un 96,1 % no se modificó la pauta de tratamiento y no se adoptó ninguna medida adicional, en un 1,3 % se realizó sustitución por heparina de bajo peso molecular (HBPM), en un 1,8 % se administró vitamina k y en un 0,8 % se adoptaron varias medidas (Fig. 2). El 100 % de los pacientes no presentó ningún efecto secundario hemorrágico ni trombótico posquirúrgico.

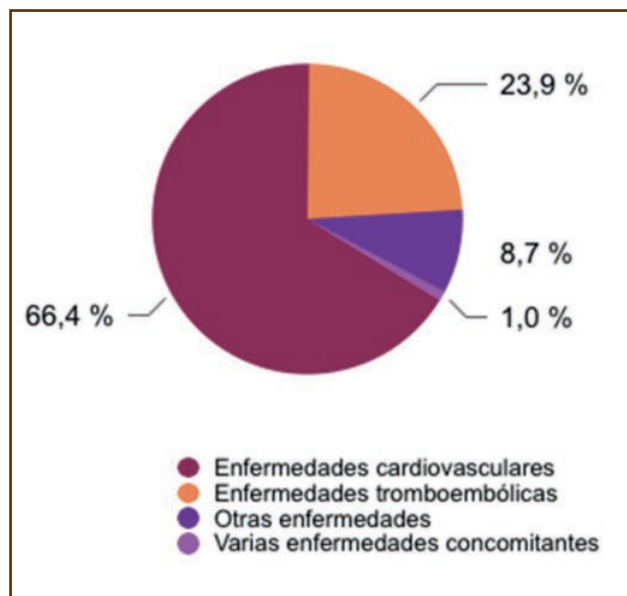


Figura 1.

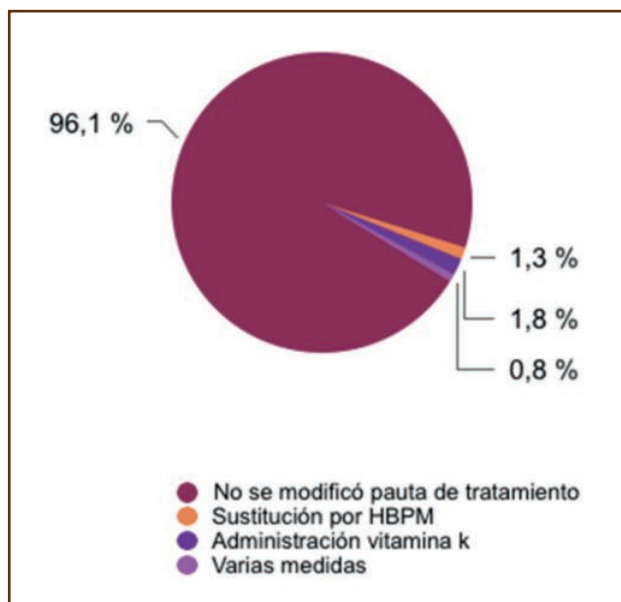


Figura 2.

Conclusiones:

1. Los resultados avalan que para procedimientos de cirugía oral no es necesario suspender tratamiento con antivitamina k siempre que el INR sea inferior a 2,8, minimizando así el riesgo de hemorragia o de tromboembolismo.
2. Hay que tener en cuenta que muchos de los accidentes tromboembólicos se producen en el cambio o supresión de la medicación anticoagulante.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este trabajo.

TROMBOSIS

PB-106 Trombofilia hereditaria de alto riesgo. Estudio descriptivo. Experiencia de un centro

Escribano Serrat S, Mora Casado A, Asenjo Correa S, Ropero Gradilla P, Menéndez Cuevas M, Martínez Fernández R, Sánchez Chica C, Gulino HM, Estival Monteliú P, Calo Pérez A, Colás Lahuerta B, Gómez Álvarez M, Cucharero Martín J, Melo Arias AF, del Campo Balguerías G, Benavente Cuesta C

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La trombofilia es un trastorno de la coagulación que produce un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETEV). Puede estar producida por factores hereditarios o adquiridos. Las mutaciones del Factor V Leiden (FVL) y la del gen de la protrombina G20210A (MPT) son las dos principales

causas hereditarias. La prevalencia en la población general varía geográficamente, 3-7 % para FVL y 0.7-4 % para PTM. Debido a la variabilidad en la expresión clínica el diagnóstico se basa en la historia clínica trombótica personal y familiar, exploración física, analítica, pruebas de imagen y se confirma mediante el estudio genético. Tanto el FVL como la MPT presentan un patrón de herencia autosómico dominante. El riesgo relativo de ETEV es variable entre individuos homocigotos (80 veces mayor en FVL, todavía desconocido para individuos con MPT) y dobles heterocigotos (6 veces mayor). Sin embargo, este riesgo se modifica por factores como la edad, género, grupo ABO, gestación, el empleo de tratamientos de riesgo trombótico como los anticonceptivos orales, tabaco, sedentarismo, la obesidad y la historia familiar positiva para TEV, especialmente en edades tempranas. Las mutaciones en homocigosis para el FVL o la MPT y los dobles heterocigotos se consideran trombofilias hereditarias de alto riesgo trombótico. Dada su baja prevalencia, los estudios disponibles sobre el riesgo absoluto para ETEV en estos pacientes se limitan a estudios de cohortes y series de casos. A continuación, describimos la prevalencia y características de los pacientes homocigotos para FVL y MPT, así como dobles heterocigotos de nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron a los pacientes diagnosticados de mutaciones homocigotas para FVL (FV G1691A) y MPT o bien dobles heterocigotos desde mayo de 2016 hasta mayo de 2021. Las mutaciones se determinaron mediante PCR a tiempo real en el equipo Gene Xpert Cepheid®. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, motivo del estudio, tipo de trombosis si la hubiese, factores de riesgo trombótico (FRT) e indicación de tratamiento anticoagulante a largo plazo. Los datos fueron analizados mediante el sistema SPSS.

Resultados: Se incluyeron 12 pacientes (67 % mujeres). La prevalencia de las mutaciones con respecto a la totalidad de los estudios realizados, fue de 0.01 % para FVL, 0.03 % para MPT y 0.01 % para dobles heterocigotos. Un paciente fue diagnosticado de homocigosis para MPT y heterocigosis para FVL. Las variables estudiadas y los resultados se exponen en la [tabla I](#). Un 58 % de los pacientes se estudiaron por antecedentes de ETEV (42 % FVL, 14 % MPT, 29 % dobles heterocigotos y 15 % otros), siendo el 100 % trombosis venosas profundas de miembros inferiores, y ninguno presentó trombosis recurrente. De éstos, el 72 % presentaban FRT asociados. En el caso de los pacientes diagnosticados por estudios familiares el 80 % se trataban de familiares de primer grado.

Conclusiones:

1. El riesgo real de ETEV de estas mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis puede estar modulado por un conjunto de FRT que afectan a un paciente en concreto, tratándose por tanto de una enfermedad multifactorial.
2. En nuestro estudio, un 42 % de los pacientes diagnosticados no había presentado ETEV a pesar del alto riesgo genético. Por este motivo recomendamos la intervención sanitaria precoz sobre los FRT modificables. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el riesgo real de aumento de ETEV debido exclusivamente a las mutaciones, y aquel derivado de la conjunción de otros FRT asociados.

Declaración de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla I. Variables y resultados

Variables	Resultados
Edad	44,25 ± 17,28
Sexo	
Hombres	33 % (4)
Mujeres	67 % (8)
Tipo de mutaciones	
Homocigoto FVL	42 % (5)
Homocigoto PTM	8 % (1)
Dobles heterocigotos	42 % (5)
Otros	8 % (1)
Motivo de estudio	
Trombosis	58 % (7)
Familiar	42 % (5)
Tipo de trombosis	
TVP	100 (7)
Factores de riesgo	
FRCV	42 % (5)
Obesidad	25 (3 %)
Cáncer activo	8 % (1)
Anticonceptivosorales	17 (2)
Inmovilización	0 % (0)
Varices	0 % (0)
Embarazo	0 % (0)
Tratamiento a largo plazo	42 % (5)
Trombosis recurrente	0 % (0)

FVL: factor V Leiden; MPT: mutación de la protrombina; TVP: trombosis venosa profunda; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

PB-107 Estudio descriptivo de trombofilia en pacientes adultos con accidentes cerebrovasculares agudos

Domínguez-García JJ¹, Méndez Navarro GA¹, González-Mesones Galán B¹, Cerezo Martín JM¹, Ocio San Miguel EM¹, Pérez Montes R²

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ²Hospital de Sierrallana. Torrelavega, Cantabria

Introducción: Los accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) suponen la segunda causa de muerte en nuestro país y aparecen frecuentemente en el contexto de los clásicos factores de riesgo cardiovascular (FRCV). La asociación de ACVA y síndrome antifosfolípido (SAF) está bien establecida y su presencia

implica un cambio en el tratamiento. Hoy en día es frecuente la realización de estudios de trombofilia en pacientes jóvenes sin FRCV, a pesar de la alta frecuencia de falsos positivos que conducen a sobretratamiento anticoagulante con las potenciales complicaciones hemorrágicas que ello conlleva.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo observacional en nuestro hospital de los estudios de trombofilia solicitados en pacientes con ACVA bajo criterio clínico del médico responsable al momento del diagnóstico y en el seguimiento (≥ 3 meses del ACVA) durante un periodo de 40 meses. Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes y del ACVA. El estudio de trombofilia incluyó las mutaciones G20210A del factor II, Q506 del factor V, proteína C cromogénica (PC), proteína S libre (PS) y anticuerpos antifosfolípidos según criterios de Sídney.

Resultados: De los 124 pacientes con estudios de trombofilia recogidos, el 61 % arrojaron un resultado positivo, recomendando la realización de un segundo estudio en todos ellos pasado el momento agudo. Se repitieron aproximadamente dos tercios (61 %), con un segundo resultado positivo en el 63 % de éstos (Fig. 1). Las características de los pacientes y los ACVA analizados se plasman en la tabla I. Los resultados del primer y segundo estudio de trombofilia se encuentran en la tabla II. En el primer estudio positivo, predominó la sospecha de SAF (65 %), trombofilia combinada (12 %) y déficit de PS (7 %). Con el segundo estudio se confirmaron todas las mutaciones, el 63 % de sospechas de SAF, el 46 % de déficits de PS, el 31 % de trombofilias combinadas y el 25 % de déficits de PC. Hubo un 16 % (12/75) de pacientes con un primer estudio positivo y un segundo estudio negativo (“falsos positivos”). Todos los pacientes con déficit de ATIII normalizaron sus valores en la segunda determinación. La mayoría de las trombofilias confirmadas con dos estudios fueron SAF (56 %), déficits leves de PS (18 %) y mutaciones del factor II (12 %). No se encontraron diferencias entre ninguna trombofilia y edad de aparición del ACVA, existencia de FRCV, tipo de ACVA, localización anatómica, lateralidad, patrón radiológico ni mortalidad a 30 días. En mujeres fue más frecuente encontrar trombofilia genética que en varones (24 % vs. 7 %, $p = 0,021$), pero no hubo diferencias en detección de trombofilia inmune. En el análisis multivariante había un mayor riesgo de trombofilia en los ACVA vertebro-basilar frente a los de arterias cerebrales (RR: 2,0, IC95 % 1,1-3,6) y en los ACVA embólicos frente a trombóticos (RR: 5,9, IC95 %: 1,3-26,3).

Tabla I. Características demográficas, factores de riesgo y descripciones de los ACVA en la población analizada

Variables	Muestra (n = 95)
Edad en años, media (SD)	53,3 (12,26)
Sexo femenino, n (%)	41 (43,2)
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	82 (86,3)
Hipertensión, n (%)	39 (41,1)
Dislipemia, n (%)	45 (47,4)

Continúa en la columna siguiente

Tabla I (Cont.). Características demográficas, factores de riesgo y descripciones de los ACVA en la población analizada

Variables	Muestra (n = 95)
Diabetes mellitus, n (%)	9 (9,5)
Obesidad, n (%)	9 (9,5)
Consumo de alcohol, n (%)	19 (20,0)
Tabaquismo actual o pasado, n (%)	54 (56,8)
Consumo de drogas, n (%)	9 (9,5)
Tratamiento hormonal, n (%)	4 (4,2)
Eventos cerebrovasculares	
Ictus establecido, n (%)	87 (91,6)
AITs, n (%)	8 (8,4)
Tipo de evento cerebrovascular	
Trombótico, n (%)	19 (20,0)
Embólico, n (%)	31 (32,6)
Lacunar, n (%)	18 (19,0)
Criptogénico, n (%)	23 (24,2)
Hemorrágico, n (%)	2 (2,1)
Otros, n (%)	2 (2,1)
Lado del evento cerebrovascular	
Izquierdo, n (%)	43 (45,3)
Derecho, n (%)	38 (40,0)
Bilateral, n (%)	9 (9,5)
No conocido, n (%)	5 (5,3)
Localización del evento cerebrovascular	
Vertebro-basilar, n (%)	13 (13,7)
Arteria cerebral, n (%)	46 (48,4)
CI/Tálamo/GB, n (%)	13 (13,7)
Varias localizaciones, n (%)	19 (20,9)
Carótida interna, n (%)	2 (2,1)
Indeterminado, n (%)	2 (2,1)

AIT: accidente isquémico transitorio; CI: cápsula interna; GB: ganglios basales.

Tabla II. Trombofilias confirmadas con 2 estudios en nuestra cohorte de pacientes adultos con ACVA reciente		
Primer estudio trombofilia positivo Realizado en fase aguda	Muestra (n = 95)	
SAF, n (%)	30 (31,6)	
AL positivos, n (%)	14 (14,7)	
AB2GP positivos, n (%)	5 (5,3)	
IgM-IgG+, n (%)	2 (2,1)	
IgM+IgG-, n (%)	3 (3,2)	
ACL positivos, n (%)	4 (4,2)	
IgM-IgG+, n (%)	2 (2,1)	
Doble/Triple positivos, n (%)	7 (7,4)	
Trombofilia combinada*, n (%)	11 (11,6)	
Déficit de proteína S, n (%)	7 (7,4)	
Mutación heterocigota Factor II, n (%)	4 (4,2)	
Mutación heterocigota Factor V, n (%)	0 (0,0)	
Déficit de antitrombina III, n (%)	1 (1,1)	
Trombofilia confirmada	Muestra (n = 34)	% del total de estudios
SAF, n (%)	19 (55,9)	20,0
AL positivos, n (%)	6 (17,6)	6,3
AB2GP positivos, n (%)	6 (17,6)	6,3
IgM-IgG+	3 (8,8)	3,2
IgM+IgG-	2 (5,9)	2,1
IgM+IgG+	1 (2,9)	1,1
ACL positivos, n (%)	3 (8,8)	3,2
IgM-IgG+	2 (5,9)	2,1
IgM+IgG-	1 (2,9)	1,1
Doble o triple positivos, n (%)	4 (11,8)	4,2
Déficit proteína S, n (%)	6 (17,6)	6,3
Mutación heterocigota factor II, n (%)	4 (11,8)	4,2
Trombofilia combinada, n (%)	4 (11,8)	4,2
Déficit proteína C + Proteína S, n (%)	1 (2,9)	1,1
Déficit proteína S + SAF, n (%)	1 (2,9)	1,1
Mutación factor V Leiden + SAF, n (%)	3 (8,8)	3,2

*Se incluyeron 7 SAF, 6 déficits de proteína S, 4 déficits de proteína C, 2 mutaciones del factor V y 2 déficits de antitrombina III. SAF: Síndrome antifosfolípido.

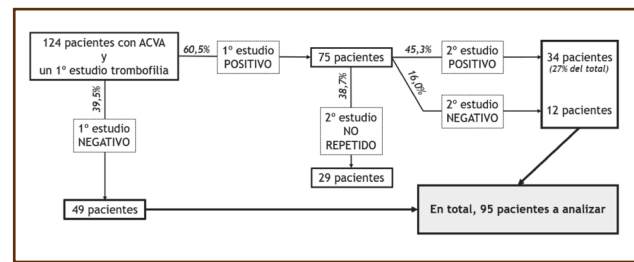


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes con estudios de trombofilia realizados.

Conclusiones:

1. Los estudios de trombofilia en la fase aguda del ACVA presentan un 16 % de falsos positivos. A pesar de la ausencia de un segundo estudio en el 39 % de los sujetos, más de un tercio de los pacientes (36 %) presentan trombofilia, con predominio del SAF (63 %).
2. Es difícil predecir subgrupos con ACVA y mayor riesgo de trombofilia ya que ni la edad, ni la ausencia de FRCV se correlacionaron con estudios positivos. Los pacientes con ACVA embólicos en territorio vertebro-basilar, podrían beneficiarse del screening.
3. Se necesitan trabajos prospectivos con mayor tamaño muestral para confirmar los hallazgos.

PB-108 Síndrome antifosfolípido catastrófico en gestante: manejo de un caso

Gómez Álvarez M, Asenjo Correa S, Mora Casado A, Morado Quiñoa I, Álvarez Hernández P, García Klepzig J, Mera Carreiro S, Menéndez Cuevas M, Alfayate Lobo A, Calo Pérez A, Colás Lahuerta B, Escribano Serrat S, Estival Monteliú P, Gulino H, Peña Cortijo A, Benavente Cuesta C
 Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) es una entidad rara cuyo diagnóstico requiere un nivel alto de sospecha y el conocimiento de los criterios establecidos para su diagnóstico. Su manejo corresponde habitualmente a un equipo multidisciplinar que implica a hematólogos, reumatólogos e intensivistas. Existen recomendaciones para su tratamiento, pero aún con la terapia establecida la mortalidad es elevada, especialmente en casos obstétricos, pudiendo alcanzar el 40 % para la madre y el feto.

Caso clínico: Compartimos el caso de una paciente de 20 años, con antecedentes personales de malformación vasculolinfática con agenesia de segmentos venosos iliocavos (con formación de sistemas colaterales) y diagnóstico en 2014 de síndrome antifosfolípido (SAF) con triple positividad durante el estudio de TVP en miembros inferiores. La paciente presenta APTT alargado basal desde 80 a 100s. La paciente ingresó en octubre de 2020 con de sospecha de dactilitis en el 5.º dedo del miembro inferior derecho, con pulpejo violáceo e intenso dolor (Fig. 1) encontrándose en dicho momento en la semana 33+4 de gestación, anticoagulada con tinzaparina a dosis terapéuticas. Presentaba lesiones cutáneas

eritematosas en palmas y plantas. Analíticamente destacaba trombocitopenia de $70 \times 10^9/L$, un APTT prolongado similar a su basal, deterioro leve de filtrado glomerular entre 50 y 60 mL/min y LDH moderadamente aumentada. Fue valorada por medicina interna, reumatología, hematología y ginecología con diagnóstico de probable CAPS debido a presencia de triple positividad de anticuerpos antifosfolípido, signos isquémicos en partes acras y datos de crecimiento intrauterino retardado en ecografía ginecológica (Tabla I). Se decidió, dado lo avanzada de la gestación, cesárea electiva (día 0). Iniciamos tratamiento con recambio plasmático en el día +2 tras cesárea, con reposición de 1 volemia, metilprednisolona 500mg días -1, 0, 1, posteriormente prednisona 1mg/kg y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (puntualmente recibió también heparina no fraccionada). La cesárea tuvo lugar sin complicaciones inmediatas, excepto HTA de difícil control sin datos de eclampsia. El manejo de la dosificación de la anticoagulación fue el principal reto durante el tratamiento, dado que presentó un hematoma antebraquial que condicionaba compresión del nervio mediano. Desde el inicio de la corticoterapia presentó mejoría progresiva de la cifra de plaquetas, con cifras en la cesárea de $131 \times 10^9/L$ y posterior normalización. Después del segundo recambio plasmático se resolvieron las lesiones cutáneas. Tras 6 recambios plasmáticos, 9 días de tratamiento esteroideo y reintroducción de AVK tras la resolución del hematoma referido, la paciente y su hija fueron dadas de alta.



Figura 1. Lesiones cutáneas.

Tabla I. Criterios diagnósticos de CAPS

1. Afectación de 3 o más órganos, sistemas o tejidos
2. Aparición de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de una semana
3. Confirmación histopatológica de oclusión de pequeña vasculatura en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación de presencia de SAF
Síndrome catastrófico antifosfolípido definitivo: requiere 4 criterios
Síndrome catastrófico antifosfolípido probable:
- 4 criterios, excepto solo afectación de 2 órganos/sistemas/tejidos
- 4 criterios, excepto confirmación de laboratorio no realizada
- 3 criterios, excluyendo confirmación histológica
- 3 criterios, pero en el último mes en lugar de < 1 semana, en paciente anticoagulado

Discusión:

1. Presentamos un caso de síndrome antifosfolípido catastrófico manejado según las recomendaciones establecidas por la EULAR: corticoterapia, recambios plasmáticos, anticoagulación y cese del desencadenante.
2. Como observación, la dificultad principal fue la terapia anticoagulante en el contexto periquirúrgico en una paciente con APTT basal francamente prolongado debido a su patología de base. Además, el diagnóstico precoz permitió atajar la situación clínica antes de establecerse daños orgánicos irreversibles.

Declaración de conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PB-109 Hiperhomocisteinemia grave por déficit homocigoto de cistationina-beta-sintasa

Rodríguez Alén A¹, Peña Cortés V¹, Rollón Simón N¹, Abío Calvete M¹, Martín Torres E¹, Sánchez Muñoz C², Cuesta Tovar J¹

¹Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo.

²EAP Bargas. Toledo

Introducción: El déficit de cistationina-beta-sintasa (CBS) u homocistinuria clásica (OMIM 236200) es una enfermedad hereditaria rara del metabolismo de la metionina. La deficiencia de CBS dificulta la transformación de homocisteína en cistationina, llevando a su acumulación. Puede ser grave y con complicaciones precoces, o indolente y descubrirse en un adulto asintomático. Las principales manifestaciones clínicas son *ectopia lentis*, osteoporosis, hábito marfanoide, dificultades de aprendizaje y predisposición a trombosis. Presentamos un caso de hiperhomocisteinemia grave diagnosticado en la edad adulta.

Caso clínico: Mujer de 45 años, hija de padres consanguíneos. Hermana fallecida a los 12 años por posible ictus. Tres hijos asintomáticos. Antecedentes de subluxación bilateral de cristalino (*ectopia lentis*), catarata bilateral y miopía magna. Dolicoeste-nomelia. Hipertrofia moderada septal e insuficiencia mitral ligera-moderada, en válvula mixoide. Hipertensión arterial. Sospecha de síndrome de Marfan, posteriormente descartado. En un estudio realizado por macrocitosis presentó niveles elevados de homocisteína en plasma: 303 $\mu\text{mol/L}$ (valores de referencia: 4,5-13,5), por lo cual se inició tratamiento con ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 (piridoxina). En el estudio del gen *CBS* se detectó la mutación c.572C > T (p.Thr191Met) en homocigosis. Remitida a Hematología, se aumentó la dosis de piridoxina a 450 mg/día y se añadió ácido acetilsalicílico (100 mg oral diario). Dada la escasa respuesta, a los 6 meses se añadió, por el Servicio de Endocrinología y Nutrición, dieta hipoproteica y un preparado nutricional exento de metionina (XMet Maxamum[®], 80 gramos/día) y posteriormente betaína (Cystadane[®], 3 gramos/12 horas), con lo que la homocisteína ha ido descendiendo lentamente, situándose en el último control de febrero de 2021 en 120,8 $\mu\text{mol/L}$ (Fig. 1) La paciente permanece clínicamente bien y no ha tenido fenómenos trombóticos hasta la fecha.

Discusión: El déficit de CBS es un trastorno genético raro, con un amplio espectro clínico. Los pacientes pueden presentar *ectopia lentis*, osteoporosis, hábito marfanóide, dificultades en el aprendizaje y predisposición a trombosis. Frecuentemente el diagnóstico se puede retrasar durante años y confundirse con el síndrome de Marfan u otras enfermedades. Otras causas de hiperhomocisteinemia pueden ser errores preanalíticos, déficits vitamínicos, insuficiencia renal, algunos fármacos y otros errores congénitos de la remetilación de la homocisteína (1). El diagnóstico se basa en los niveles elevados de homocisteína total en suero y debe confirmarse mediante el análisis del gen *CBS*. Se conocen más de 160 variantes genéticas, siendo la mutación c.572C > T la más prevalente en nuestro medio (40-75 % de los casos) (2). Los homocigotos suelen tener mala respuesta a la piridoxina. El objetivo del tratamiento en no respondedores es mantener unos niveles de homocisteína inferiores a 100 mcmol/L. Para ello se recomienda la administración de piridoxina, vitamina B12, ácido fólico, dieta baja en proteínas, suplementos dietéticos bajos en metionina y la adición de cisteína o betaína en caso necesario (Fig. 2). Es fundamental también la profilaxis y el tratamiento de los posibles fenómenos trombóticos.

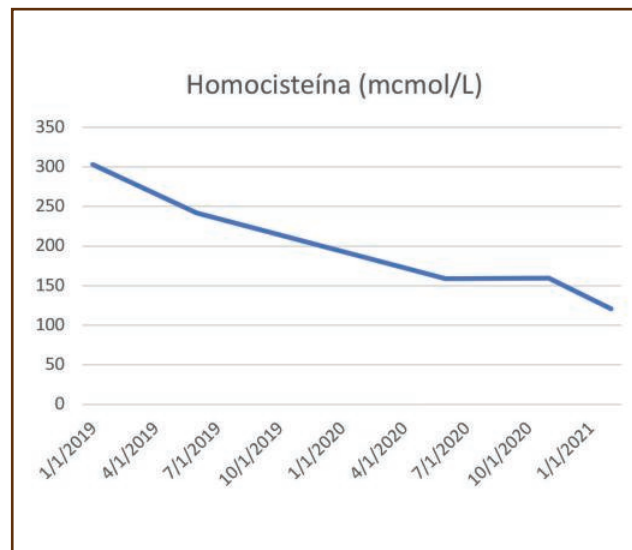


Figura 1. Evolución de la homocisteína con el tratamiento.

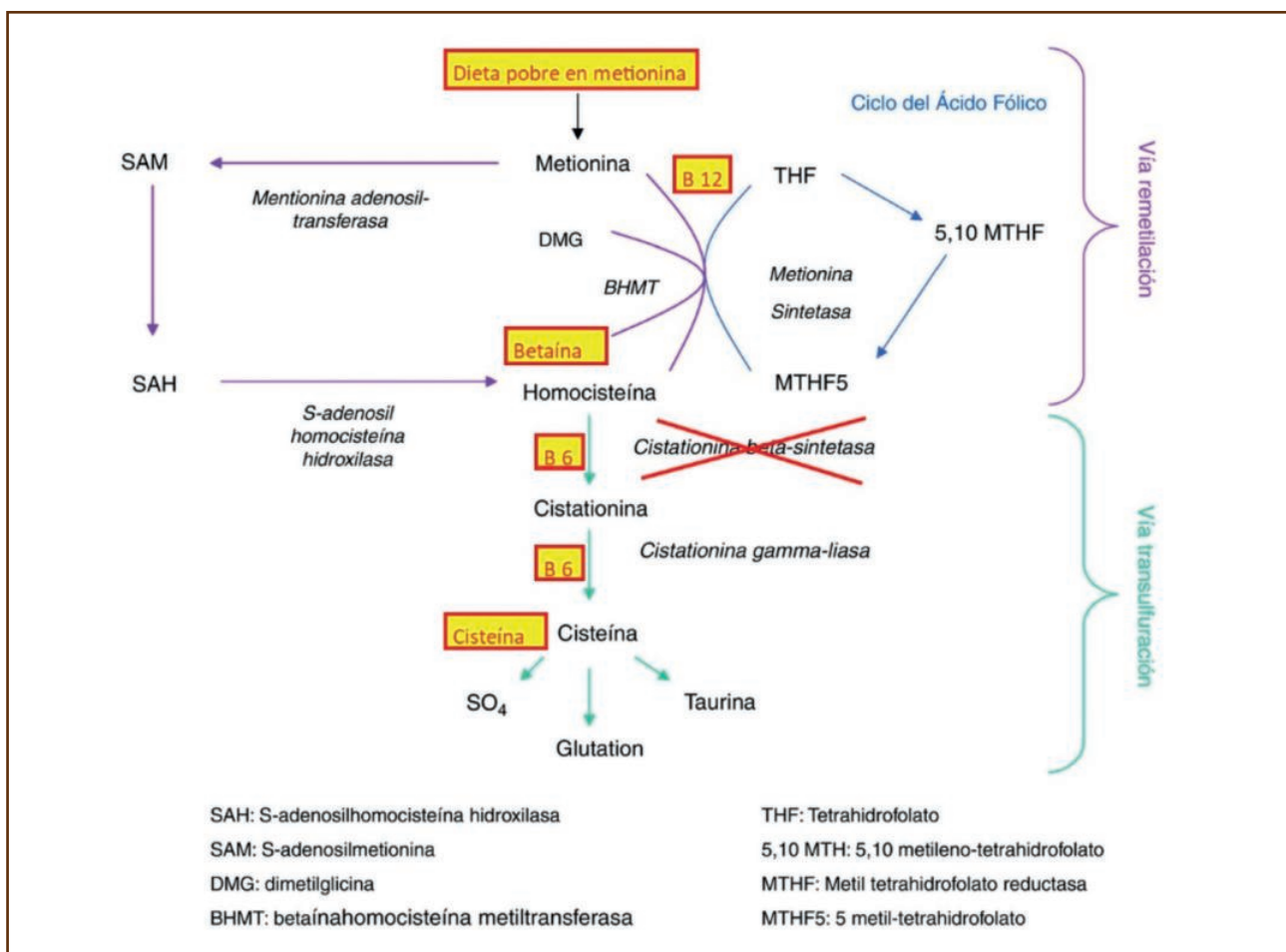


Figura 2. Metabolismo de la homocisteína y lugares de actuación de los distintos tratamientos. Modificado de: Juan P, et al. Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina beta-sintetasa. A propósito de un caso. Rev del Lab Clín 2017;10:212-6. DOI: 10.1016/j.labccli.2017.06.007

Conclusiones:

1. El déficit de CBS es un trastorno raro que debe sospecharse ante niveles altos de homocisteína y manifestaciones clínicas compatibles.
2. El diagnóstico a menudo se retrasa y puede confundirse con otras enfermedades.
3. El tratamiento, multidisciplinar, se basa en la administración de piridoxina y otras vitaminas y en el tratamiento dietético, restricción de metionina y suplementos de betaína en los no respondedores.
4. Es fundamental el estudio genético para establecer el diagnóstico de certeza, realizar consejo genético y hacer estudio familiar.

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

Bibliografía:

1. Morris AA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2017;40(1):49-74. DOI: 10.1007/s10545-016-9979-0
2. Cozar M, et al. Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients. *Hum Mutat* 2011;32(7):835-42. DOI: 10.1002/humu.21514

PB-110 Evaluación de la aceptabilidad de la consulta no presencial. Percepción de las pacientes gestantes atendidas por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Cauqui Díaz C¹, Miranda Castillo C¹, Martín Ríos MD¹, Cárdenas Rebollo JM², Salvatierra Calderón G¹, Sola Aparicio E¹, Rosado Sierra B¹, Velasco Valdazo A¹, Urbina Prieto R¹, Llamas Sillero P¹

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. ²Universidad CEU San Pablo. Madrid

Objetivos: Se pretende evaluar la aceptabilidad de la consulta no presencial a través de la percepción de las pacientes gestantes atendidas en la Consulta no Presencial de Hematología en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos en el año 2020.

Metodología: Se ha realizado un estudio descriptivo y transversal en el que se han incluido pacientes embarazadas atendidas a través del Escritorio de Servicios No Presenciales con el formulario específico de gestación durante el año 2020 en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Rey Juan Carlos. El formulario específico de gestación consiste una serie de preguntas dirigidas que permite llevar a cabo una consulta no presencial. Se hace llegar a través de la aplicación para móviles del Portal del Paciente del Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Una vez completado por la paciente, lo recibe su hematólogo, quien después de revisarlo, escribe la valoración de la consulta

por la misma vía. La aceptabilidad se evaluó mediante el Cuestionario de Aceptabilidad de la Tecnología del Usuario del Servicio (SUTAQ), formado por 22 ítems que exploran seis dimensiones diferentes: "Atención mejorada", "Mayor accesibilidad", "Privacidad y comodidad", "Personal sanitario", "Sustitución", "Satisfacción". El cuestionario se tradujo del inglés al español y se realizó mediante una encuesta telefónica pseudoanonimizada a las 35 pacientes gestantes atendidas en la consulta no presencial de Hematología de enero a diciembre de 2020. 28 (80 %) pacientes completaron la encuesta, entre 3 y 10 meses después de su última consulta no presencial.

Resultados: Los resultados finales de las dimensiones "Atención mejorada", "Mayor accesibilidad", "Satisfacción", "Privacidad y comodidad" y "Personal Sanitario" indican una percepción positiva hacia la consulta no presencial. La dimensión "Sustitución" tiene una puntuación cerca de la neutralidad, lo cual sugiere que las pacientes no están seguras de que la consulta no presencial pudiera usarse como sustituto a la presencial.

Conclusiones:

1. La Consulta no Presencial se percibe como un buen suplemento a la atención médica presencial habitual, que mejora la satisfacción, la monitorización y el seguimiento que reciben las pacientes, ahorra tiempo y facilita el acceso a la atención médica, sobre todo en el contexto de una crisis de salud pública como la pandemia de COVID-19.
2. Los resultados obtenidos en este trabajo son parecidos a estudios similares, ninguno hasta ahora relacionado con el servicio de Hematología, pero sí en pacientes con patologías crónicas antes de la pandemia de COVID-19.
3. Una vez resuelta la crisis sanitaria podría seguirse utilizando esta herramienta, ya que las mujeres que han formado parte de este estudio cursan con embarazo de alto riesgo, suelen tener varias citas en el hospital, y según avanza el embarazo, tienen más dificultades para desplazarse, como ocurre con los pacientes crónicos.

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

PB-111 Trombosis venosa como signo incipiente de enfermedad tumoral en paciente joven

Rayo Bonor A¹, Orozco Colón RE², García Cañadas MC³

¹Hospital de Alta Resolución de Guadix. Guadix, Granada ²Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. ³Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad compleja y multifactorial en la que la interacción de factores ambientales y genéticos, van a determinar el desarrollo de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Puede originarse en cualquier localización, siendo más frecuente en extremidades inferiores. Entre los múltiples factores de riesgo a tener en cuenta, se encuentra el padecer una neoplasia, lo que en una persona joven sin otros factores asociados nos debe hacer sospechar esta etiología.

Objetivos: A continuación describimos el caso clínico de una paciente de 50 años sin antecedentes de interés (hipotiroidismo) con diagnóstico simultáneo en 2019 de trombosis de vena porta y ovárica derechas junto con derrame pericárdico severo, tras acudir a urgencias con clínica de astenia y mal estado general de varios días.

Material y métodos: Paciente de 50 años que en 2019 necesita ingreso en UCI tras diagnóstico de taponamiento pericárdico. Se le realizan diferentes pruebas de imagen y de laboratorio, entre las que destacan estudios de laboratorio básicos, estudio hormonal, de inmunidad, serología, microbiología, hemocultivos, proteinograma, marcadores tumorales, estudios de coagulación especial... Body-TAC con hallazgo de trombosis de la vena porta y ovárica derechas, PET-Tc, ecocardiografía, estudio citológico de líquido pericárdico etc. Ninguna de las pruebas realizadas en este momento son indicativas de enfermedad tumoral, describiéndose en el PET la existencia de adenopatías cervicales y mediastínicas de SUV max = 2,5, de naturaleza inflamatoria. Asimismo el análisis citológico del derrame pericárdico informa de “Fondo ligeramente hemático, leucocitos polimorfos (fundamentalmente linfocitos de aspecto maduro) y células mesoteliales con cambios regenerativos, negativo para malignidad”. Ante la positividad de los ANA y el diagnóstico de serositis, se orienta el cuadro como LES incompleto y se deriva a consulta de Hematología para inicio de anticoagulación oral. Tras un año de seguimiento y abordaje multidisciplinar (Unidad de enfermedades sistémicas, Reumatología, Hematología, Cardiología...) la paciente ingresa en febrero de 2020 de nuevo con clínica de taponamiento pericárdico realizándose ventana pericárdica y siendo el estudio del líquido nuevamente negativo para enfermedad maligna. Se repiten pruebas de imagen en las que se objetiva proliferación de adenopatías con mayor SUV en PET y afectación multiorgánica sugerentes en principio de Síndrome linfoproliferativo, sin poder descartar otras opciones como enfermedad granulomatosa muy activa (sarcoidosis, tuberculosis) o enfermedad metastásica. Se realizó EBUS con diagnóstico de NSCLC Escamosos (cáncer de pulmón de células no pequeñas) estadio IV por enfermedad ganglionar y ósea (vertebral, D3 y L5) por lo que inició tratamiento quimioterápico a los pocos días. Finalmente falleció en diciembre de 2020, 22 meses después del episodio de trombosis venosa y derrame pericárdico.

Conclusiones:

1. Los pacientes con cáncer a menudo presentan un estado de hipercoagulabilidad debido a la producción de sustancias con actividad procoagulante. El riesgo de tromboembolismo venoso en estos pacientes parece ser mayor durante la hospitalización inicial, el momento del diagnóstico, el inicio de la quimioterapia, así como en el momento de la progresión de la enfermedad.
2. La mayoría de los cánceres asociados con eventos tromboembólicos son clínicamente evidentes y han sido diagnosticados previamente en el momento del evento.
3. El cáncer de pulmón es el cáncer que con más frecuencia (17 %) se asocia a ETV.
4. Por tanto, ante el hallazgo de una trombosis en un paciente sin otros factores de riesgo asociados nos debe hacer sospechar etiología maligna y una búsqueda profunda en este sentido para un diagnóstico precoz y mejoría del pronóstico.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

PB-112 Evaluación de las estrategias sociosanitarias instauradas durante la pandemia COVID-19 en pacientes con hemofilia A moderada/grave con/sin inhibidor en tratamiento profiláctico ambulatorio con emicizumab en la provincia de Ciudad Real

Díaz Jordán BL¹, Goyanes Martín M², López Riñón M³, Nebro Luque M⁴, Buenasmañanas Cervantes D⁴

¹Hospital General de Valdepeñas. Ciudad Real. ²Hospital Santa Bárbara. Soria.

³Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real. ⁴Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Introducción: La emergencia sanitaria secundaria a COVID-19 afectó notablemente la asistencia sanitaria en pacientes hemofílicos A moderado/grave con/sin inhibidor (independiente del tratamiento profiláctico utilizado), emergiendo nuevas estrategias y políticas sociosanitarias (como la telemedicina y la dispensación farmacológica domiciliar o “home delivery”). El objetivo del presente trabajo es valorar la percepción de mejora de la calidad de vida en dichos pacientes durante los meses de emergencia sanitaria a través de la implementación de dichas estrategias por parte de las Unidades de Hemofilia en la provincia de Ciudad Real.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y multicéntrico desde marzo hasta junio de 2020 dentro de los 6 hospitales pertenecientes al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) de la provincia de Ciudad Real. Se analizaron 8 pacientes con diagnóstico de Hemofilia A moderada/grave con necesidad de tratamiento profiláctico. Se recogieron variables clínicas y sociosanitarias (incluyendo la implementación de telemedicina, “home delivery”, percepción de calidad de vida y necesidad de presencia física en el centro hospitalario).

Resultados: La mediana de edad de la muestra fue 23 años (intervalo: 2-47 años) y la media de distancia entre el domicilio y la Unidad de Hemofilia fue 37 Km. El 37,5 % de la muestra estaba en tratamiento profiláctico con emicizumab, el 37,5 % realizaba profilaxis con concentrados de factor VIII plasmático, el 12,5 % con concentrados de factor VIII recombinante de vida estándar y el 12,5 % con concentrados de factor VIII recombinante de vida media extendida. El 100 % de las Unidades de Hemofilia implementaron telemedicina y “home delivery”. Concentrándonos en los pacientes tratados con emicizumab, valoraron positivamente la implementación de estas políticas, especialmente el no acudir al centro hospitalario durante la pandemia evitando posibles exposiciones (en contra de los pacientes que necesitaron administración intravenosa hospitalaria). No se registraron ingresos hospitalarios (ligados o no a COVID-19) ni eventos hemorrágicos en el tiempo analizado.

Conclusión: A pesar del reducido número de pacientes, podemos concluir afirmando que los pacientes con hemofilia A moderada/grave con/sin inhibidor (y su entorno familiar) en tratamiento profiláctico con emicizumab tuvieron una mejora

en su percepción de calidad de vida tras la implementación telemedicina y “home delivery” por parte de la totalidad de Unidades de Hemofilia de la provincia de Ciudad Real, disminuyendo la asistencia física a los centros hospitalarios durante la emergencia sanitaria producida por COVID-19.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

COVID-19

PB-113 Trombopenia e ingreso posvacunación de SARS-CoV-2, un estudio descriptivo de casos en nuestro hospital

Sánchez Muñoz R, Ruiz Ramírez Y, Ponce Navarro A, Gómez Núñez MR, Torres González N, Gracia Escudero A

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por la presencia de trombocitopenia sin causa justificada. En ocasiones se puede asociar a diferentes desencadenantes, uno de ellos, la vacunación reciente. Realizamos un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de PTI tras vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en nuestro hospital.

Métodos: Se han revisado historias clínicas de los pacientes con posterior análisis descriptivo.

Resultados: Desde el inicio de la vacunación por SARS-CoV-2 cuatro pacientes han requerido ingreso por trombocitopenia. El 50 % había recibido vacuna de ARNm mientras que el otro 50 % de tipo antígeno-vector. Tres de ellos eran de sexo femenino, mientras que la mediana de edad de los pacientes fue de 68 años. Por otra parte, la cifra media de plaquetas al diagnóstico fue de $7.8 \times 10^3 \mu\text{L}$ con una media de días para realizar el diagnóstico de trombocitopenia tras vacunación de 21 días. De los cuatro

pacientes, dos descendieron sus cifras de plaquetas por debajo de 10000 en el momento del hallazgo diagnóstico. Además, la mediana para recuperación de cifra de plaquetas mayor de $20 \times 10^3 \mu\text{L}$ fue de 3 días. En cuanto a la forma de presentación, todos tuvieron clínica de diátesis hemorrágica excepto un paciente que desarrolló ictus isquémico, sospechándose por tanto VIPIT. Ante el antecedente de vacunación y trombocitopenia, se solicitó título de anticuerpos antiFP4 en todos los pacientes, resultando negativo. Centrándonos en el tratamiento, todos los pacientes recibieron tratamiento con gammaglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg cada 24 horas durante 2 días en 3 pacientes, en 1 de ellos se usó la dosis de 0.4 g/kg durante 5 días. Además, se añadió corticoterapia: un paciente recibió dexametasona 40 mg durante 4 días y el resto prednisona 1 mg/kg cada 24 horas en pauta descendente. Como complicaciones destacables, un paciente requirió reingreso por recaída de trombocitopenia severa con cifras de $5 \times 10^3 \mu\text{L}$ al reducir dosis de tratamiento corticoideo, pero ningún paciente falleció. Finalmente, la estancia media hospitalaria de los pacientes diagnosticados de PTI fue de 4 días (Figs. 1 y 2).

Conclusiones:

1. La PTI es una enfermedad que puede asociarse a vacunación reciente, debiéndose descartar VIPIT si hay clínica de trombosis acompañada de trombocitopenia en pacientes vacunados.
2. El intervalo desde la vacunación hasta la aparición de trombocitopenia es variable. En nuestro caso, la media fue de 21 días.
3. Con el tratamiento estandarizado para la PTI, los pacientes obtuvieron una respuesta rápida con una baja estancia media hospitalaria.
4. En nuestro estudio no encontramos diferencias en cuanto a la incidencia de trombocitopenia según el tipo de vacuna SARS-CoV-2 aplicada ni tampoco diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

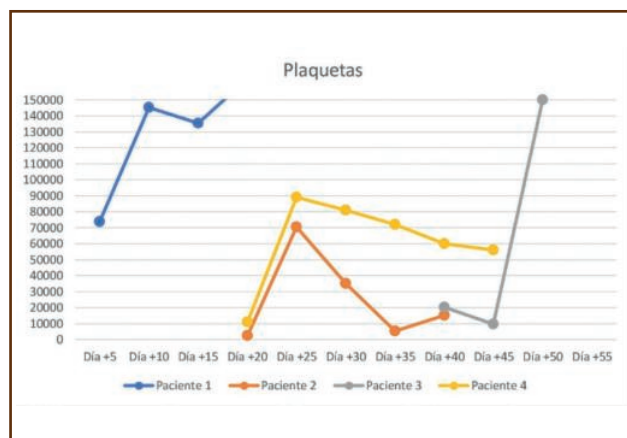


Figura 1.



Figura 2.

PB-114 **Microangiopatía trombótica asociada a infección por virus SARS-CoV-2 tratada con eculizumab: a propósito de un caso**

Hernández de Castro IA, Bernardo Gutiérrez Á, Iglesias Lopez JC, Caro Gómez A, Martínez Carballeira D, Corte Buelga JR, Vázquez Aller S, Soto Ortega I, García Gala JM

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) es una entidad caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y formación de microtrombos. La función plaquetaria se ve alterada debido a la presencia de multímeros ultra grandes del factor von Willebrand que no son escindidos adecuadamente por ADAMTS-13. En los pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 los exámenes *postmortem* han manifestado depósitos trombóticos a nivel microvascular.

Métodos: A propósito de un caso de una paciente mujer de 67 años con infección por el virus SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Resultados: Se trata de una paciente mujer de 67 años, trasplanteda renal tras una enfermedad crónica secundaria a una glomerulonefritis mesangial. Estaba bajo tratamiento antiagregante debido a un accidente cerebrovascular previo. Acudió al servicio de Urgencias presentando disnea severa, diarrea y astenia. En la radiografía se observaba una infiltración parenquimatosa en el lóbulo derecho y el resultado microbiológico fue positivo para la infección por el virus SARS-CoV-2. A nivel analítico presentaba los siguientes resultados: hemoglobina: 11,2 g/dL y plaquetas 39.000/μL. Dímero D de 1771 ng/ml FEU y una LDH de 1167 U/L, también presentó un deterioro de la función renal con creatinina hasta 4,29 mg/dL (previamente era de 1,7 mg/dL). A las 24 horas del ingreso hospitalario, presentó un empeoramiento de los síntomas respiratorios, presentando tos con expectoración y crepitantes en la auscultación. Paralelamente hallazgo de trombocitopenia de 36.000/μL, esquistocitos 50/1.000 hematíes, y un aumento de la LDH hasta 1.453 U/L, por lo que se solicitaron niveles de ADAMTS-13 que estaban disminuidos: 52.80 %. Con estos hallazgos compatibles con la entidad de microangiopatía trombótica, se retiró la inmunosupresión y los antiagregantes plaquetarios, también la heparina profiláctica. Se administró una dosis de fenobarbital y se inició corticoterapia. En las siguientes 48 horas, la evolución fue negativa con anemización (Hb de 9,2 g/dL, TAD negativo) y descenso del recuento de plaquetas a 22.000/μL y del ADAMTS-13 (44,70 %). Debido al deterioro clínico y analítico, se decidió administrar una dosis específica de eculizumab (900 mg), con ello se observó una mejora analítica significativa: 113.000 plaquetas/μL, 34/1.000 esquistocitos, la LDH disminuyó a 700 U/L, la haptoglobina fue persistentemente negativa. Concomitantemente se objetivó una mejora progresiva de la función respiratoria y pudo ser dada de alta tras dos semanas. Actualmente está completamente recuperada.

Conclusiones:

1. La MAT es una entidad compleja e infrecuente, que puede complicar gravemente muchas otras enfermedades.
2. Ni su etiología ni su tratamiento están completamente establecidos, y solo se habían descrito hasta hoy unos

pocos casos en pacientes con infección por SARS-CoV-2, todos ellos en necropsias.

3. Describimos el primer caso de MAT secundaria a SARS-CoV-2 tratado con éxito con eculizumab.

PB-115 **Trombosis y COVID-19. Experiencia de un centro tras un año de pandemia**

Sánchez Iglesias JM, Aznar Moreno M, Coll Valier J, Alburquerque Prieto C, Ceballos Bolaños C, Múgica Muñagorri I, Casamayor García A, Signes Fort B, Gómez Arteta E, Paloma Mora MJ, Redondo Izal AM

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción: Las principales complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2 son la neumonía y la insuficiencia respiratoria. Se ha descrito asimismo coagulopatía con mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV), especialmente en aquellos que presenten mayor severidad asociada a la infección. Se ha reportado una incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) entre un 8-37 % y de tromboembolismo pulmonar (TEP) del 7-35 %.

Métodos: Se realiza un estudio observacional descriptivo de una serie de pacientes con ETV y COVID-19 que fueron valorados por la sección de Coagulación de nuestro hospital durante el ingreso hospitalario o de forma ambulatoria, desde marzo de 2020 hasta mayo de 2021. Los pacientes presentaban diagnóstico positivo de COVID-19 por detección de ARN de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR obtenida por frotis nasofaríngeo. Se recogieron los datos de un total de 40 pacientes en el intervalo de tiempo señalado.

Resultados: La edad media fue de 63.2 ± 11 años y la mediana, de 63.5 años (24-91). Del total de la muestra, 11 pacientes (27.5 %) eran mujeres y 29 pacientes (72.5 %), varones. En cuanto al fenotipo ABO sanguíneo, 8 pacientes eran tipo A (20 %), 8 eran tipo O (20 %) y 2 eran B (5 %), no habiéndose tipado el grupo en el resto de pacientes de la muestra. 3 pacientes presentaban antecedente de TVP (7.5 %). 4/40 pacientes (10 %) tenían antecedente de enfermedad oncológica en tratamiento activo o en remisión. En cuanto a los parámetros de laboratorio al diagnóstico, la media del valor de dímero-D fue 14939 ng/mL (± 13645), siendo especialmente elevado en casos de TEP bilaterales. En un caso el dímero-D era menor de 500 ng/mL (TVP distal de extremidad inferior izquierda). No se observaron alteraciones a destacar en el recuento de plaquetas ni en los tiempos de coagulación basal (actividad de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno). El 37.5 % de los pacientes se encontraban bajo profilaxis antitrombótica en el momento del diagnóstico de ETV, el resto de los pacientes habían sido diagnosticados de COVID-19 y de ETV simultáneamente. Del total de la muestra analizada, 32/40 pacientes requirieron hospitalización y 17 pacientes (42.5 %) precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En cuanto a las manifestaciones de ETV, el 75 % presentó TEP, siendo bilateral en el 53.3 % de estos casos.

En un 25 % de pacientes se documentó TVP sin TEP y en un 15 % de pacientes se detectó TVP y TEP. En 18 pacientes (45 %) con TEP no se realizó eco-doppler. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, se reportó un evento hemorrágico mayor (2.5 %), que requirió embolización y trasfusión de 2 concentrados de hemáties. Únicamente se registró un fallecimiento por causas relacionadas con el virus (2.5 %).

Conclusiones:

1. La identificación de ETV de manera precoz en pacientes afectados de COVID-19, así como la instauración de tromboprolifaxis o tratamiento antitrombótico, parecen ser factores claves para una evolución favorable.
2. En el presente estudio se constata una baja mortalidad en pacientes con ETV y COVID-19, a pesar de precisar ingreso en UCI en una elevada proporción de casos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PB-116 Trombocitopenia inmune inducida por vacuna, descripción de 5 casos

Millacoy Austenrritt DP¹, Ceballos Bolaños C², Torres López A¹, Zabalza San Martín A², Sánchez Antón MP², Anduaga Lescano E¹, Sánchez Iglesias JM², Albuquerque Prieto C², Breeze RJ², Lorza Gil L¹, Viguria Alegría MC², Mateos Rodríguez MC², Goñi Herranz MÁ², Aznar Moreno MV², Paloma Mora MJ², Redondo Izal AM²

¹Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ²Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Introducción: La trombocitopenia inmune idiopática (PTI) es una enfermedad en la que se produce una destrucción acelerada de plaquetas y producción deficiente de estas.

Su aparición en los casos secundarios se ha relacionado con desencadenantes como las vacunas (*influenzae*, triple vírica, etc.). Tras inicio de la campaña de vacunación contra el SARS-CoV-2, estamos viendo en tiempo real la notificación de efectos adversos, entre ellos la PTI.

Método: Se describen de manera retrospectiva 5 casos de trombocitopenia tras administración de vacuna contra el SARS-CoV-2, en los meses de abril-mayo de 2021 en el Servicio Navarro de Salud. Se analizaron: tipo de vacuna, tiempo de aparición de la clínica tras inoculación, asociación a evento trombótico, tratamiento recibido, así como respuesta a este.

Resultados: La media de edad fue de 61 años (36-75), el 80 % eran hombres y tenían antecedentes de HTA. 3 pacientes estaban diagnosticados de PTI previa, 2 de ellos presentaban remisión completa con una mediana de 21,5 meses (Tabla I). 3 de los pacientes recibieron vacuna de Pfizer-BioNTech. La mediana de aparición de síntomas tras inoculación fue de 2 días y en 2 de ellos tras la primera dosis. Los 2 pacientes que fueron vacunados con AstraZeneca-Vaxzevria no tenían antecedentes de PTI previa. La mediana de aparición de síntomas fue a los 15 días y ambos tras primera dosis. Todos los pacientes presentaron aparición

de petequias y el 80 % cefalea (Fig. 1). A nivel analítico, la trombocitopenia al diagnóstico osciló entre 2 y 35.000 x10⁹/L. En cuanto a los parámetros de coagulación destaca aumento de dímero D (392-1202) y de fibrinógeno (355-499), el tiempo de protrombina y cefalina se encontraban en rango de la normalidad. A 3 de los pacientes se les solicitó ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos anti- factor 4 plaquetario, de los cuales 2 fueron negativos y uno informado como zona gris que posteriormente se negativizó. De los pacientes que recibieron la vacuna de AstraZeneca-Vaxzevria se realizó TAC Body sin encontrar presencia de eventos trombóticos ni otros hallazgos patológicos. Ningún paciente presentaba diagnóstico de trombofilia. En cuanto al tratamiento, en todos los pacientes se inició corticoides (2 con dexametasona 40 mg/d durante 4 días y 3 con prednisona a dosis de 1 mg/kg/d), 2 de ellos inmunoglobulinas a dosis de 1 mg/kg/día por 2 días y solo en uno de ellos se ha iniciado tratamiento de segunda línea con análogos del receptor de la trombopoyetina, por no presentar respuesta hemoperiférica (Fig. 2). No se ha asociado éxitus a estos eventos.

Tabla I. Características de los pacientes

Sexo (n = 5)	
Mujer	1 (20 %)
Hombre	4 (80 %)
Edad (años)	
Mediana	61
Rango	36-75
Ingreso (60 %)	
Rango (días)	2-22
Comorbilidades n (%)	
HTA	4 (80 %)
Cardiovascular	1 (20 %)
IRC	1 (20 %)
PTI	3 (60 %)
Tratamiento activo	1 (20 %)
Remisión:	2 (40 %)
- Mediana (meses)	21,5
- Rango (meses)	13-30
Vacunación	
BioNTech, Pfizer	3 (60 %)
Antecedentes PTI	100 %
Caxzevria, AstraZeneca	2 (40 %)

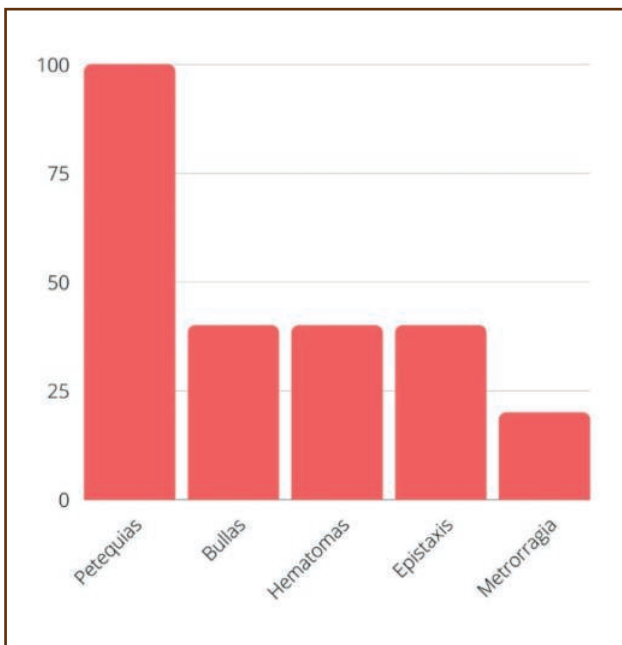


Figura 1. Clínica hemorrágica.

Conclusiones:

1. La incidencia de PTI tras vacunación parece baja, aunque habrá que esperar a que finalice el periodo de vacunación, por tanto, es importante notificar todos los posibles efectos adversos detectados.
2. A pesar de estas complicaciones, es patente el beneficio de la vacunación frente a la alta morbimortalidad de la infección por SARS-CoV-2.
3. Según los hallazgos de nuestra serie, parece razonable obtener un recuento plaquetar inicial y tras vacunación en pacientes con antecedentes de PTI.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada:

1. Lee, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2. Am J Hematol 2021;96:534-7.
2. Helms, et al. Severe, Refractory Immune Thrombocytopenia Occurring After SARS-CoV-2 Vaccine. Case report. J Blood Med 2021;12:221-4.
3. Oldenburg, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hamostaseologie 2021;41(3):184-9.

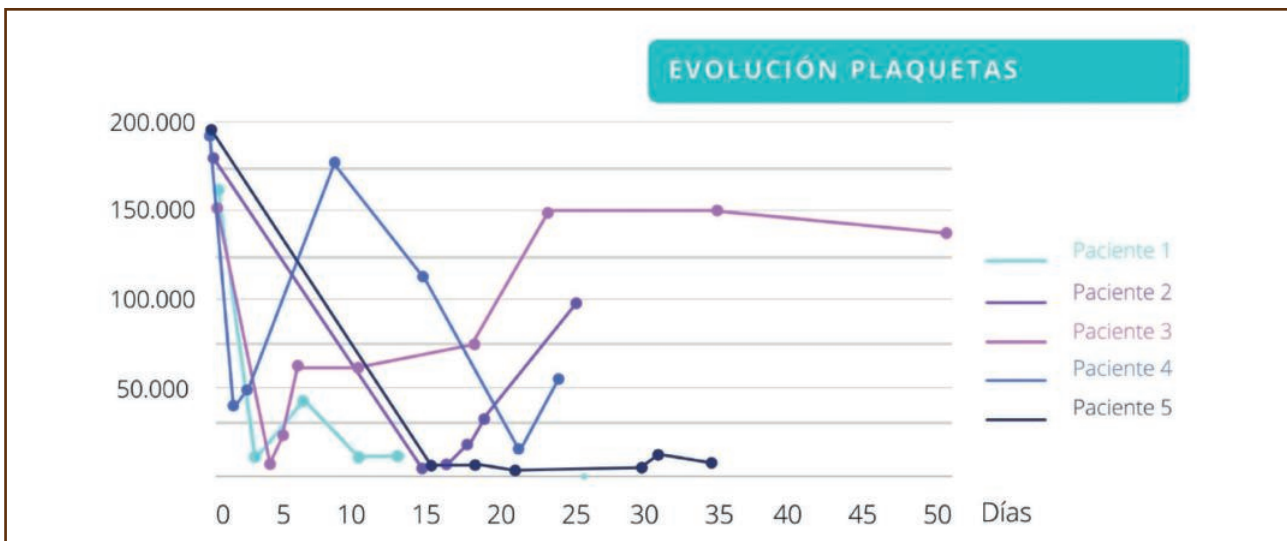


Figura 2. Evolución del recuento plaquetar.

PB-117 Caso de trombosis y trombocitopenia asociado a la administración de la vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca

Peris J, Rosselló E, Fernández Ruiz A, Pina E, Domenech P
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Introducción: Tras el inicio de la vacunación frente a SARS-CoV-2 con vacunas de vectores no replicantes de adenovirus, se han descrito casos graves de trombosis asociados a trombocito-

penia (VITT). Este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas, similar a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida por heparina.

Métodos: Describimos un caso de trombosis grave asociado trombocitopenia tras la administración de la vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca. Se trata de un paciente de 67 años con antecedentes de obesidad mórbida, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, que consulta por dolor palidez y frialdad en extremidad inferior izquierda de 4-5 días de evolución, 3 semanas antes había recibido la vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca.

En ecografía de extremidades inferiores se objetiva aneurisma trombosado en arteria poplítea izquierda y trombosis venosa poplítea bilateral. En angio-TAC, tromboembolismo pulmonar bilateral. El hemograma al ingreso mostraba una cifra normal de plaquetas ($177 \times 10^9/L$), pero en 48 horas se redujo a $79 \times 10^9/L$.

Resultados: Ante la sospecha de VITT se realizó estudio de anticuerpos anti factor plaquetar 4 (PF4) por técnica de quimoluminiscencia y ELISA que fueron negativos. Análítica inicial: TP 5.75, TTPA 1.34, fibrinógeno 0.35 g/L, Dímero-D 56360 μ/L , plaquetas $79 \times 10^9/L$. Factor II 6.7 UI/dL, factor V 4.7 UI/dL, factor VII 2.7 UI/dL, factor X UI/dL. Ante la sospecha de VITT y los parámetros compatibles con coagulación intravascular diseminada (CID), a pesar de la negatividad de los anticuerpos anti FP-4 se decidió tratar con inmunoglobulinas 1 g/kg/día durante 2 días, y anticoagular con bivalirudina. Los parámetros analíticos comenzaron a mejorar en 48 horas con normalización de la cifra de plaquetas y fibrinógeno, y reducción progresiva del dímero-D.

Conclusiones: En este caso existía una alta sospecha de VITT y además se asociaba a CID, por tanto aunque el estudio de anticuerpos anti FP-4 fue negativo, parece justificada la instauración del tratamiento recomendado, que acabo resultando eficaz con la recuperación del paciente.

PB-118 Púrpura trombótica trombocitopénica en el seno de infección por SARS-CoV-2

García Bacelar A, Pérez Martínez C, Bombín Canal C, Cebeira Moro MJ, Pérez González S, de la Fuente Graciani I, Gómez García L, Bourgeois García M, Golvano Guerrero E, García de Coca A, Cuello García R, Caballero Berrocal JC, Acevedo García R, Tamayo Velasco A, Herrera Robles K, Peñarubia Ponce MJ

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La reciente pandemia de COVID-19, se ha asociado con numerosas condiciones clínicas y escenarios inesperados, que incluyen síndromes hematológicos y autoinmunes. La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una entidad hematológica aguda y potencialmente mortal caracterizada por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. A continuación, presentamos un caso confirmado de COVID-19 que debuta con una PTT.

Caso clínico: Presentamos el caso clínico de una mujer de 60 años, que acude a Urgencias tras inicio de alteraciones conductuales mientras estaba en aislamiento domiciliario tras contacto con SARS-CoV-2. A su llegada, la paciente presentaba discurso alterado sin elementos disfásicos, agitación y agresividad. En la exploración neurológica destacaba somnolencia que fluctuaba con agresividad y confusión. Dado el cuadro clínico de la paciente se realiza TAC cerebral sin alteraciones isquémicas o hemorrágicas. En la analítica realizada en Urgencias destaca anemia con hemoglobina de 7.5 gr/dl, reticulocitos 16.15 %, leucocitos $12.83 \times 10^9/L$, neutrófilos $10.40 \times 10^9/L$ y plaquetas $15 \times 10^9/L$. La LDH era de LDH 2308 UI/L y la bilirrubina total de 2.30 mg/dL a expensas de fracción indirecta. Respecto al estudio de coagulación básico realizado destacaba un dímero D > 7.000 ng/ml. El frotis de sangre periférica mostraba aniso-

poiquilocitosis 1+, hipocromía 1+ con visualización de esquistocitos y trombopenia confirmada (Fig. 1). Test de Coombs directo: negativo. La paciente se encontraba en aislamiento domiciliario como se menciona al inicio del caso clínico, por lo que se realiza a su llegada a urgencias PCR SARS-CoV-2 que resulta positiva. Dada la alta sospecha de PTT en el seno de infección por SARS-CoV-2 a la espera de resultados de ADAMTS13, inicio inmediato de corticoterapia intensiva y se programan recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) diarios utilizándose como solución de reposición plasma fresco congelado (PFC). Se realizan un total de 5 RPT diarios, con desaparición de la sintomatología neurológica al segundo día del inicio de RPT y objetivándose un aumento progresivo en la cifra plaquetaria hasta alcanzar valores de $> 150 \times 10^3/\mu L$ en 2 días consecutivos, modificándose posteriormente el régimen de RPT cada 48 horas, sin presentar descenso plaquetario. El estudio de actividad de ADAMTS13 fue de 0.14 % (rango de normalidad: 40-124 %), siendo un valor de actividad ADAMTS13 < 5 % indicativa de PTT. PTT sin neumonía debida a la infección vírica por SARS-CoV-2, probablemente mediada por la respuesta inmunológica a la infección vírica. Actualmente la paciente se encuentra en RC.

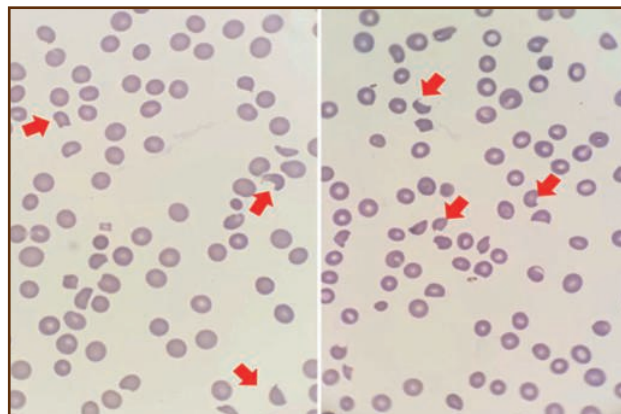


Figura 1. Frotis de sangre periférica al diagnóstico: anisoipoiquilocitosis con presencia de esquistocitos y trombocitopenia confirmada. Las flechas rojas indican la morfología típica de esquistocitos. Tinción May-Grunwald-Giemsa. Microscopía óptica X1000.

Discusión:

1. Recientemente, una evidencia creciente sugiere que los virus pueden desempeñar un papel importante como factor desencadenante, siendo la fisiopatología exacta no totalmente conocida.
2. Se ha establecido como posibilidad que la lesión directa hacia las células endoteliales parece desempeñar un papel importante como ocurre con la tormenta de citocinas asociadas a SARS-CoV-2 como iniciador en la PTT al ser inhibidor todo ello de ADAMTS13.
3. A través de este único caso diagnosticado en nuestro centro, queremos destacar la creciente importancia del reconocimiento de diferentes complicaciones hematológicas inmunomediadas asociadas con el SARS-CoV-2.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

