

# Thrombosis and Haemostasis

International Journal for Vascular Biology and Medicine

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

*Ponencias y  
Comunicaciones*

*Sociedad Española  
de Trombosis y  
Hemostasia*

*Barcelona,  
6-8 de octubre de 2022*

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



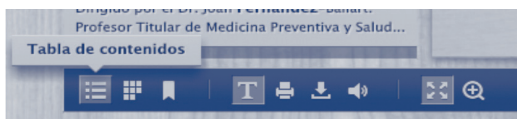
## Buscador

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

## MENÚ DE LA PARTE INFERIOR IZQUIERDA

### Tabla de contenidos

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



### Miniaturas

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



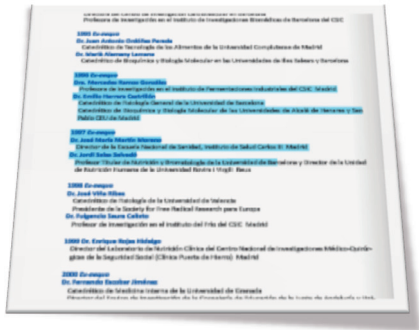
## Marcadores

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



## Seleccionar texto

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

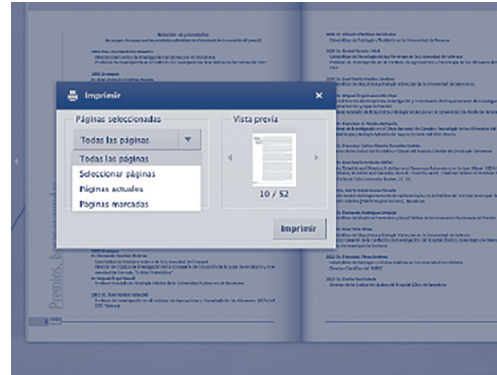


## Impresión

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

1. Imprimir toda la revista.
2. Imprimir las páginas marcadas.

3. Imprimir un intervalo. En esta opción tendríamos que 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](mailto:edita@grupoaran.com) - <http://www.grupoaran.com>

#### **Imprint**

© 2022. 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*

Josep M.<sup>a</sup> Ribera Santasusana  
Dolors Tàssies Penella

### *Vocales SEHH*

Isabel Badell Serra  
Rubén Berrueco Moreno  
Francesc Bosch Albareda  
Enric Carreras Pons  
Enric Contreras Barbeta  
Cristina Díaz de Heredia  
Jordi Esteve Reyner  
Evarist Feliu Frasnado  
Anna Ferrer del Álamo  
David Gallardo Giralt  
Ana Marín Niebla  
José Tomás Navarro Ferrando  
Josep Francesc Nomdedeu Guinot  
Sergi Querol Giner  
Susana Rives Sola  
María Rozman Jurado  
Antonio Salar Silvestre  
Juan Manuel Sancho Cía  
Josep Sarra Escarre  
Jorge Sierra Gil  
Anna Sureda Balari  
Álvaro Urbano Ispizua

### *Vocales SETH*

Pablo García de Frutos  
Germán Las Heras Manso  
Meritxell Nomdedeu Fabrega  
Pavel Olivera Sumire  
Elena Pina Pascual  
Juan Carlos Souto Andrés  
Miguel Ángel Torrente Marchante

## Comité Científico de la SEHH

### *Presidenta*

Dolores Caballero Barrigón

### *Comité*

Ana Alfonso Piérola  
Sara Alonso Álvarez  
Valentín García Gutiérrez  
Mercedes Gasior Kabat  
Jorge Gayoso Cruz  
Eva Giné Soca  
Verónica González de la Calle  
Inmaculada Heras Fernando  
Salvador Payán Pernia  
M.<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce  
Manuel Pérez Encinas  
Juan Manuel Sancho Cía  
Josefina Serrano López  
Pilar Solves Alcaina  
David Valcárcel Ferreira (programa educacional)

## Comité Científico de la SETH

### *Presidenta*

Pilar Llamas Sillero

### *Comité*

Javier Corral de la Calle  
Pere Domènech Santasusana  
M.<sup>a</sup> Fernanda López Fernández  
José Mateo Arranz (programa educacional)  
Antonio Moscardó Martínez  
Rosa Vidal Laso



# Índice SETH

## Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

<b>XX LECCIÓN CONMEMORATIVA RICARDO CASTILLO-ANTONIO LÓPEZ BORRASCA....</b>	<b>1</b>
• Hemostasia y trombosis: un modelo de asociación entre la clínica y el laboratorio en Hematología P. Marco Vera .....	3
<b>PROGRAMA EDUCACIONAL.....</b>	<b>7</b>
• Estado del arte en el tratamiento y seguimiento de la púrpura trombótica trombocitopénica J. de la Rubia Comos, I. Gómez-Seguí .....	9
• La enfermedad de von Willebrand M. Carrasco Expósito .....	13
<b>PONENCIAS.....</b>	<b>19</b>
• Dificultades de la implantación de un programa de <i>big data</i> en Trombosis .....	21
• Development of computable phenotypes and predictive risk models in patients with cancer and thrombosis .....	24
• Standardized set of patient-centered outcome measures for patients with venous thromboembolism .....	25
• Aprendiendo sobre coagulopatías congénitas.....	31
• Enfermedad de von Willebrand en España: conclusiones del proyecto PCM-EvW-ES-PT.....	32
• Gestación y coagulopatías congénitas poco frecuentes.....	36
• ¿Por qué es necesario saber cómo se producen las plaquetas? .....	43
• Resistencia a los fármacos antitrombóticos: diagnóstico y manejo.....	49
• ACOD en el tratamiento de trombosis venosas atípicas y en obesos.....	54
• Reinicio de la anticoagulación tras una hemorragia gastrointestinal.....	61
• Secuenciación de cuarta generación: avanzando en el conocimiento molecular .....	67
• Edición génica: posibilidades en hemostasia y trombosis.....	74
<b>38<sup>th</sup> World Congress of the International Society of Hematology (ISH).....</b>	<b>81</b>
• Current perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura.....	83
<b>SESIÓN PLENARIA .....</b>	<b>87</b>
<b>COMUNICACIONES ORALES .....</b>	<b>101</b>
• Plaquetas / biología vascular.....	103
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	115
• Hemostasia COVID-19 .....	125
• Trombosis .....	134
• Tratamientos antitrombóticos .....	140

• Diátesis hemorrágica.....	143
• Coagulopatías congénitas .....	146
• Conceptos básicos en hemostasia .....	151

**PÓSTERES..... 163**

• Coagulopatías congénitas .....	165
• Diátesis hemorrágica.....	189
• Hemostasia COVID-19 .....	209
• Métodos de diagnóstico y marcadores.....	215
• Plaquetas / biología vascular.....	222
• Tratamientos antitrombóticos .....	232
• Trombosis .....	256

**PUBLICACIÓN..... 281**

• Coagulopatías congénitas.....	283
• Diátesis hemorrágica.....	286
• Métodos de diagnóstico y marcadores .....	291
• Tratamientos antitrombóticos .....	291
• Trombosis.....	294

**XX LECCIÓN CONMEMORATIVA**  
**RICARDO CASTILLO-ANTONIO**  
**LÓPEZ BORRASCA**



## Hemostasia y trombosis: un modelo de asociación entre la clínica y el laboratorio en Hematología

Pascual Marco Vera

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Investigador del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis. Alicante

La especialidad de hematología y hemoterapia, tal y como se recoge en el *Libro Blanco* de nuestra especialidad, abarca tanto una parte clínica como una procedimental de laboratorio especializado y está encuadrada dentro de las especialidades médicas.

La formación del hematólogo es dual: debe tener un amplio conocimiento de la clínica de todas las enfermedades que afectan a la sangre, pero nunca debe descuidarse la formación de laboratorio. Esto último representa un valor añadido a la práctica clínica del hematólogo, ya que en el mismo especialista converge el diagnóstico y la terapia. Y la sección o el área de trombosis y hemostasia no va a ser una excepción, ya que está integrada dentro de los servicios de hematología y hemoterapia. El laboratorio de hemostasia no debe estar separado estructuralmente de la patología clínica de la coagulación. Un hematólogo dedicado a esta parte de la especialidad debe ser capaz de establecer la sospecha diagnóstica de una patología hemorrágica o trombótica, diseñará todo el proceso diagnóstico de las pruebas del laboratorio, conocerá las técnicas necesarias para conseguirlo y además será el especialista que trate al paciente.

Esta parte de la especialidad, junto con la medicina transfusional, son las que le dan al servicio de hematología y hemoterapia un carácter de servicio central, dando asistencia a todos los demás servicios del hospital.

La sección de hemostasia y trombosis debe desarrollar una filosofía unitaria: clínica y laboratorio especializado juntos. La parte clínica de la hemostasia debe estar integrada dentro de la misma sección. Deberían desarrollarse las consultas de patología hemorrágica y las de patología trombótica, atendidas por facultativos con experiencia, y en esas secciones deberían estar integradas las unidades de hemofilia. Esta integración no tiene por qué ser excluyente para que en determinados hospitales existan unidades muy especializadas en coagulopatías congénitas que incluso fueran CSUR de referencia nacional para atender problemas muy concretos que en otros centros no puedan resolverse.

El laboratorio de hemostasia y trombosis puede tener distintos grados de desarrollo, dependiendo de los recursos humanos y tecnológicos del hospital. No podemos pretender tener la misma cartera de servicios en hemostasia en un hospital comarcal que en un hospital de referencia provincial, autonómico o nacional. Pero los integrantes del servicio de hematología, que deberían ser totalmente independientes de otros servicios de especialidades fronterizas, no deben renunciar, por pequeños que sean, a llevar la rutina de los estudios básicos de hemostasia, de control ambulatorio e intrahospitalario de la anticoagulación y de atención de urgencias a los pacientes con patología hemorrágica o trombótica.

De forma general, y analizando muestras aleatorias en España, la mayoría de los integrantes de los servicios de hematología, o al

menos parte de ellos, son referencia de consultas por parte de los compañeros de otras especialidades en el manejo de los anticoagulantes de todo tipo, incluyendo, por supuesto, los de acción directa.

Pero en el otro lado hay secciones de hemostasia y trombosis potentes en las que el hematólogo dispone de buena tecnología con la que puede permitirse llegar a las últimas consecuencias en el diagnóstico de todas las patologías de la coagulación: estudios proteómicos y genómicos que permitan un diagnóstico preciso y, por tanto, un tratamiento a medida.

El desarrollo de los procedimientos de laboratorio en hemostasia y trombosis ha mejorado el diagnóstico de las patologías hemorrágicas y trombóticas y hoy en día las técnicas globales de exploración de la coagulación, como la tromboelastometría o la generación de trombina, son ejemplos de progreso que nos permiten monitorizar la evolución de los pacientes bajo tratamientos procoagulantes y anticoagulantes.

En mi presentación expondré mi visión de una sección de hemostasia y trombosis en un hospital de referencia provincial integrada dentro del servicio de hematología y hemoterapia. Será obvio que no todos los hospitales pueden tener un servicio de hematología que pueda seguir este modelo, aunque haya otros servicios que superarán en personal y en tecnología a mi modelo.

Pero, en cualquier caso, los hematólogos no debemos de dejar de lado ninguna de las facetas de nuestra especialidad y cada uno, dentro de sus posibilidades, desarrollarlas de la forma mas profesional, dando una adecuada cobertura asistencial, docente e investigadora.

El futuro depende de nosotros mismos. Mantengamos unida nuestra especialidad. Si la defendemos en todas sus partes, los hematólogos seremos unos especialistas con una amplia repercusión en el trabajo diario dentro del hospital y en los centros de salud: somos clínicos (estamos dentro del tronco médico en la formación troncal) con una formación en laboratorio, y esto es un valor añadido que probablemente no todas las especialidades médicas pueden tener.

En mi trayectoria profesional en trombosis y hemostasia he tenido la oportunidad de ratificar mi vocación de hematólogo, que me ha permitido abarcar tanto el diagnóstico de la patología como su tratamiento y su seguimiento. Como ejemplo, una de las patologías en la que he podido aportar conocimiento y experimentar esa dualidad de clínica y de laboratorio es la hemofilia adquirida. Es una enfermedad autoinmune en la que el paciente desarrolla un autoanticuerpo contra algún factor de la coagulación, que frecuentemente suele ser el factor VIII (hemofilia A adquirida). Es una patología grave, con una tasa de mortalidad que puede llegar hasta el 23 % y que afecta a personas mayores pluripatológicas. En la mayoría de los casos son pacientes ingresados en otros ser-

vicios que presentan grandes hematomas musculares y que precisan un diagnóstico rápido para iniciar el tratamiento. De hecho, la hemofilia adquirida es una urgencia hematológica.

La incidencia anual es de 1,5 casos por millón de habitantes, si bien se acepta que puede estar infradiagnosticada debido a las características de los pacientes.

Suele darse en dos grupos muy diferenciados de pacientes: uno, que representa a más del 75 % de los pacientes, está compuesto por personas mayores de 70 años, con patología sistémica y polimedicados. El otro grupo de pacientes, que puede representar del 15 al 20 %, está compuesto por mujeres jóvenes en el posparto o incluso durante la gestación.

El debut clínico es de sangrado, fundamentalmente muscular, retroperitoneal, visceral o metrorragias posparto. El diagnóstico vendrá del laboratorio de hemostasia y que el hematólogo habrá planteado ante un paciente que sangra, sin patología previa relacionada con la hemostasia. Ya con el estudio básico de hemostasia: TTPA alargado, con los tiempos de protrombina y trombina normales, podemos sospechar el diagnóstico. Con estos datos ya podremos descartar los diagnósticos diferenciales: fallo hepático agudo, hepatopatía crónica, coagulación intravascular diseminada, hiperfibrinólisis primaria, anticoagulante lúpico o tratamientos anticoagulantes.

El problema que se plantea en los pacientes con esta patología es el retardo en el diagnóstico, especialmente cuando el paciente está al cargo de otros servicios del hospital (medicina interna, UCI, reanimación, obstetricia, etc.). Los datos que aporta la literatura nos muestran que en bastantes casos el diagnóstico se ha retrasado más de tres semanas. Sin embargo, el grupo Europeo de Hemofilia Adquirida (EACH2), en el que pude participar como representante del registro español, mostró que cuando interviene el hematólogo el diagnóstico se consigue en 24-48 horas, y es tan sencillo ante un paciente que sangra, y con un TTPA alargado aislado, realizar una prueba de mezcla cuyo resultado ya nos hace sospechar la presencia de un inhibidor contra un factor de la vía intrínseca. Este proceso puede realizarse en cualquier hospital que realice las pruebas básicas de coagulación y poner en alerta a los hematólogos para iniciar el tratamiento lo antes posible, si disponen de medios para hacerlo, o derivar al paciente al hospital de referencia provincial. Este proceso será de gran importancia para obtener un buen resultado terapéutico.

El tratamiento de la hemofilia adquirida se basa en dos pilares: resolución clínica del sangrado y eliminación del autoanticuerpo. Para ello usaremos productos hemostáticos como los agentes *bypass* (factor VII activado recombinante / complejo protrombínico activado), el factor VIII porcino, y más recientemente, el emicizumab (casos limitados), asociados con los corticoides, ciclofosfamida, rituximab y otros inmunosupresores.

En España, dentro de la SETH, hace más de diez años empezamos el desarrollo de un grupo de trabajo nacional para realizar un registro de la hemofilia adquirida con el objetivo fundamental de conocer cuál era la situación de esta enfermedad en nuestro país y cómo se diagnosticaba y se trataba. Este grupo ha ido cumpliendo etapas. La primera fue que la hemofilia adquirida es una enfermedad grave y que se diagnostica en los servicios de hematología, y aunque es una enfermedad rara, todos los hematólogos podrían participar y tener acceso a ese registro y conocer

los pasos básicos para el diagnóstico y el tratamiento. La segunda pretendía recoger la metodología diagnóstica realizada en cada hospital y unificar las experiencias que permitiesen conseguir una forma normalizada de diagnóstico. La tercera etapa es la que ha recogido la experiencia terapéutica y sus resultados y la cuarta y actual es haber conseguido una publicación de nuestros datos a nivel internacional. Esto ha sido sin duda el mayor logro, comparable a los registros de diferentes grupos nacionales (europeos, de Estados Unidos, China, etc.), y hemos aportado una experiencia interesante relacionada con el paciente anticoagulado que además tiene una hemofilia adquirida. He de resaltar la importancia de la colaboración de los hematólogos de hospitales que han aportado pacientes al registro y, por supuesto, el trabajo de coordinación que he compartido con la Dra. Mingot. En mi presentación tengo el honor de presentar nuestros datos y compararlos con los diferentes grupos que han publicado sus registros.

Volviendo al inicio de mi exposición, creo que este ejemplo de la hemofilia adquirida, junto con mi experiencia de más de cuarenta años dedicados como hematólogo a la hemostasia, es un modelo de integración clínica y de laboratorio.

Además, creo que la hemostasia y trombosis es una parte inseparable de la hematología y hemoterapia que aporta una parte clínica muy rica: la enfermedad tromboembólica, que es la causa más frecuente de morbimortalidad en el mundo occidental, y que los sangrados agudos, aunque menos frecuentes en nuestro medio, también son una causa de mortalidad asociados a las cirugías, los politraumatismos, la sepsis y la hemofilia adquirida. Pero todo esto se consigue mucho mejor si el laboratorio de hemostasia, por básico que sea, está integrado dentro de los servicios de hematología y es el hematólogo el que dirige el proceso diagnóstico de la patología y su seguimiento terapéutico, y sobre todo ahora, con la facilidad de comunicación entre hospitales y servicios de hematología y hemoterapia.

A lo largo de mi vida profesional como hematólogo, y con absoluto convencimiento de la hematología integral, fui elegido presidente de la SETH en dos periodos. Junto a las juntas directivas del momento luchamos para que la hemofilia y las patologías hemorrágicas, que celebraban sus congresos por separado, se integrasen en la SETH y también para que se unificaran los congresos de la SEHH y de la SETH, tal y como los conocemos hoy en día, que demuestran el beneficio para la especialidad vista de forma integral. Completé esa idea al integrarme como vicepresidente de la SEHH.

Para cerrar este resumen, quiero dar las gracias al comité científico de este congreso por parte de la SETH por haberme concedido el honor de presentar esta lección en memoria de los profesores Dr. D. Ricardo Castillo y Dr. D. Antonio López Borrascas, a los que tuve la suerte de conocer personalmente en mis inicios en la hematología y que para mí han sido ejemplos de amor a la especialidad, a una especialidad dual: la clínica y el laboratorio unidas en la práctica diaria del hematólogo, en este caso en la hemostasia y trombosis.

## Bibliografía recomendada

1. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, 50 años de historia. Madrid: Ed. Grupo Acción Médica; 2009.
2. Baudo F, Collins PW, Huth-Kuhne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results



- from the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;1201:75-83.
3. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;1201:47-55.
  4. Coppola A, Franchini M, Tripodi A, Santoro RC, Castaman G, Marino R, et al. Acquired hemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfusion* 2022;20:245-62.
  5. Dolan G, Benson G, Bowyer A, Eichler H, Hermans C, Jiménez-Yuste V, et al. Principles of care for acquired hemophilia. *Eur J Hematol* 2021;106:762-73.
  6. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired Hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology* 2017;22:514-20.
  7. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia Registry (EAH2). *J Thromb Hemost* 2012;104:622-31.
  8. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leïssinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;927:695-705.
  9. Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2012.
  10. Mingot-Castellano ME, Moret A, de Cos C, García-Candel F, Garrido R, González-Porras JR, et al. Involvement of Factor VIII autoantibodies specificity in outcome of inhibitor eradication therapies in acquired hemophilia A patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019;30:127-32.
  11. Mingot-Castellano ME, Pardos Gea J, Haya S, Bastida-Bermejo JM, Tàssies D, Marco-Rico A, et al. Management of Acquired Hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv* 2021;5:3821-9.
  12. Remington T, Smith S. Riruximab for eradicating inhibitors in people with acquired hemophilia A (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;8:CD011907.
  13. Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, et al. Treatment of acquired hemophilia A: results from 27 years Dutch cohort study. *Am J Hematol* 2021;96:51-9.
  14. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. Pregnancy-associated acquired hemophilia: A results from the European Acquired Hemophilia registry (EAHCH2). *BJOG* 2012;119:1529-37.
  15. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Hematologica* 2020;1057:1791-801.
  16. Tiede A, Klamrooth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Pronostic factors for remission and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/study. *Blood* 2015;1257:1091-109.



# **Programa Educacional**



## Estado del arte en el tratamiento y seguimiento de la púrpura trombótica trombocitopénica

Javier de la Rubia Comos<sup>1,2</sup>, Inés Gómez-Seguí

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia

### Introducción

En los últimos años se han logrado importantes avances en el campo de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) derivados de un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y del aumento del arsenal terapéutico disponible. La PTT se define ya inequívocamente por el déficit severo de actividad de la enzima ADAMTS13 (< 10 %), encargada de escindir los multímeros de factor Von Willebrand (FvW) (1). Este déficit se debe en la mayoría de casos a la aparición de un autoanticuerpo inhibidor de esta enzima, por lo que el término que mejor define actualmente esta enfermedad es el de PTT inmune (PTTi). El aumento progresivo de la disponibilidad de técnicas que permiten una rápida determinación de la actividad de ADAMTS13 ha permitido mejorar no solo el diagnóstico de la PTTi, sino también el seguimiento de estos pacientes. Ya puede ofrecerse tratamiento anticipado a la recaída hematológica en casos seleccionados. Por otro lado, después de casi tres décadas desde el establecimiento de los corticoides y del recambio plasmático (RP) como base del tratamiento de la PTTi, la llegada de nuevas terapias ha motivado la revisión de los criterios de respuesta y la actualización de guías de diagnóstico y tratamiento.

Esta revisión pretende actualizar al lector en el manejo terapéutico y el seguimiento evolutivo de los pacientes con PTTi de acuerdo a los conocimientos actuales y a la accesibilidad de estas novedades diagnósticas y terapéuticas en nuestro entorno.

### Tratamiento actual de la PTTi

El tratamiento de la PTTi se basa en dos pilares fundamentales: 1) el control de la microtrombosis responsable del daño orgánico y 2) la erradicación del anticuerpo inhibidor como garantía de normalización de la actividad enzimática de ADAMTS13 y de la obtención de una remisión estable.

### Recambios plasmáticos

Como ya se ha comentado, los recambios plasmáticos (RP) diarios junto a la administración de corticoides han sido los componentes esenciales del manejo de los pacientes con PTTi durante muchos años. Esta combinación permitió disminuir la mortalidad natural de esta enfermedad desde el 90 % a aproximadamente el 10 % (2,3). El RP aborda de hecho tres aspectos importantes en el manejo del episodio agudo de la PTTi. Por un lado, elimina el autoanticuerpo inhibidor y los multímeros de alto peso molecular de FvW del plasma del paciente y al mismo tiempo aporta grandes

cantidades de plasma que permiten reponer, de forma tolerable, los niveles de la enzima deficitaria. El RP debe instaurarse de forma precoz, ya que el retraso en su inicio (> 24 horas) se asocia con un aumento en la mortalidad (4,5). Habitualmente, se indica el primer RP de forma urgente (< 4-8 h) tras la sospecha diagnóstica y posteriormente se valorará su continuidad o no en función de la confirmación diagnóstica, basada fundamentalmente en la determinación de la actividad ADAMTS13 en el plasma del paciente (1). El esquema empleado es el intercambio de 1-1,5 volúmenes plasmáticos en cada sesión utilizando plasma fresco congelado como fluido de reposición. Es menos relevante el tipo de plasma utilizado (cuarentenado, crioprecipitado, inactivado con azul de metileno o con psoralenos, etc.).

Tradicionalmente la realización de RP conllevaba la colocación de un catéter venoso central (CVC) para facilitar la realización del procedimiento diario durante varios días o semanas. Sin embargo, el uso de CVC se asocia inevitablemente a un aumento del riesgo de infecciones y de trombosis, por lo que actualmente las unidades de aféresis tienen como un indicador de calidad un bajo uso de CVC (5.ª edición de los estándares CAT para las unidades de aféresis terapéutica). Se prioriza el uso del acceso venoso periférico con flujos medios-bajos (30-50 ml/h) si fuera necesario. Además, como se verá más adelante, la disponibilidad de nuevos tratamientos, como caplacizumab, permite una reducción del número de RP necesarios para controlar la enfermedad. Es por ello que la necesidad de colocar un CVC en un paciente con PTTi debería valorarse hoy en día de forma individualizada. En caso de precisar, uno de los aspectos más controvertidos es la transfusión de plaquetas antes de su colocación. La transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con PTTi sin clínica hemorrágica debe evitarse, ya que su beneficio es incierto y algunas publicaciones la han asociado a un empeoramiento de la sintomatología trombótica (6,7). Sí se utiliza en ocasiones ante sintomatología hemorrágica o necesidad de maniobras invasivas. Para la colocación de un CVC su uso es controvertido, ya que un estudio reciente sugiere que el riesgo hemorrágico a esta maniobra está más relacionado con la pericia del médico que coloca el dispositivo que con el recuento plaquetar (8).

Finalmente, la frecuencia de realización de los RP deberá ser diaria hasta alcanzar respuesta clínica. Prácticas como la retirada progresiva del RP o la intensificación de tratamiento con RP cada 12 horas no han demostrado mejoría en los resultados y sí un aumento en las complicaciones trombóticas por el uso prolongado del CVC (9). Además, con los nuevos tratamientos actualmente disponibles no estarían justificadas, dado la reducción del riesgo de exacerbaciones y de casos refractarios (10,11).

## Terapia inmunosupresora

La terapia inmunosupresora es otro pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes y los corticoides son los fármacos de elección para la terapia de primera línea de un episodio de PTTi. Su administración permite una más rápida desaparición del inhibidor y, consecuentemente, una recuperación acelerada de la actividad de ADAMTS13 en el paciente (12). Se ha demostrado su beneficio incluso en ausencia de RP (3). Finalmente, otro dato que apoya su uso es el hecho de que mayores dosis consigan mayor tasa de respuestas (13). Uno de los puntos, sin embargo, en el que no hay un consenso definitivo es cuál es el esquema óptimo de tratamiento: se oscila desde las dosis más estándar de 1 mg/kg al día de prednisona o metilprednisolona hasta la megadosis de 10 mg/kg al día o 1 g al día durante 3 días, seguida de 2,5 mg/kg diarios hasta alcanzar respuesta clínica o hasta completar 2-3 semanas de tratamiento. Por último, tampoco está definida la interrupción del tratamiento esteroideo. Se ha sugerido tanto un descenso progresivo como la finalización súbita (14).

Aunque la combinación de RP y corticoides abordaba los dos puntos claves del tratamiento de la PTTi, existía todavía un porcentaje importante de pacientes que presentaban exacerbación, refractariedad o refractariedad de la enfermedad, así como una elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas con potenciales secuelas orgánicas con estas terapias, por lo que existía margen de mejora.

## Anticuerpo monoclonal anti-CD20

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento de pacientes con PTTi ha venido realizándose desde hace ya dos décadas. Inicialmente su uso se centró en el manejo de pacientes en recaída o con respuesta inicial “subóptima” (refractariedad o exacerbación), con lo que se consiguieron tasas de respuesta en torno al 85-100 %, muy superiores a los controles históricos, que oscilaban entre el 50 y el 75 % (15). Dados estos buenos resultados, el siguiente paso fue plantear su uso en primera línea junto al tratamiento con corticoides y RP. El beneficio de esta intensificación del tratamiento inmunosupresor de un primer episodio de PTTi se evaluó en el estudio multicéntrico aleatorizado STAR (NCT00799773), pero su cierre prematuro por futilidad tras solo tres pacientes reclutados en un año desveló las enormes dificultades de realizar ensayos clínicos en esta enfermedad rara con necesidad urgente de tratamiento. Los resultados de un metaanálisis reciente sobre el uso de rituximab en el tratamiento de primera línea de los pacientes con PTTi demostraron una reducción del riesgo relativo de recaída y muerte del 0,40 y 0,41, respectivamente (16). No obstante, hay que recordar que estos estudios no están exentos de sesgos, como un mayor tiempo de seguimiento en la cohorte histórica (y, por tanto, mayor probabilidad de diagnosticar la recaída) y una sobrerrepresentación de los casos refractarios y en recaída (casos más proclives a beneficiarse del uso de rituximab). Además, rituximab no parece tener un papel importante en la resolución del episodio agudo, ya que no acorta la duración de la hospitalización ni el número de RP necesarios para alcanzar respuesta clínica (17), aunque sí parecía tener

un impacto favorable en la reducción del riesgo de recaída (18). Finalmente, su uso preventivo sí ha demostrado una reducción muy significativa del riesgo de recaída con el uso preventivo de rituximab, especialmente en pacientes con PTTi en remisión, pero con niveles persistentemente disminuidos de ADAMTS13 (19).

En el ensayo clínico de fase III HERCULES, solo el 17 % de los pacientes incluidos en la rama tratada con caplacizumab recibió rituximab y la tasa de recaídas fue del 8 % (11). Es por ello que las actuales guías de tratamiento de la PTTi de la ISTH otorgan una recomendación condicional a su uso en primera línea (20) porque reconocen el riesgo de sobretratar a muchos pacientes, aunque el balance riesgo/beneficio de esta intervención se considera asumible, dado el buen perfil de toxicidad del fármaco y el análisis favorable de coste-efectividad. En este sentido, el escenario ideal sería el uso selectivo de rituximab en aquellos pacientes con riesgo de refractariedad y de exacerbación o recaída. Algunos marcadores clínicos y biológicos al diagnóstico se han propuesto como predictores de mortalidad precoz (edad, presencia de coma o estupor o título alto de inhibidor, entre otros), pero hasta la fecha ninguno ha sido validado para tal fin (21). Por último, hay que destacar que el uso de rituximab para pacientes con PTTi sigue estando fuera de indicación, por lo que requiere de autorización y consentimiento específico para su administración.

## Caplacizumab

El avance más relevante logrado en los últimos años en el tratamiento de pacientes con PTTi es, sin duda, la disponibilidad de caplacizumab. Se trata de un nanoanticuerpo bivalente diseñado para bloquear la unión del FvW al receptor plaquetar y, por tanto, prevenir la formación de microtrombos en la PTT. Este fármaco se ha probado en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes adultos con un episodio agudo de PTTi y ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad (4 frente al 0 %), de la refractariedad (7 frente al 0 %) y de las exacerbaciones intratratamiento (35 frente al 6 %) con respecto al grupo placebo, además de reducir el número de RP necesarios para alcanzar respuesta clínica (10,11). Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real publicados posteriormente (22,23) y han hecho que actualmente caplacizumab sea el primer y único fármaco indicado y aprobado para el tratamiento de la PTTi. Su administración, junto a los RP y al tratamiento inmunosupresor, deber iniciarse de forma urgente desde el momento de una sospecha diagnóstica de PTTi, incluso antes de tener la confirmación diagnóstica. La posología recomendada es una dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa antes de iniciar los RP seguida de dosis similares subcutáneas diarias tras el RP. Las guías ISHT recomiendan iniciarlo siempre que la sospecha de PTTi sea alta y vaya a disponerse del resultado de ADAMTS13, ya que el mantenimiento de su administración irá ligado a este resultado (1,19). El mayor beneficio de caplacizumab se obtiene con su uso en las primeras 24 horas tras la aparición de los síntomas, tal y como se utilizó en los ensayos clínicos (10,11,22,23) y como se recomienda en las guías de la ISTH (20). Una vez iniciado, caplacizumab debe mantenerse hasta 30 días tras alcanzar respuesta clínica o hasta conseguir remisión

ADAMTS13. El principal efecto adverso de caplacizumab es el aumento de los eventos hemorrágicos, que aparecen hasta en el 50 % de los pacientes tratados, si bien la mayoría (> 90 %) son mucocutáneos, de intensidad leve-moderada y no requieren intervención médica para su resolución (10,11,22,23).

### Criterios de respuesta y seguimiento de la PTTi

Los criterios de respuesta de la PTTi se han redefinido fundamentalmente por la interferencia de caplacizumab en los conceptos de exacerbación y de recaída, así como de la posibilidad de monitorizar la actividad de ADAMTS13 (24). Cabe destacar que estos nuevos criterios definen la remisión clínica como el mantenimiento estable de respuesta clínica (30 días o más sin caplacizumab ni RP), además de poder especificar si se acompaña de remisión ADAMTS13 parcial (> 20 % de actividad) o completa (normalización). Del mismo modo, se introduce el concepto de recaída ADAMTS13, definido como el descenso de la actividad enzimática (< 20 %) en ausencia de recaída clínica.

El seguimiento de los pacientes PTTi debe realizarse actualmente de forma indefinida y con monitorización regular de la actividad de ADAMTS13. Si bien la periodicidad de estas determinaciones no está establecida, una aproximación podría ser semanal durante el primer mes, mensual el primer trimestre, trimestral el primer año y cada 6-12 meses posteriormente (25). Esta monitorización permite entender mejor la evolución biológica de la enfermedad y es un excelente marcador predictor de exacerbación y de recaída, de tal manera que haber normalizado la actividad de ADAMTS13 permite la retirada de caplacizumab sin riesgo de exacerbación (11) y el tratamiento profiláctico con rituximab de la recaída de ADAMTS13 evita las recaídas clínicas y la ocurrencia de eventos trombóticos (26).

Además de la monitorización biológica, en los pacientes con PTTi debe realizarse una búsqueda intencionada de posibles secuelas del episodio agudo, como la hipertensión arterial, la depresión o la persistencia de microalbuminuria, así como despistaje de otras enfermedades autoinmunes, que se presentarán hasta en el 30 % de los pacientes durante el seguimiento (1,19,25). Por último, toda mujer en edad fértil con antecedentes de algún episodio de PTTi debe recibir información sobre el riesgo de recidiva de la enfermedad en caso de embarazo y cómo prevenirlo. Si bien hoy en día no se contraindica el embarazo en estas pacientes, sí es necesario aconsejar la planificación de la gestación una vez alcanzada y mantenida la remisión de ADAMTS13 y realizar el seguimiento de las gestaciones en unidades especializadas para gestaciones de riesgo (19,25).

En los próximos años es esperable que se perfilen con mayor exactitud factores predictores de respuesta a tratamiento que permitan una personalización de los tratamientos administrados, como por ejemplo el uso de caplacizumab guiado biológicamente, el tratamiento de la PTTi sin RP o el uso escalado de inmunosupresión. Además, existen nuevas opciones terapéuticas en el horizonte. La más prometedora es el ADAMTS13 recombinante, que ya ha sido testado en PTTi en un ensayo clínico aleatorizado de fase II (NCT03922308) cuyos resultados están en fase de análisis y pendientes de publicarse próximamente.

### Conclusiones

La disponibilidad actual de caplacizumab y rituximab para el tratamiento de los pacientes con PTTi ha supuesto una mejora muy relevante del pronóstico de esta enfermedad. Ofrece solución a problemas urgentes como la mortalidad precoz, el daño orgánico y el riesgo de exacerbación o recaída. Además, la disponibilidad de monitorización biológica con actividad de ADAMTS13 nos permite adecuar las terapias necesarias en cada momento para cada paciente, si bien existen todavía áreas de mejora que permiten personalizar el tratamiento correctamente.

### Bibliografía

1. Zheng X, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2486-95.
2. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325(6):393-7.
3. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325(6):398-403.
4. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995;70:319-23.
5. Sawler D, Parker A, Britto J, et al. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res* 2020;193:53-9.
6. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49:873-87.
7. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015;90:e127-9.
8. Haque W, Alvarenga M, Vuppala S, et al. Retrospective analysis of bleeding events after central venous catheter placement in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2021;13:103120.
9. Benhamou Y, Sauvêtre G, Grangé S, et al. Venous thrombo-embolism during immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura is prevalent in patients with a prolonged treatment with therapeutic plasma exchange. *Rev Med Interne* 2020;41(12):809-13.
10. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016;374(6):511-22.
11. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;380(4):335-46.
12. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017;1(23):2075-82.
13. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010;89(6):591-6.

14. Gómez-Seguí I, Pascual Izquierdo C, de la Rubia Comos J. Best practices and recommendations for drug regimens and plasma exchange for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Hematol* 2021;14(8):707-19.
15. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40(1):104-11.
16. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, et al. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618825309.
17. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136(3):451-61.
18. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2016;127(24):3092-4.
19. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018;132(20):2143-53.
20. Zheng X L, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2496-502.
21. Del Rfo-Garma J, Bobillo S, de la Rubia J, et al. Mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the pre-caplacizumab era. *Ann Hematol* 2022;101(1):59-67.
22. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021;137(6):733-42.
23. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020;4(13):3093-101.
24. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood* 2021;137(14):1855-61.
25. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2503-12.



## La enfermedad de von Willebrand

Marina Carrasco Expósito

Unidad de Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La enfermedad de von Willebrand (eVW) es una coagulopatía hereditaria caracterizada por un déficit cuantitativo o cualitativo de la proteína de von Willebrand. Es la coagulopatía hereditaria más frecuente, de herencia autosómica dominante y en menor frecuencia recesiva. Se calcula que afecta a un 1 % de la población general en mayor o menor grado. Se estima que 1 de cada 1000 personas afectadas presentará clínica hemorrágica (1).

### Fisiopatología

La proteína vW se sintetiza en las células endoteliales y en megacariocitos. Está formada por un propéptido unido a una subunidad, formada por cuatro dominios estructurales (A-D), que contienen los diferentes lugares de unión a los distintos agonistas plaquetarios a través de los cuales hará su función (adhesión y agregación). Estos propeptidos-FvW se unen formando multímeros de gran tamaño que, una vez en el plasma, son proteolizados por la enzima ADAMTS13 (metaloproteasa) en multímeros de menor tamaño.

La mayoría de factor VW circula por el plasma, pero un pequeño porcentaje queda almacenado en los corpúsculos de Weibel Palade (endotelio y gránulos alfa plaquetares) (2).

Tiene una vida media de 8-12 horas y su rango de normalidad se sitúa entre los 50-200 UI/dl según laboratorio. Puede aumentar, por ejemplo, en estados inflamatorios y con determinados fármacos.

La función del FvW es unir las plaquetas a la superficie endotelial (adhesión) y entre ellas (agregación). Además, es el transportador del factor VIII de la coagulación, por lo que en los pacientes con eVW esta proteína puede estar también disminuida.

### Nomenclatura y clasificación

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda la siguiente nomenclatura (3):

1. Antígeno: FVW:Ag.
2. Actividad funcional como cofactor de la ristocetina: FVW:Rco.
3. Capacidad de unión al colágeno: FVW:CB.
4. Capacidad de unión al factor VIII: FVW:FVIIIb.
5. Propéptido: ppFVW.

Respecto a la clasificación, existen tres subtipos principales basados en el fenotipo de la proteína de vW que pueden resumirse en un tipo 1 y 3, en los que hay un déficit cuantitativo, y un tipo 2, más complejo respecto a su diagnóstico, ya que precisa de más estudios, en el que hay un déficit funcional (Tabla I).

La *eVW de tipo 1* es un déficit parcial. Se ha postulado la existencia de un subgrupo que sería el de “bajo FVW”, sin implicaciones patológicas (4). La justificación para este subgrupo es el amplio

margen de normalidad del FvW (1 -50 UI/dl), con significativas diferencias en la clínica hemorrágica, aunque es difícil de predecir. Además, los estudios genéticos muestran mayor número de mutaciones en pacientes con niveles plasmáticos inferiores a 30 UI/dl.

Para clasificar a un paciente como de tipo 1 bajo debe tener niveles de 30-50UI/dl y un fenotipo hemorrágico. Aunque la mayoría de sangrados no suelen ser significativos, se ha postulado que estos casos no se tratarían de una enfermedad de vW, sino como un leve riesgo de sangrado, sin olvidar que sería el subtipo más frecuente de eVW. A estos pacientes, cuando se les aplican las escalas de riesgo hemorrágico, como el *BAT score*, pueden puntuar alto, por lo que se ha postulado que debe haber algo más que influya en el fenotipo hemorrágico y no solo los niveles de factor vW. Por ejemplo, un alto porcentaje de mujeres con estos niveles (alrededor del 75 %) tienen algún criterio de sangrado menstrual abundante.

Otro aspecto a destacar es el grupo sanguíneo, ya que se sabe que tiene un efecto importante sobre los niveles del FvW, en particular en el nivel del FVW:Ag, que es un 20-30 % más bajo en los pacientes del grupo O comparado con los no O. La explicación podría ser por un aumento de aclaramiento por cambios en la estructura de los vW-glicanos, que están regulados por el ABO (5).

La *eVW de tipo 2* es un déficit cualitativo que puede subclasificarse:

- La eVW de tipo 2A. Existe una alteración funcional relacionada con las plaquetas. Existe una disminución de la adhesión plaquetar vW dependiente y de los multímeros de alto peso molecular.
- La eVW de tipo 2B es el subtipo que presenta una afinidad aumentada por la glicoproteína de membrana plaquetar Ib y con un RIPA (agregación plaquetaria inducida por ristocetina) positivo.
- La eVW de tipo 2M es la variante cualitativa asociada a trombopenia y con disminución de la adhesión plaquetar vW dependiente, pero con multímeros de alto peso molecular normales.
- La eVW de tipo 2N tiene una afinidad disminuida por el factor VIII.
- La eVW de tipo 1C es causada por un aumento en la depuración del FVW debido a que tiene implicaciones de tratamiento para los pacientes. Han de determinarse los valores de propéptido de eVW o un test de desmopresina a la hora y a las 4 horas para objetivar un aumento de la eliminación del FVW (las guías recomiendan esto último). Este tipo se ha correlacionado con eVW de tipo 1, que presenta mayor tasa de mutaciones genéticas.

La *eVW de tipo 3* es la ausencia casi total de factor VW.

Tabla I. Clasificación EvW	
Clasificación	Características
Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial del FvW
Tipo 2	Déficit cualitativo del FvW
2A	Disminución de FvW dependiente de la adhesión plaquetar y déficit selectivo de MAPM
2B	Aumento de la afinidad a las plaquetas por la glicoproteína Ib. RIPA aumentado
2M	Disminución de la adhesión plaquetar FvW dependiente asociado a trombopenia. MAPM normales
2N	Disminución a la unión al FVIII
Tipo 3	Déficit total o casi total de FvW

## Clínica

La clínica es obviamente hemorrágica. Al tratarse de una alteración de la hemostasia primaria la localización será principalmente mucocutánea, principalmente epistaxis, gingivorragias y hematomas cutáneos. En las mujeres es característico el sangrado menstrual abundante (2).

El sangrado gastrointestinal es característico y a veces recurrente y de difícil control, sobre todo cuando hay disminución de los MAPM. Se piensa que la falta de dichos multímeros facilita la angiogénesis, con la presencia de angiodisplasias a nivel intestinal causantes de las hemorragias digestivas (6).

Solo algunos casos de eVW de tipo 3 pueden presentarse en forma de sangrado muscular o articular.

Formas más leves pueden pasar desapercibidas y diagnosticarse en edades más avanzadas cuando el paciente se somete a una cirugía o a un procedimiento invasivo de riesgo hemorrágico elevado, por ejemplo, una extracción dental.

Existe una escala de riesgo de sangrado denominada ISTH-BAT (*Bleeding Assessment Tool*). Se trata de una herramienta desarrollada para registrar con precisión los eventos hemorrágicos en todas las coagulopatías. Se tienen en cuenta desde sangrados menores a sangrados severos, incluidos los episodios que ponen en peligro la vida. Permite documentar la severidad del sangrado comparando con otros grupos de pacientes. Tras una serie de preguntas se obtiene un valor numérico que pretende objetivar el riesgo de tener una coagulopatía. Valores superiores a 4 en varones, a 6 en mujeres o a 3 en niños pueden sugerir la presencia de una coagulopatía (7).

## Diagnóstico

La sospecha es clínica, pero el diagnóstico final y el tipo dependerán de los resultados de estudios de laboratorio (2) (Fig. 1).

### Pruebas básicas

- **Hemograma y morfología de sangre periférica:** la trombopenia es un criterio para el diagnóstico de eVW de tipo 2B, pero también puede estar presente en otras diátesis hemorrágicas. Existen trombocitopatías con alteraciones morfológicas muy características, por ejemplo, el síndrome

de la plaqueta gris, por lo que es importante realizar una morfología de sangre periférica.

- **Tiempos de coagulación:** tiempo de protrombina y tiempo de trombina serán normales. Sin embargo, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar normal o alargado, dependiendo de los niveles del factor VIII.

- **PFA (análisis de la función plaquetar):** simula al tiempo de sangría, pero *in vitro*. Se mide el tiempo que tarda en obtenerse una membrana biológicamente activa con un orificio por el que pasa sangre total a un flujo constante, intentando simular las condiciones hemodinámicas, como ocurre tras una lesión vascular. Las plaquetas se activan mediante dos inductores: colágeno / ADP o colágeno / epinefrina. Tiempos elevados pueden obtenerse en alteraciones de la agregación o de la adhesión plaquetar.

Es muy sensible en todas las formas moderadas y severas de eVW, excepto en el tipo 2N, pero en el tipo 1 puede ser normal, dependiendo de los niveles de FvW:Ag.

### Pruebas de laboratorio específicas

- **FvW:AG:** es la medida de la concentración del factor vW en plasma. Puede realizarse por diferentes métodos, pero el más frecuente es un ELISA. Existen métodos automatizados por diferentes técnicas (ELISA, látex-inmuno ensayo o fluorescencia).
- **FvW: RCo:** mide la interacción del FvW con la GPIb/IX y la función del FvW. La ristocetina es un antibiótico que se une a las plaquetas en presencia de FvW. En pacientes con déficits cuantitativos, el valor del FvW:Ag y el del FvW:RCo son similares, de forma que ratios < 0,7 orientan hacia el tipo 2.
- **FVIII:C:** los niveles del factor VIII estarán muy bajos en los pacientes con eVW de tipo 3. Son normales o ligeramente disminuidos en el resto de tipos.
- **RIPA (agregación plaquetaria inducida por ristocetina):** es una agregación plaquetar que utiliza como inductor la ristocetina a dosis decrecientes. Todos los pacientes tienen una disminución de la agregación plaquetar con ristocetina, excepto el tipo 2B, que se caracteriza por una mayor respuesta debido a una afinidad mayor por el complejo de la GPIb/IX.

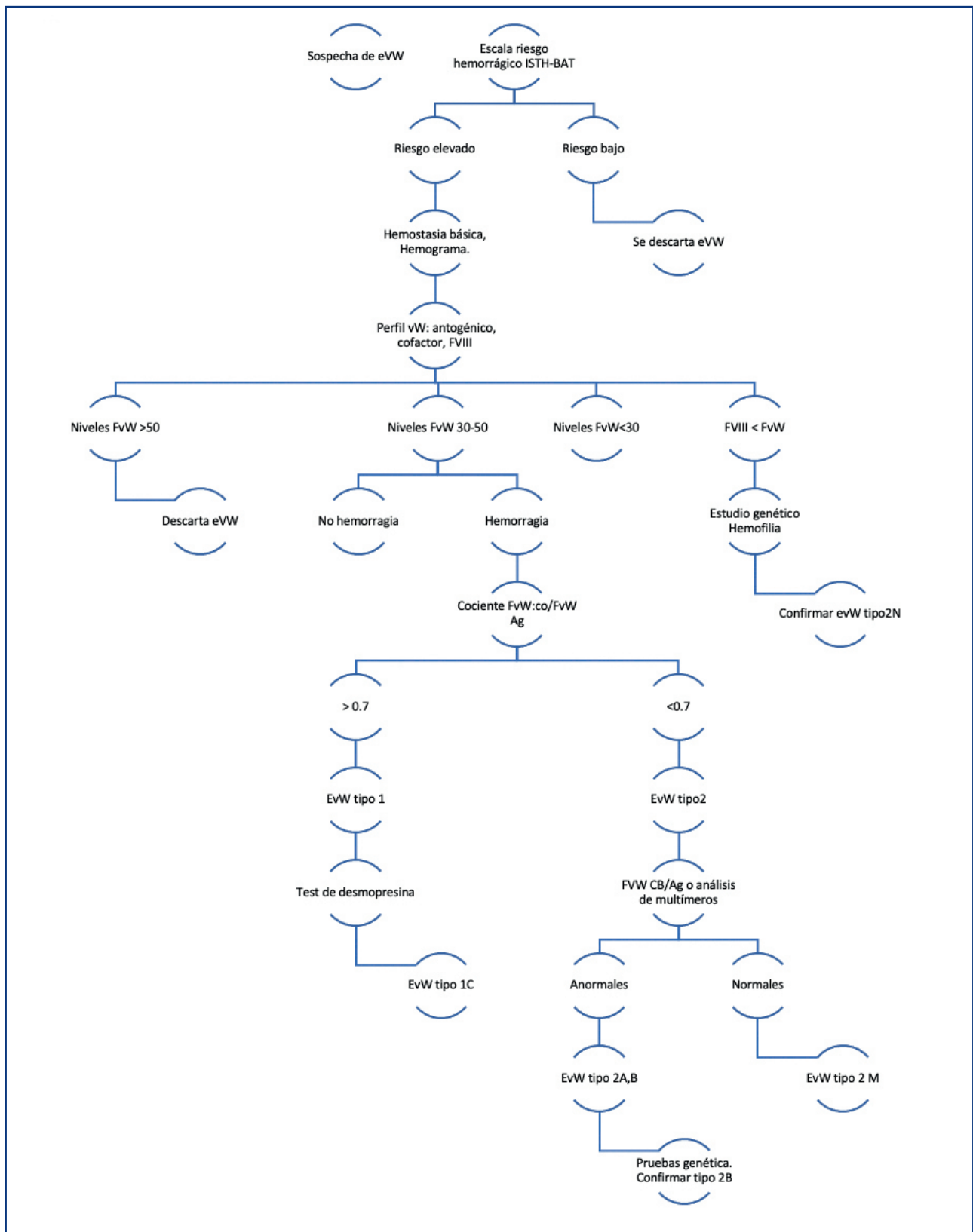


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

- *FvW:CB*: mide la capacidad del FvW de unirse al colágeno y permite diferenciar al tipo 2M del resto al medir la adhesión plaquetar.
- *FvW: FVIII*: es la capacidad de unión del FvW al FVIII. Distingue el tipo 2N de la hemofilia A, ya que se encuentra muy reducida en este subtipo.
- *Múltimeros de alto peso molecular (MAPM)*: se identifican los tamaños de los múltimeros s con un gel de agarosa de alta resolución. La ausencia de MAPM se da en los tipos 2A y 2B.
- *Propéptido FvW*: nos ayuda a detectar un aumento de aclaramiento. Es importante cuando se sospecha evW adquirida.
- *Estudios moleculares (8)*: El gen del FvW es complejo y de gran tamaño, además de tener un pseudogén en otro cromosoma. Tiene un tamaño de 178 kb que incluyen a 52 exones y un gran polimorfismo genético (> 100 SNPs). Su pseudogén tiene 23-34 exones. La mayoría de las mutaciones son de aminoácidos puntuales, seguidas por un codón stop. El estudio genético puede ayudar a confirmar o clasificar en subtipo concreto.

### Tratamiento

El tratamiento es farmacológico. La pregunta que debemos hacernos es cuándo hay que tratar. En general el paciente con mayor riesgo hemorrágico es aquel que presenta un ISTH-BAT superior a 10 o que tenga un eVW severa. Se tratará cuando haya una hemorragia mucosa o de tejidos blandos que no pueda controlarse con medidas locales ante un procedimiento quirúrgico o invasivo con riesgo hemorrágico asociado.

Los recursos farmacológicos de los que disponemos son los siguientes (2,9,10):

- *Desmopresina (DDAVP) (11)*: es la hormona antidiurética que libera el factor VIII y vW de las plaquetas, lo que aumenta sus niveles en plasma. Su respuesta es limitada en el tiempo (unas 4-6 horas con un pico máximo a los 30-60 min), y aunque la dosis puede repetirse a las 12-24 horas, hay que tener en cuenta que tiene efecto de taquifilaxia (dosis repetidas pierden efectividad), así como los efectos secundarios, principalmente la hiponatremia, por lo que los líquidos han de restringirse durante su administración. No todos los pacientes ni subtipos responden a la desmopresina. Se recomienda hacer un test antes de su uso para comprobar la respuesta en un individuo concreto.

La dosis es 0,3 µg/kg disuelto de 50 cm<sup>3</sup> de suero fisiológico con un máximo de 21 µg a pasar en 20-30 minutos. Los efectos secundarios, como cefalea o hipotensión, están relacionados con la velocidad de infusión.

- *Ácido tranexámico (Amchafibrim®)*: se trata de un antifibrinolítico. Puede ser útil en los sangrados mucosos o en procedimientos dentales. La dosis es 12-25 mg/kg cada 6-8 horas por vía oral o 10 mg/kg cada 6-8 horas por vía endovenosa.

Está contraindicado en pacientes con hematuria por el riesgo de obstrucción ureteral. Algunos pacientes pueden presentar intolerancia gástrica.

- *Tratamiento sustitutivo*: consiste en administrar el factor deficitario, en este caso factor VW. Existen compuestos derivados del plasma, como el crioprecipitado (no se recomienda su uso) o concentrados de FVIII/vW también derivados del plasma.

Existen diferentes tipos de concentrados plasmáticos que se diferencian en la proporción entre el FVIII y el FvW. Hay que tener presente que la administración de estos factores también aumentará el factor VIII en mayor o menor medida, dependiendo de su proporción (Tabla II).

El objetivo es tener unos niveles de FvW superiores al 50 %. Para calcular las unidades necesarias puede utilizarse la siguiente fórmula: peso en kg x aumento deseado de FvW x 0,5.

Las unidades necesarias dependerán del motivo por el que quiera administrarse el tratamiento. Por ejemplo, para una cirugía mayor o una hemorragia severa se recomiendan niveles superiores al 50 %, pero para una cirugía menor con el 30 % puede ser suficiente.

- *Transfusión de plaquetas*: puede ser un tratamiento complementario en aquellos pacientes en los que no cesa la hemorragia a pesar del tratamiento sustitutivo, ya que las plaquetas tienen una 10-15 % del FvW total.

### Enfermedad de von Willebrand adquirida

Es una evW no hereditaria debida a autoanticuerpos contra el FvW, asociada o no a otras patologías (12,13).

Las enfermedades que más frecuentemente se asocian son enfermedades hematológicas con clonalidad B, como linfomas, gammopatías monoclonales, mielomas o leucemia linfática crónica. También puede asociarse a neoplasias o enfermedades autoinmunes, especialmente la artritis reumatoide o el lupus.

Tabla II. Comparativa diferentes concentrados FvW					
Nombre comercial	Farmacéutica	Tipo de fraccionamiento	Inactivación viral	Ratio FvW/FVIII	Albúmina
Haemate P®	CSL Behring	Precipitación	Pasteurización	2,2-2,6	Sí
Fanndi®	Grifols	Cromatografía	Solvente/detergente + calor seco	1,48	Sí
Wilate®	Octapharma	Precipitación, cromatografía y selección del tamaño	TNBP / Tritón + calor seco	1	No

El síndrome de Heyde es la asociación entre estenosis aórtica, sangrado por angiodisplasia intestinal y eVW adquirida de tipo 2A. El mecanismo es la pérdida de MAPM al fragmentarse los multímeros por la estenosis aórtica.

La clínica es la misma que presentan los pacientes con eVW. Es muy importante hacer el diagnóstico diferencial entre las formas hereditaria y adquirida. Para ello podemos hacer estudio familiar, buscar causas secundarias, descartar mutaciones genéticas o identificar el anticuerpo inhibidor.

El tratamiento es el de su enfermedad de base, pero en caso de que se necesite corregir la coagulopatía por un sangrado importante, pueden administrarse concentrados de FvW, antifibrinolíticos: responden muy bien a inmunoglobulinas. En caso de que no haya respuesta, puede administrarse FVIIa recombinante (Novoseven®).

## Bibliografía

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69(2):454-9.
2. Leebeek F, Eikenboom J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2067-80.
3. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2103-14.
4. O'Donnell JS. Low VWF: insights into pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Bloodadvances* 2020;4(13):3191-9.
5. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion* 2006;46(10):1836-44.
6. Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2014;112(3):427-31.
7. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):2063-5.
8. Borràs N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés 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;102:2005-14.
9. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Pinto JC, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(5):503-10.
10. Curnow J, Pasalic L, Favaloro EJ. Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(2):133-46.
11. Mannucci PM. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. Edición revisada. Roma: WFH; 2012. N.º 11. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1132.pdf>
12. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008;6:569-76.
13. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. *Am J Hematol* 2006;81:616-23.



# Ponencias





## Aplicación práctica de la inteligencia artificial en trombosis

COORDINADORES: Dra. Rosa Vidal Laso. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid  
Dr. Adrián Mosquera Orgeira. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

### Dificultades de la implantación de un programa de *big data* en Trombosis

Sara Martín Herrero  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

#### Conceptos básicos

- *Big data*: conjuntos de datos o combinaciones de conjuntos de datos cuyo tamaño (volumen), complejidad (variabilidad) y velocidad de crecimiento (velocidad) dificultan su captura, gestión, procesamiento o análisis mediante tecnologías y herramientas convencionales, tales como bases de datos relacionales y estadísticas convencionales o paquetes de visualización, dentro del tiempo necesario para que sean útiles (1).
- *Data mining* / minería de datos: tecnología que permite explorar grandes bases de datos de manera automática o semiautomática, mediante herramientas estadísticas y de inteligencia artificial, para encontrar patrones, tendencias o reglas, que expliquen el comportamiento de datos en un determinado contexto
- *Inteligencia artificial (IA)*: es la disciplina que trata de crear sistemas o máquinas con capacidades de razonamiento, aprendizaje y resolución de problemas similares a los seres humanos. La inteligencia artificial se clasifica en:
  - IA estrecha o débil (*ANI: artificial narrow intelligence*): focalizada en una tarea única y constituye la mayor parte de los algoritmos de inteligencia artificial disponibles en el ámbito sanitario (p. ej., asistentes virtuales (Siri, Alexa...), radiografía de **tórax**, **NLP**).
  - IA general (*AGI: artificial general intelligence*): Inteligencia artificial fuerte y profunda, capaz de equiparar su función a la mente humana. Es una IA emergente.
  - Super IA (*ASI: artificial super intelligence*): se trata de un concepto futurible que define una máquina consciente y autónoma capaz de superar las capacidades de la mente humana en todos los campos (expresión artística, gestión de emociones, toma de decisiones...).
- *Aprendizaje automático o machine learning (ML)*: rama de la inteligencia artificial que proporciona a las computadoras la capacidad de aprender desde los datos. A diferencia de los modelos predictivos tradicionales, en el ML entregamos al ordenador los datos y el ordenador nos devuelve el modelo predictivo a través de la relación que ha encontrado entre los datos. Se distinguen 3 tipos:
  - *Supervisado*: emplea un conjunto de datos de entrada y salida conocidos o etiquetados para su entrenamiento y de este modo realizar un algoritmo diseñado para tareas específicas. Son los más frecuentemente utilizados en la práctica clínica. Los principales algoritmos son árboles de decisión, *random forest*, clasificación *naïve* Bayes, regresión logística, *support vector machines* (SVM), redes neuronales.
  - *No supervisado*: se basa en un autoentrenamiento basado en la identificación de patrones en la base de datos. Los principales algoritmos son los de *clustering* o agrupamiento, permiten organizar los datos en grupos. Algunos ejemplos son: *clustering*, *k-means* y análisis de componentes principales.
  - *Por refuerzo*: el sistema aprende en función de un “castigo” o “recompensa” del resultado obtenido a partir de la base de datos. Los principales algoritmos son programación dinámica, Q-Learning y SARSA.
  - De todos los mencionados hasta ahora los más utilizados en el ámbito de la salud son las redes neuronales y el *support vector machines* (SVM):
  - El *deep learning* o *aprendizaje profundo* es una variedad del *machine learning* inspirado en las redes neuronales del cerebro humano, basado en modelos matemáticos multicapa, capaces de extraer características de los datos y elaborar conclusiones por sí solos. Es un tipo de red neuronal que tiene un número alto de capas de neuronas y por tanto mucha capacidad de abstracción. El *deep learning* realiza un aprendizaje progresivo y necesita de una gran cantidad de datos y capacidad de procesamiento para su aplicación.
- *Datos estructurados*: aquellos que pueden ser resumidos en una tabla de columnas y filas.
- *Datos no estructurados*: conjunto desorganizado de datos que no adquiere valor hasta que se almacena de manera organizada (imágenes, texto libre de historias clínicas, audios de voz, vídeo...). El 80 % de los datos son no estructurados y parte del desarrollo del *big data* viene de la capacidad de explotar estos datos de manera automatizada y a gran escala.
- *Sistema de soporte a la decisión clínica (SSDC)*: cualquier sistema o programa informático diseñado para ayudar a

los profesionales sanitarios a tomar decisiones clínicas, ya sean preventivas, diagnósticas o terapéuticas (2).

La aplicación de inteligencia artificial está creciendo exponencialmente por todo el mundo en la mayoría de sectores y, desde comienzo del siglo XXI, en el sector sanitario, donde presenta un potencial inimaginable por su capacidad de análisis de grandes cantidades de datos, lo que constituye la base del conocimiento científico. Si bien está claro el potencial que tiene en el sector de la salud su implantación con respecto a otros sectores se ve mucho más limitada, debido a retos éticos, técnicos, legales, y relacionados con la calidad y seguridad de los datos entre los que destacan:

- *Calidad y cantidad de los datos:* uno de los retos más importantes a la hora de desarrollar algoritmos de IA es precisamente asegurar que la calidad y cantidad de datos sobre los que aprenda el modelo sean suficientes, ya que esto repercute directamente sobre la generación de sesgo, la falta de trazabilidad y por tanto de explicabilidad y la falta de generalizabilidad.
- *Transparencia y explicabilidad:* la transparencia y la explicabilidad es lo que permite a los profesionales sanitarios entender por qué un sistema de IA ha llegado a una conclusión determinada y es un requisito indispensable y, a la vez, un gran reto en la aplicación de esta tecnología en el ámbito sanitario. Para conseguir una IA transparente y por tanto explicable es necesario conocer la lógica y el funcionamiento del sistema, los datos sobre los que el modelo fue entrenado y sus características y la implicación de los resultados, asegurando de esta manera la trazabilidad de los procesos y su reproducibilidad. Es necesario favorecer la formación de los profesionales sanitarios en materia de IA y favorecer una cultura colaborativa entre científicos y analistas de datos, desarrolladores de sistemas, expertos en seguridad de la información y profesionales sanitarios. Así mismo se requiere exigencia de modelos de IA que incluyan métodos técnicos que favorezcan la explicabilidad e interpretabilidad de los algoritmos y garantizar la trazabilidad de las decisiones tomadas por el sistema permitiendo la comprensión, la auditoría y la evaluación por las personas responsables.
- *Robustez:* la robustez de un sistema se define como la capacidad del sistema de asegurar precisión y reproducibilidad, así como la resiliencia ante potenciales ataques. En el ámbito sanitario, dada la repercusión de los resultados, se exigen niveles de precisión muy elevados, requiriendo por tanto una exquisita calidad de los datos, homogéneos y representativos de la realidad. Otro de los retos relacionados con la robustez es la resiliencia a posibles ataques a los datos, al sistema o a la infraestructura informática subyacente. Se deben establecer estrategias de seguridad en el desarrollo del sistema que abarque de manera preventiva tanto los riesgos asociados a ciberataques como los riesgos relacionados con el mal funcionamiento repentino del sistema. Es decir, los sistemas deben tener salvaguardas que aseguren un plan de repliegue en el caso de que surjan problemas. Así mismo es imprescindible la supervisión de los sistemas durante todo su ciclo de vida (desarrollo, validación e implantación) para asegurar la robustez requerida.
- *Responsabilidad, regulación y evaluación:* acerca de la responsabilidad sobre las acciones tomadas por un sistema de inteligencia artificial, definirla es un tema de urgencia que se debe abordar antes de la implantación de cualquier sistema y que está directamente asociado a la trazabilidad del mismo, asumiendo responsabilidades en función de la localización del fallo. La capacidad de informar sobre las acciones o decisiones, así como la capacidad de responder a dicho resultado es clave para la aceptación social de la IA. Para ello es necesario el desarrollo de mecanismos reguladores y marcos jurídicos en materia de IA para poder implantar estos sistemas de una manera responsable, fiable y de confianza. Se necesitan mecanismos de evaluación de estos sistemas que aseguren la fiabilidad de los mismos mediante la realización de auditorías internas y externas.
- *Autonomía y supervisión humana:* hay que asegurar la autonomía y supervisión por parte de los profesionales sanitarios en todo el ciclo de vida del modelo, sirviendo como sistemas de soporte a la decisión clínica donde la decisión última siempre sea del profesional sanitario. Los sistemas de IA aportarán velocidad de procesamiento, descubrimiento de patrones e identificación de anomalías mientras que el aspecto emocional, la valoración del contexto y la decisión final siempre será del profesional sanitario responsable.
- *Equidad:* asegurar que la IA sea equitativa, de tal manera que el alcance de dichos sistemas llegue a zonas de bajos recursos, donde la falta de profesionales experimentados determina el enorme beneficio que puede aportar el sistema de IA en el diagnóstico de determinadas enfermedades. Es necesario la integración y vinculación de sistemas de gobernanza internacionales en la aplicación y utilidad del uso de inteligencia artificial, en áreas con menos recursos tanto económicos como humanos.
- *Confianza:* la generación de confianza por parte de la población y los profesionales sanitarios en la aplicación de estas tecnologías es fundamental y esto se consigue mediante formación tanto ciudadana como de los profesionales sanitarios en materia de IA asociado a mecanismos reguladores y de evaluación que aseguren la responsabilidad, la trazabilidad y la fiabilidad del modelo a aplicar.
- *Favorecer una cultura colaborativa entre profesionales sanitarios y expertos de datos:* la pandemia ha puesto de manifiesto la necesidad de colaboración entre profesionales sanitarios y expertos de datos para la generación de conocimiento.
- La enfermedad tromboembólica venosa constituye la 3.<sup>a</sup> patología vascular más frecuente tras el IAM y el ictus con una incidencia de 10 millones de casos/año. Se trata de una enfermedad poligénica, multisistémica, multifactorial y con una potente interacción gen-gen y gen-ambiente que hace difícil definir la etiopatogenia de la misma. De hecho, un 50 % de los pacientes que presenta un evento de ETEV no tiene un factor desencadenante conocido asociado. La IA y el análisis de *big data* abren una ventana de oportunidad para esclarecer muchas de las preguntas actualmente presentas acerca de esta patología.

## Bibliografía

1. Big data. ¿En qué consiste? Su importancia, desafíos y gobernabilidad. N.d. Disponible en: <https://www.powerdata.e/big-data> (Acceso en septiembre de 2022)
2. Bonisa J, Sancho JJ, Sanza F. Sistemas informáticos de soporte a la decisión clínica.
3. Beunza Nuin JJ, Puertas Sanz E, Condes Moreno E. Manual práctico de inteligencia artificial en entornos sanitarios. Elsevier; 2020.
4. Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. Geneva: World Health Organization; 2021.
5. Inteligencia Artificial ética en sanidad. DigitalES, febrero 2022.

## **Development of computable phenotypes and predictive risk models in patients with cancer and thrombosis**

Ang Li

Baylor College of Medicine. Houston, Texas. USA

The objectives of the session are to overview the advantages and limitations (explainability, interoperability, generalizability) of machine learning (ML) algorithms for electronic health record (EHR) data in the field of cancer and thrombosis research. Case studies will be provided on the usage of ML-

based natural language processing (NLP) algorithms in classifying unstructured text to determine venous thromboembolism (VTE), and the derivation and validation of risk prediction models of VTE among cancer patients in diverse healthcare systems.

## Standardized set of patient-centered outcome measures for patients with venous thromboembolism

Cindy de Jong<sup>1\*</sup>, Adam M. Gwozdz<sup>2,3\*</sup>, Luz Sousa Fialho<sup>4</sup>, Theerawich Likitabhorn<sup>5</sup>, Frieda Sossi<sup>4</sup>, Paula Blancarte Jaber<sup>4</sup>, Anette Arbjerg Højen<sup>6</sup>, Juan I. Arcelus<sup>7</sup>, William R. Auger<sup>8</sup>, Cihan Ay<sup>9</sup>, Stefano Barco<sup>10,11</sup>, Marcelo Basso Gazzana<sup>12</sup>, Julie Bayley<sup>13</sup>, Laurent Bertoletti<sup>14</sup>, Arina ten Cate-Hoek<sup>15</sup>, Alexander T. Cohen<sup>16</sup>, Jean M. Connors<sup>17</sup>, Jean-Philippe Galanaud<sup>18</sup>, Nicos Labropoulos<sup>19</sup>, Nicole Langlois<sup>20</sup>, Mark H. Meissner<sup>21</sup>, Simon Noble<sup>22</sup>, Esther J. Nossent<sup>23</sup>, Paula Ponce de León Lovatón<sup>24</sup>, Helia Robert-Ebad<sup>25</sup>, Rachel P. Rosovsky<sup>26</sup>, Noa Smolenaars<sup>27</sup>, Mark Toshner<sup>28</sup>, Cécile Tromeur<sup>29</sup>, Kang-Ling Wang<sup>30</sup>, Eli Westerlund<sup>31</sup>, Kerstin de Wit<sup>32,33</sup>, Stephen A. Black<sup>2†</sup>, Frederikus A. Klok<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine. Thrombosis and Hemostasis. Leiden University Medical Center. Leiden. The Netherlands. <sup>2</sup>Academic Department of Vascular Surgery. Section of Vascular Risk and Surgery. School of Cardiovascular. Medicine and Science. St. Thomas' Hospital. King's College London. London. United Kingdom. <sup>3</sup>Academic Section of Vascular Surgery. Department of Surgery and Cancer. Imperial College London. Department of Vascular Surgery. Imperial College Healthcare NHS Trust. London, United Kingdom. <sup>4</sup>International Consortium for Health Outcomes Measurement. London, United Kingdom. <sup>5</sup>International Consortium for Health Outcomes Measurement. Boston, Massachusetts. USA. <sup>6</sup>Aalborg Thrombosis Research Unit. Department of Cardiology. Aalborg University Hospital. Aalborg, Denmark. <sup>7</sup>Department of Surgery. Medical School. Universidad de Granada. Granada, Spain. <sup>8</sup>Department of Pulmonary Medicine. University of California. San Diego, California. USA. <sup>9</sup>Clinical Division of Haematology and Haemostaseology. Department of Medicine I. Medical University of Vienna. Vienna, Austria. <sup>10</sup>Department of Angiology. University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland. <sup>11</sup>Center for Thrombosis and Hemostasis. Johannes Gutenberg University Mainz. Mainz, Germany. <sup>12</sup>Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica. Hospital Moinhos de Vento; ANAHP. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil. <sup>13</sup>Lincoln Impact Literacy Institute. University of Lincoln. Lincoln, United Kingdom. <sup>14</sup>CHU de St-Etienne. Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique. INSERM, UMR1059. Université Jean-Monnet. INSERM, CIC-1408. CHU de Saint-Etienne. INNOVTE, CHU de Saint-Etienne, all in F-42055. Saint-Etienne, France. <sup>15</sup>Heart and Vascular Center. Maastricht University Medical Centre. Maastricht, The Netherlands. <sup>16</sup>Department of Hematological Medicine. Guy's and St. Thomas' Hospital. King's College London. London, United Kingdom. <sup>17</sup>Hematology Division. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston, Massachusetts. USA. <sup>18</sup>Department of Medicine. Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto. Toronto, Canada. <sup>19</sup>Division of Vascular Surgery. Department of Surgery. Stony Brook Hospital. Stony Brook, New York. USA. <sup>20</sup>Department of Medicine. Ottawa Hospital Research Institute. Ottawa, Canada. <sup>21</sup>Department of Surgery. University of Washington. Seattle, Washington. USA. <sup>22</sup>Marie Curie Palliative Care Research Centre. Cardiff University. Cardiff, United Kingdom. <sup>23</sup>Department of Pulmonary Medicine. Amsterdam Cardiovascular Sciences. Amsterdam UMC. Vrije Universiteit. Amsterdam, The Netherlands. <sup>24</sup>Clínica San Felipe. Red SANNA. Jesús María, Perú. <sup>25</sup>Division of Angiology and Hemostasis. Geneva University Hospitals. Faculty of Medicine. Geneva, Switzerland. <sup>26</sup>Division of Hematology. Department of Medicine. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston, Massachusetts. USA. <sup>27</sup>Department of Industrial Design. University of Technology Eindhoven. Eindhoven, The Netherlands. <sup>28</sup>Heart Lung Research Institute. Department of Medicine. University of Cambridge. Cambridge, United Kingdom. <sup>29</sup>Département de Médecine Interne et Pneumologie. CHU Brest. GETBO. Université de Bretagne Occidentale. F-CRIN INNOVTE. Saint Etienne, France. <sup>30</sup>General Clinical Research Center. Taipei Veterans General Hospital. Taipei, Taiwan. <sup>31</sup>Department of Clinical Sciences. Karolinska Institutet. Danderyd Hospital. Danderyd, Sweden. <sup>32</sup>Department of Emergency Medicine. Queen's University. Kingston, Ontario. Canada. <sup>33</sup>Departments of Medicine and HEI. McMaster University. Hamilton, Ontario. Canada

Venous thromboembolism (VTE) comprising of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) affects 1-3 % of the population and has an annual incidence of 1-2/1000 in the Western World (1-3). VTE has a significant negative impact on patients' lives, causing a reduced quality of life, a higher prevalence of unemployment, and emotional distress including anxiety and post-thrombotic panic syndrome (4-9).

There is increasing recognition of the importance of integrating all aspects of healthcare to focus on the delivery of value-based healthcare. A fully standardized approach for value-based healthcare would include both clinical and patient-reported outcome measures (PROMs), assessed at fixed time points, using well-defined instruments and definitions. The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) assembled a geographically diverse working group of 27 clinical and/or scientific VTE experts and patient representatives from 13 countries in Europe, North America, Latin America and Asia Pacific to develop a standardized minimum set of outcomes for integration into clinical practice and potentially research, supporting clinical decision-making, and benchmarking of quality of care.

A project team guided the working group's efforts over 13 months. The working group convened via nine videoconferences between January 2021 and February 2022, following a structured process which involved professionals and patients in all meetings. The project team performed a systematic literature review to identify potentially relevant outcome domains, clinical and pa-

tient-reported outcomes, (treatment-related) complications and case-mix variables. Original research papers in which clinical and patient-reported outcomes were reported in a population of patients with pulmonary embolism and/or deep vein thrombosis were included for full-text review to identify outcomes. Separate outcome-specific literature searches were performed to identify potentially relevant (patient-reported) outcome measures. Patient representatives from the working group participated as a patient advisory group in an additional separate breakout session to explore their perspectives on the importance of various outcomes. Outcome selection was performed in an online three-round modified Delphi process. Following each working group videoconference, all working group members were required to vote. In order to allow for input from patients and professional stakeholders outside of the formal working group, an open review period in the English language was held prior to the last working group videoconference.

Fifteen core outcomes important to patients and healthcare professionals were selected and categorized into four domains: patient-reported outcomes, long-term consequences of the disease, disease-specific complications, and treatment-related complications (Table 1). The outcomes and outcome measures were designed to apply to all VTE patients  $\geq 16$  years old. A minimum number of items, part of the outcome measures and instruments in the core set to be measured at predefined time points, capture all core outcomes.

\*<sup>†</sup>Contributed equally.

Table I. Summary of ICHOM venous thromboembolism standard set of outcomes				
Domain	Outcome	Details*	Timing	Data source
Patient-reported outcomes	Quality of life	(1) Measured using the PROMIS Scale v1.2 - Global Health, PEmb-QoL, and VEINES-QoL questionnaires	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Functional limitations (including ability to work)	(2) Measured using the Post-VTE Functional Status Scale	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Pain (including symptom severity)	(1) and if required (3) measured using the PROMIS Short Form v2.0 - Pain Intensity - 3a	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Dyspnea (including symptom severity)	(4) Measured using the PEmb-QoL and PROMIS Short Form v1.0 - Dyspnea Severity - 10a	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Psychosocial wellbeing	(1) and if required (7) measured using the PHQ-9 and GAD-7 questionnaires	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Satisfaction with treatment	(5) Measured through the question: "Are you satisfied with your VTE treatment?" and if required (6) measured using the Anti-Clot Treatment Scale	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
	Changes in life view	(8) Measured through the question: "Have you experienced a change in your expectations, aspirations, values, or perspectives on life opportunities since the diagnosis of VTE?"	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Patient
Long-term consequences of disease	Healthcare resource utilization	- Number of hospitalizations, and length of stay - Number of emergency room visits - Number of non-hospital activities (including general practice, outpatient clinic visits, home healthcare, and rehabilitation)	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Clinical diagnosis	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
	Chronic thromboembolic pulmonary disease	Clinical diagnosis	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
	Post-thrombotic syndrome	Villalta Score	3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
Disease-specific complications	Recurrence	Has the patient had recurrent VTE according to the ISTH definition? - Yes/No	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
	Survival	Death regardless of cause	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
Treatment-related complications	Bleeding	Did the patient have any bleeding that was worrisome to the patient or the clinician, impacted daily activities or required medical treatment? - Yes/No	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician
	Procedure-related complications	Has the patient experienced an undesirable and/or unintended outcome that is a direct result of a procedure? - Yes/No	Index event; 3 months and 6 months; 1 year and then annually**	Clinician

VTE: venous thromboembolism; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.  
 \*The numbers in parentheses are reported along with the measurement tools to be used to measure the outcomes. The tool(s) to be used to measure the outcome are written out in full with a number in parentheses, when reported for the first time. After the first mention, the number in parentheses refers to the measurement tool(s) as introduced along with that specific number.  
 \*\*For as long as the patient is under care.

Additional measures are introduced by a cascade opt-in system that allows for further assessment if required. Furthermore, the working group selected important baseline characteristics and case-mix variables to allow standardized risk adjustment across different populations. The final ICHOM standard set of patient-centered outcome measures for VTE patients including relevant timepoints can be found online via ICHOM Connect.

Whilst the aim is to achieve a globally adopted standard set, we recognize that there are different resources, digital infrastructures and healthcare contexts in low-, middle-, and high-income countries that may affect the speed and success of implementation. Training and education, commitment and enabling attitude of healthcare professionals are believed to facilitate implementation (10). Notably, the PROMs suggested in our standard set do not require a fee or license, can be completed on paper and can be implemented with minimum resources. ICHOM and the working group will continuously keep promoting global use of the standard set, and provide help to local institutions where possible.

We have developed a consensus recommendation for a standardized minimum set of outcomes that are deemed to cover all important aspects of VTE treatment and clinical course that matter most to patients and healthcare professionals. This set will facilitate implementation of the use of patient-centered outcomes in daily practice. This will empower VTE patients to actively participate in their care, and together with involved professionals, make better-informed decisions about healthcare options matching their individual needs.

## References

1. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary embolism. *Nature reviews Disease primers* 2018;4:18028.
2. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, et al. Venous thrombosis. *Nature reviews Disease primers* 2015;1:15006.
3. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. *JTH* 2007;5(4):692-9.
4. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(10):1173-8.
5. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432-40.
6. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open* 2019;9(2):e024805.
7. Hunter R, Lewis S, Noble S, Rance J, Bennett PD. "Post-thrombotic panic syndrome": A thematic analysis of the experience of venous thromboembolism. *British J Health Psychol* 2017;22(1):8-25.
8. Tran A, Redley M, de Wit K. The psychological impact of pulmonary embolism: A mixed-methods study. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(2):301-7.
9. Jorgensen H, Horvath-Puho E, Laugesen K, Braekkan S, Hansen JB, Sorensen HT. Risk of a permanent work-related disability pension after incident venous thromboembolism in Denmark: A population-based cohort study. *PLoS Medicine* 2021;18(8):e1003770.
10. Moore L, Britten N, Lydahl D, Naldemirci Ö, Elam M, Wolf A. Barriers and facilitators to the implementation of person-centred care in different healthcare contexts. *Scand J Caring Sci* 2017;31(4):662-73.



## CS-002. Machine learning versus regresión logística en la generación de modelos predictivos de trombosis venosa en pacientes con mieloma múltiple. Estudio multicéntrico

Martínez-Alfonzo, I<sup>1</sup>; Velasco-Rodríguez, D<sup>1</sup>; Mínguez-Paniagua, P<sup>2</sup>; Mahillo-Fernández, I<sup>3</sup>; Askari, E<sup>1</sup>; Vidal Laso, R<sup>1</sup>; Fernández Maqueda, C<sup>4</sup>; Velasco Valdazo, A<sup>5</sup>; González Teomiro, A<sup>6</sup>; Civeira Marín, M<sup>7</sup>; Prieto Pareja, E<sup>1</sup>; Martín-Herrero, S<sup>1</sup>; Calvo Villas, JM<sup>7</sup>; Krsnik, I<sup>4</sup>; Álvarez-Rivas, M<sup>6</sup>; Llamas-Sillero, P<sup>1</sup>; López-Serrano, J<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hematología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Departamentos de Genética y Unidad de Bioinformática, y <sup>3</sup>Departamento de Epidemiología. IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. <sup>6</sup>Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba. Córdoba. <sup>7</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>8</sup>Laboratorio de Hematología Experimental. IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

### Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de morbimortalidad en pacientes con mieloma múltiple (MM). Hasta un 10 % de los pacientes pueden desarrollar una complicación trombótica, siendo este riesgo mayor durante el primer año del diagnóstico. Actualmente, el uso de tromboprolifaxis se fundamenta en escalas de riesgo basadas en regresión logística que no están validadas y presentan un valor predictivo modesto, como la escala IMPEDE con *c-statistic* ~0.64. El “machine learning” (ML) busca identificar patrones utilizando algoritmos para predecir riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. Numerosos estudios muestran como el ML mejora la predicción de resultados en diferentes escenarios respecto a modelos de análisis multivariante tradicionales.

### Objetivo

Búsqueda de un modelo predictivo a través de ML y regresión logística (RL) que nos ayuden a predecir el riesgo de TEV en pacientes con MM.

### Pacientes y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico en 5 hospitales de España; 104-HFJD, 9-HPdH, 7-HRJC, 7-HURS,

6-HUMS. Se incluyeron un total de 133 pacientes con MM entre ene/2014 y dic/2018, de los cuales, 34 % presentaron TEV (n = 45). ML: para construir el modelo para el evento TEV se utilizó una base de datos de 131 variables clínico-biológicas. Se prefiltraron variables con algoritmo no supervisado de Boruta y posteriormente se aplicó el algoritmo supervisado red neuronal artificial (ANN). Para la evaluación de la cohorte de pacientes se hizo una validación cruzada 10-fold. El modelo fue evaluado mediante matriz de confusión y curvas ROC. RL: se realizó un análisis univariante de todas las variables mediante RL binaria. Posteriormente se hizo el análisis multivariante. La validación mediante método *leave-one-out* y la evaluación del modelo mediante curvas ROC. Para el cálculo del score se utilizaron los coeficientes beta. Todos los análisis se llevaron a cabo en R 3.6.3 y SPSS 26.0.

### Resultados

En la cohorte de TEV (n = 45), la mediana de edad fue de 67 años (RIQ 60-74) con 53 % (n = 24) de hombres, IMC de 28 kg/m<sup>2</sup> (RIQ 24-32) y 76 % (n = 32) con ECOG > 1. El 53 % tenía un MM subtipo IgG, con R-ISS alto (45 %) al diagnóstico (Tabla I). El TEP fue el evento más frecuente (55 %), seguido por la TVP (37 %) y el 51 % de los eventos ocurrieron al diagnóstico/1<sup>a</sup> línea de tratamiento. El ANN sobre las variables prefiltradas, seleccionó con mayor poder predictivo para TEV la edad, PCR, CVC, infección aguda, ISS-R alta y cirugía.

Tabla I. Características de los pacientes

	No TEV (n = 85)	TEV (n = 45)
Edad (años), media (rango)	73.1 (40-97)	67.3 (46-89)
Sexo, n (%)		
Hombre	43 (49.4)	24 (53.3)
Mujer	44 (50.6)	21 (46.7)

Continúa en la página siguiente

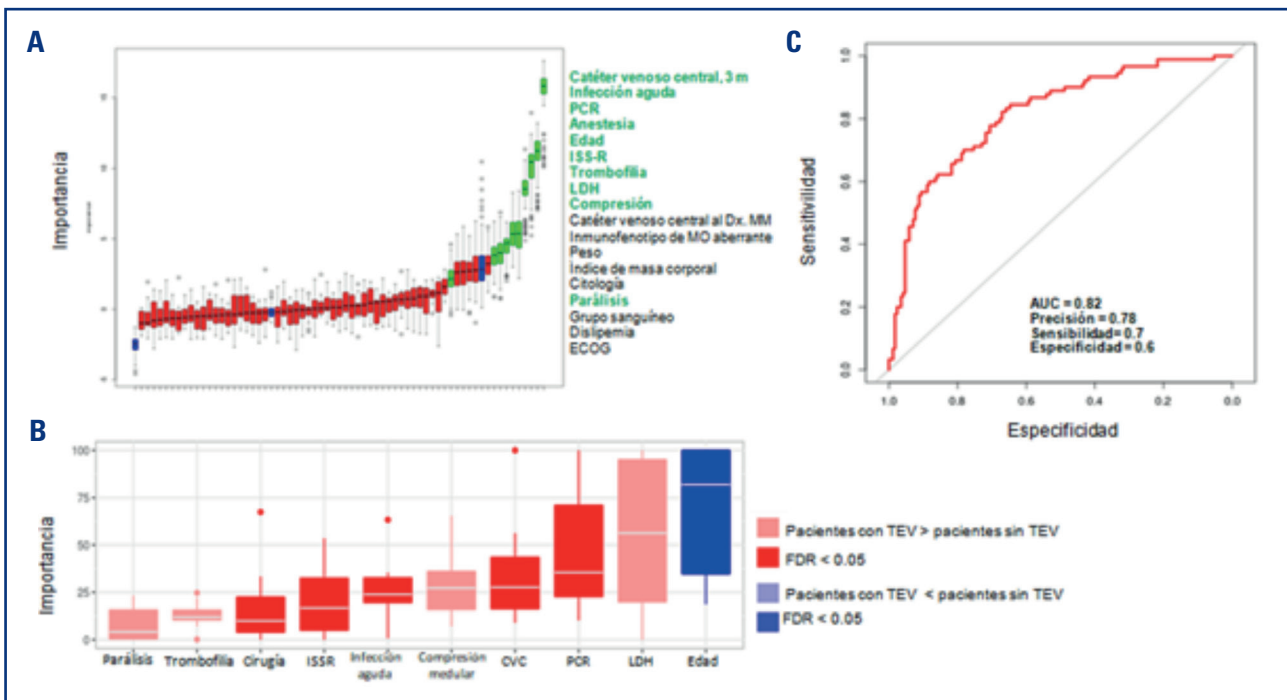


Tabla I (Cont.). Características de los pacientes		
	No TEV (n = 85)	TEV (n = 45)
ECOG, n (%)	37 (46.3) 21 (26.3) 13 (16.3) 9 (11.3)	10 (23.8) 25 (59.5) 6 (14.3) 1 (2.4)
Peso (kg), media (rango)	70.1 (43-120)	77.9 (52-143)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (rango)	26.2 (17-42)	28.9 (19-55)
Enf. cardiaca, n (%)	26 (29.9)	6 (13.3)
Infección, Dx. ETEV, n (%)	0 (0)	8 (18.2)
CVC al Dx. MM, n (%)	4 (4.6)	8 (18.2)
<i>Subtipo, n (%)</i>		
IgG	46 (53.3)	24 (53.3)
IgA	27 (31.4)	7 (15.6)
BJ	13 (15.1)	14 (31.1)
	2.45 (0.01-6.72)	2.09 (0.01-6.60)
Compresión medular, n (%)	2 (2.3)	5 (12.5)
<i>ISS-R, n (%)</i>		
Bajo	19 (24.1)	5 (12.5)
Intermedio	50 (63.3)	17 (42.)
Alto	10 (12.7)	18 (45)
VSG (mm), media (rango)	71.5 (2-120)	53.25 (11-120)
PCR (mg/dL), media (rango)	1.39 (0.02-14.9)	3.22 (0.06-16.20)
LDH (UI/L), media (rango)	316 (102-785)	321 (105-1086)
Dexametasona dosis altas, n (%)	29 (33.3)	32 (71.1)
Dexametasona dosis bajas, n (%)	58 (66.7)	12 (26.7)
AutoTPH, n (%)	25 (28.7)	23 (51.1)

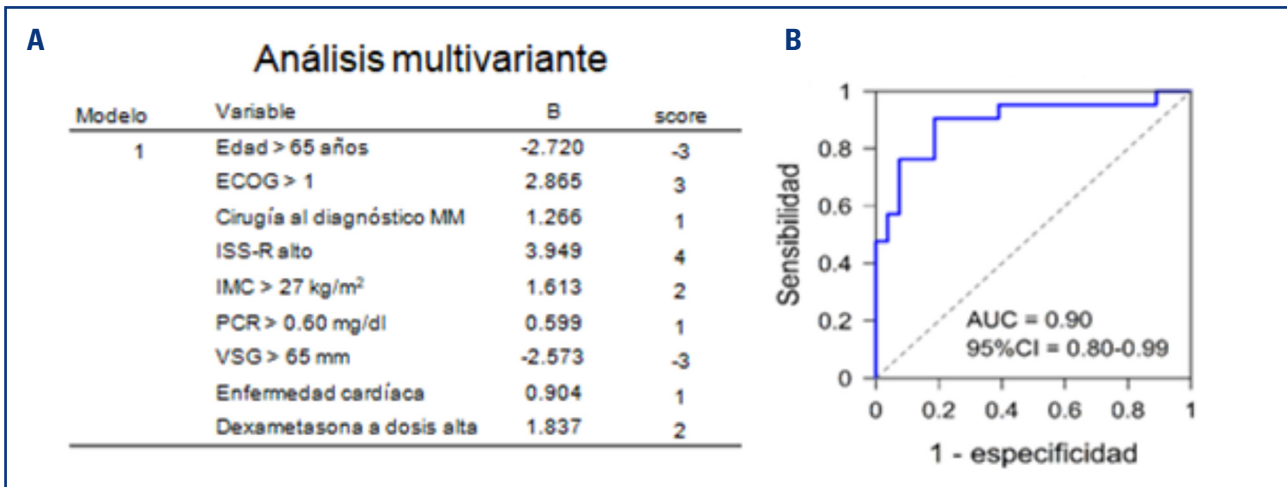
Teniendo un área bajo la curva (AUC) de 0.82 con una sensibilidad de 0.7 y una especificidad de 0.6 (Fig. 1). En la RL, el análisis univariante seleccionó de forma significativa 15 variables: Edad > 65a, ECOG > 1, IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>, enfermedad cardiaca, cirugía, CVC, subtipo Bence Jones, VSG, PCR, ISS-R alto, compresión medular, dexametasona-dosis-bajas/altas, autoTPH, > 2 líneas de tratamiento. En el análisis multivariante distinguimos 1 modelo con un AUC de 0.9 (Fig. 2). Ambos estudios presentaron 4 variables comunes.

## Conclusiones

Los modelos obtenidos por ML y RL son buenos predictores de TEV en MM. No obstante, el modelo derivado de ML se muestra ligeramente inferior al de RL debido probablemente al pequeño número de parámetros evaluados y grupos de pacientes descompensados. Sería necesario realizar validaciones en una cohorte mayor de pacientes con MM y TEV mayor serían necesarias para elegir de forma más precisa entre las dos aproximaciones.



**Figura 1.** Generación del modelo predictivo mediante el uso de ML. A. Prefiltrado de variables mediante algoritmo no supervisado. Variables seleccionadas en verde. B. Modelo predictivo derivado tras la aplicación del algoritmo supervisado de red neuronal. Color intenso muestra variables significativas. C. Evaluación del modelo generado mediante curvas ROC.



**Figura 2.** Generación del modelo predictivo mediante regresión logística binaria. A. Análisis multivariante donde se muestran las variables seleccionadas (columna variable), coeficiente del modelo (columna B) y el score asignado a cada variable. B. Evaluación del modelo generado mediante curvas ROC.

## Apren­diendo sobre coagulopatías congénitas

COORDINADORAS: Dra. M.<sup>a</sup> Fernanda López Fernández. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña  
Dra. María Falcón Rodríguez. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Las coagulopatías congénitas hereditarias son en su mayoría patologías poco prevalentes, poco conocidas y, por tanto, infradiagnosticadas e infratratadas. Las continuas mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento de las coagulopatías congénitas nos obligan a todos, desde los más expertos hasta los que están iniciándose en este apasionante mundo, a un aprendizaje y a una formación continuada para poder ofrecer a nuestros pacientes el mejor tratamiento adaptado a sus necesidades. En este simposio, “Apren­diendo sobre coagulopatías congénitas”, se actualizarán algunos aspectos del diagnóstico y del tratamiento de las coagulopatías congénitas hereditarias.

El diagnóstico y el manejo clínico de estas patologías es con frecuencia difícil por diferentes motivos.

La falta de correlación clínico-analítica en algunos de los déficits de los factores de la coagulación, el desconocimiento del fenotipo hemorrágico y la dificultad para monitorizar en tiempo real la hemostasia del paciente con sangrado o con un alto riesgo de sangrado tienen como consecuencia la instauración de tratamientos no exentos de riesgo que en ocasiones podrían evitarse. El proyecto PCM-EVW-ES-PT para el estudio de la enfermedad de Von Willebrand en España concluye la conveniencia de adelantar el estudio genético a etapas iniciales del diagnóstico de la enfermedad para ofrecer el mejor abordaje terapéutico.

El tratamiento de los déficits de factores de coagulación menos prevalentes se basa en recomendaciones de expertos por la ausencia de guías clínicas con alto nivel de evidencia basadas en estudios multicéntricos prospectivos. Esta falta de evidencia es más notoria cuando se abordan situaciones concretas dentro de las coagulopatías poco frecuentes, como el embarazo, el parto y el puerperio. Para un adecuado manejo de la madre y del feto o del recién nacido es primordial que el seguimiento y el tratamiento se realicen en una unidad de tratamiento integral de coagulopatías congénitas con un abordaje multidisciplinar y un tratamiento consensuado entre los diferentes especialistas. La mujer debe comenzar con el asesoramiento reproductivo antes del embarazo.

Dentro de las coagulopatías congénitas, en la hemofilia, los grandes avances en el tratamiento en las últimas dos décadas han generado que los especialistas que tratan esta patología se replanteen cuál es el tratamiento ideal a corto y a largo plazo para las personas con hemofilia, los beneficios y las limitaciones de los nuevos tratamientos y cómo van a influir estas nuevas terapias en la aparición de complicaciones, como el desarrollo de inhibidores, y en su erradicación.

## Enfermedad de von Willebrand en España: conclusiones del proyecto PCM-EvW-ES-PT

María del Carmen Gómez del Castillo Solano  
 Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

### Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la coagulopatía hereditaria más frecuente. El factor von Willebrand (FvW) es una proteína especialmente compleja por su gran tamaño y las funciones que desempeña. Tiene un papel primordial en la hemostasia primaria en la adhesión de las glicoproteínas de membrana plaquetaria al colágeno y en la hemostasia secundaria al unirse, transportar y estabilizar la molécula de factor VIII (FVIII) (1). Es una enfermedad enormemente heterogénea en cuanto a la sintomatología y a la gravedad (Fig. 1).

La actual clasificación de la International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) para la EvW comprende tres tipos: el tipo 1, con un defecto leve cuantitativo de FvW; el tipo 2, con un defecto cualitativo que afecta a la adhesión plaquetaria o a la unión a colágeno y sus 4 subtipos (2A, 2B, 2M y 2N), y el tipo 3, con un defecto grave de FvW en el que el FvW está prácticamente ausente (1).

Se han descrito algunas categorías adicionales, pero no han sido reconocidas por la ISTH, por ejemplo: el tipo 1H (1 *historical*) (2), el tipo 1sm (*smearly*) (3), enfermedad de von Willebrand *variant/mutation negative* (4), enfermedad de von Willebrand *impaired synthesis or secretion* (5), enfermedad de von Willebrand 2M (2CB) (6) y enfermedad de von Willebrand 2A/2M (7).

El diagnóstico de la EvW es complicado debido a la heterogeneidad de la enfermedad y de las limitaciones de las técnicas diagnósticas. Se basa en la presencia de diátesis hemorrágica, en la historia familiar y en la interpretación de los diferentes test utilizados para su diagnóstico. No todas las pruebas diagnósticas pueden llevarse a cabo en todos los laboratorios y muchas veces el resultado se ve influenciado por procesos en fase aguda, de estrés, de embarazo, etc.

Las pruebas diagnósticas que podemos utilizar son la determinación de antígeno de FvW (FvW:Ag), la actividad cofactor de ristocetina FvW (FvW:RCo), FvW unión a colágeno, unión del FVIII a FvW (FvW:FVIIIb), agregación inducida por ristocetina (RIPA),

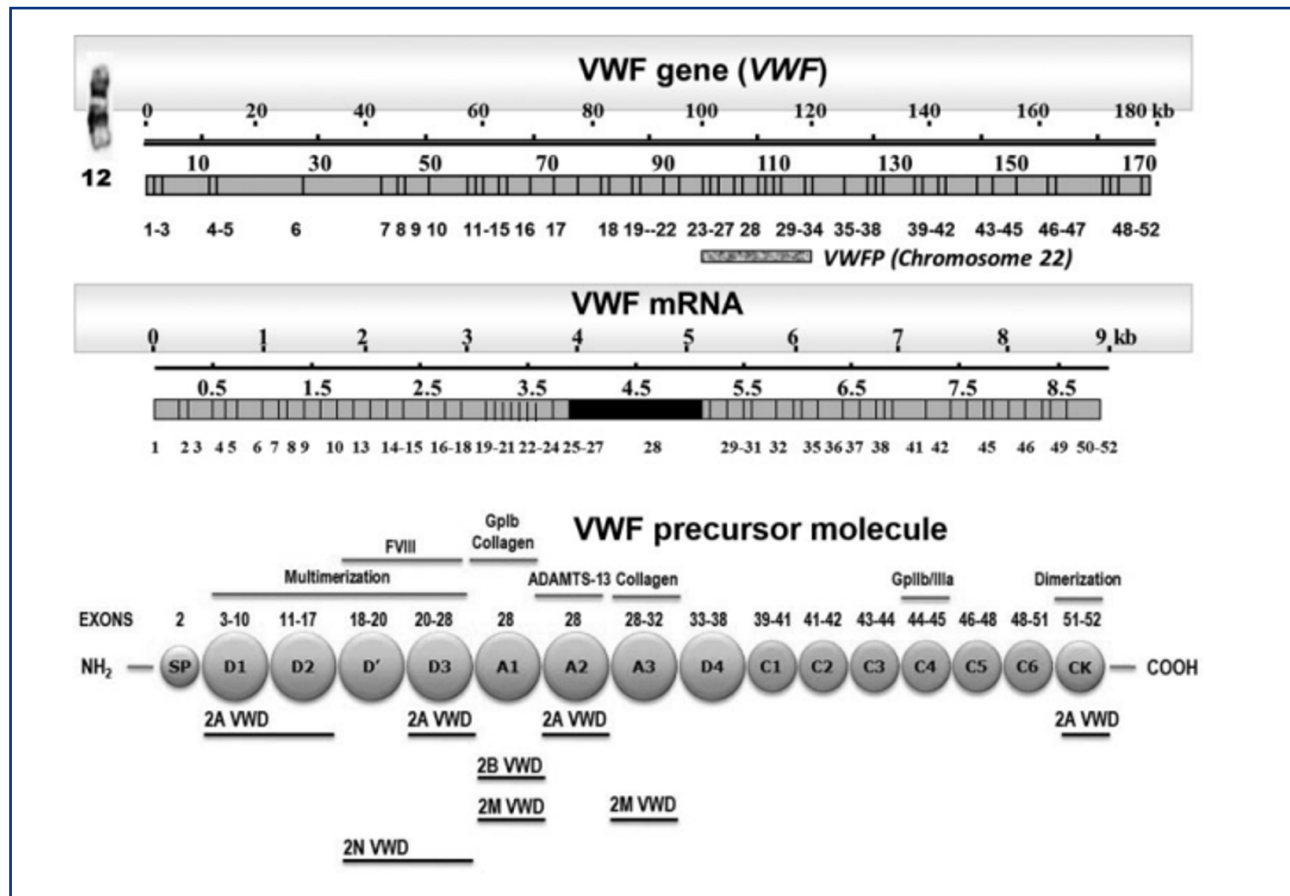


Figura 1. Estructura del gen del factor von Willebrand, del RNAm y de la molécula precursora de FvW (1).

propéptido del FvW y análisis multimérico del FvW. Y a estas es necesario añadir el análisis genético y molecular para la confirmación de la enfermedad o su mejor caracterización. De acuerdo con la bibliografía publicada, hasta un tercio de los pacientes con EvW confirmada, posible o probable, presentan problemas diagnósticos de clasificación en un subtipo concreto, confirmación de la enfermedad, etc. (8).

## Objetivos

Desde esta complejidad y esta dificultad en el diagnóstico surge el proyecto PCM-EVW-ES-PT con los objetivos de conocer la realidad diagnóstica de la enfermedad de von Willebrand (EvW) en España en la práctica clínica habitual, elaborar una plataforma de pacientes con EvW estudiados de la forma más homogénea posible, evaluar y definir las pruebas más adecuadas para el diagnóstico y la secuenciación del gen del FvW mediante *next generation sequencing* (NGS), confirmar el diagnóstico del tipo y del subtipo de la manera más completa posible utilizando la clasificación actualizada de la ISTH e investigar el impacto funcional y el mecanismo molecular de nuevas mutaciones en el FvW, así como el potencial efecto de los polimorfismos.

## Material y métodos

El proyecto se inició en noviembre de 2010 y hasta enero de 2015 se habían incluido 556 pacientes pertenecientes a 330 familias en 38 hospitales españoles. En 2016 continuó el proyecto en su fase de extensión hasta la actualidad. Se han reclutado 883 pacientes en 47 hospitales de toda España.

Es un estudio con diagnóstico centralizado (las determinaciones fenotípicas se han realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y las determinaciones de diagnóstico molecular, en el Banc de Sang y Teixits de Barcelona) con el fin de homogeneizar el diagnóstico. Se ha realizado secuenciación NGS en todos los pa-

cientes y comparación fenotipo-genotipo con un diagnóstico final y una evaluación de la congruencia entre fenotipo y genotipo.

Los criterios de inclusión fueron FVW:Ag, FVW:RCo o FVW:CB  $\leq 30$  IU/dL en dos o más ocasiones, presencia de anomalías multiméricas, disminución de VWF:FVIII:B cuando había defecto de factor VIII (FVIII) aislado, presencia de mutaciones en el gen del FvW o aumento de la agregación por ristocetina a baja concentración.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de síndrome de von Willebrand adquirido y la ausencia de consentimiento informado.

El estudio fenotípico se realizó mediante determinaciones locales y centrales. Las determinaciones locales incluyeron el recuento plaquetario, frotis de sangre periférica y grupo sanguíneo. TTPA, FVIII:C, FVW:Ag, FVW:RCo. Como determinaciones opcionales, RIPA 0,4 mg/ml y PFA. Las determinaciones centrales incluyeron FVIII:C, FVW:Ag, FVW:RCo, FVW:CB, FVW:-FVIII:B y FVW multimérico.

La determinación genética centralizada se realizó en el Banc de Sang y Teixits de Barcelona realizando análisis de FvW mediante NGS y *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification* (MLPA).

En la segunda fase del proyecto, desarrollada entre 2016 y la actualidad, se incluyeron 327 pacientes más. En 304 se realizó el estudio fenotípico y en todos ellos el estudio de genotipo. Queda pendiente de establecer la correlación entre ambos. Se han encontrado 84 pacientes sin mutación (resultados aún no publicados).

## Resultados

En la primera parte del proyecto se confirmó el diagnóstico de EvW en 480 pacientes de los 556 reclutados. Se excluyeron 76 pacientes debido a: hemofilia, portadoras de hemofilia, síndrome de von Willebrand adquirido y no cumplir criterios de inclusión (9) (Fig. 2).

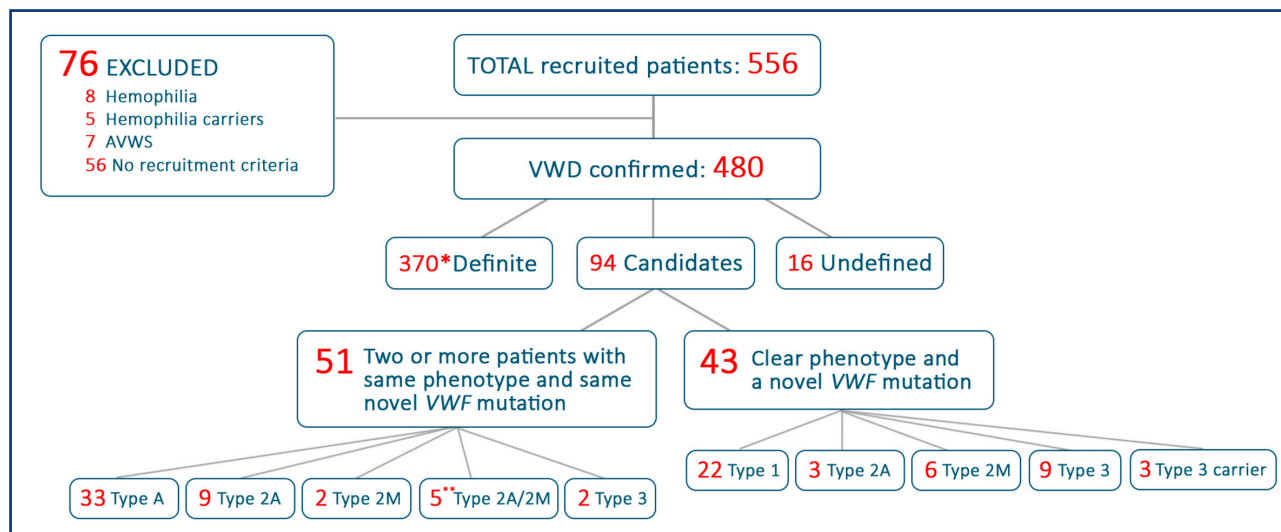


Figura 2. Resultados del proyecto PCM-EVW-ES-PT por diferentes motivos. Por cortesía de Batlle J.

De los 480 pacientes con EvW, 464 obtuvieron un diagnóstico definitivo (94 pacientes presentaron nuevas mutaciones en el gen del FvW) y presentaban correlación entre el fenotipo y el genotipo y 16 pacientes no pudieron clasificarse definitivamente debido a discrepancias entre el fenotipo y el genotipo (9).

Desde el punto de vista genético, han podido identificarse las mutaciones más frecuentes por tipo y subtipo de enfermedad (con una sensibilidad y una especificidad del 99 y del 98 %, respectivamente, comparadas con el método tradicional y diez veces más barato y rápido). Además de los datos epidemiológicos, resulta de gran importancia la reclasificación genotípica, no ya solo por la relevancia clínica, sino por el tipo de herencia que asocia. Se identificaron 11 portadoras asintomáticas de EvW 2N y 26 portadoras de EvW de tipo 3 que posiblemente habrían sido excluidas si se hubiera basado el diagnóstico solo en el análisis fenotípico (9) (Fig. 3).

Es de esperar que la NGS se incorpore como técnica de rutina en el diagnóstico molecular de la EvW.

### Perspectivas de futuro

El proyecto PCM-EVW-ES-PT contiene una parte clínica que está por desarrollar y que se refiere al tratamiento de la enfermedad, a su respuesta y a su variación en función del perfil genotípico, las complicaciones, las modalidades de uso en función del tipo de sangrado o de los procedimientos quirúrgicos... Con todos estos datos, incluso puede plantearse la elaboración de las guías de tratamiento para la EvW en España.

La utilización de nuevas técnicas de diagnóstico molecular, como la secuenciación de tercera generación (TGS), la secuenciación de todo el genoma o de todo el exoma (WGS o WES) y el estudio del transcriptoma (RNASeq), podrán incorporarse al proyecto como armas diagnósticas.

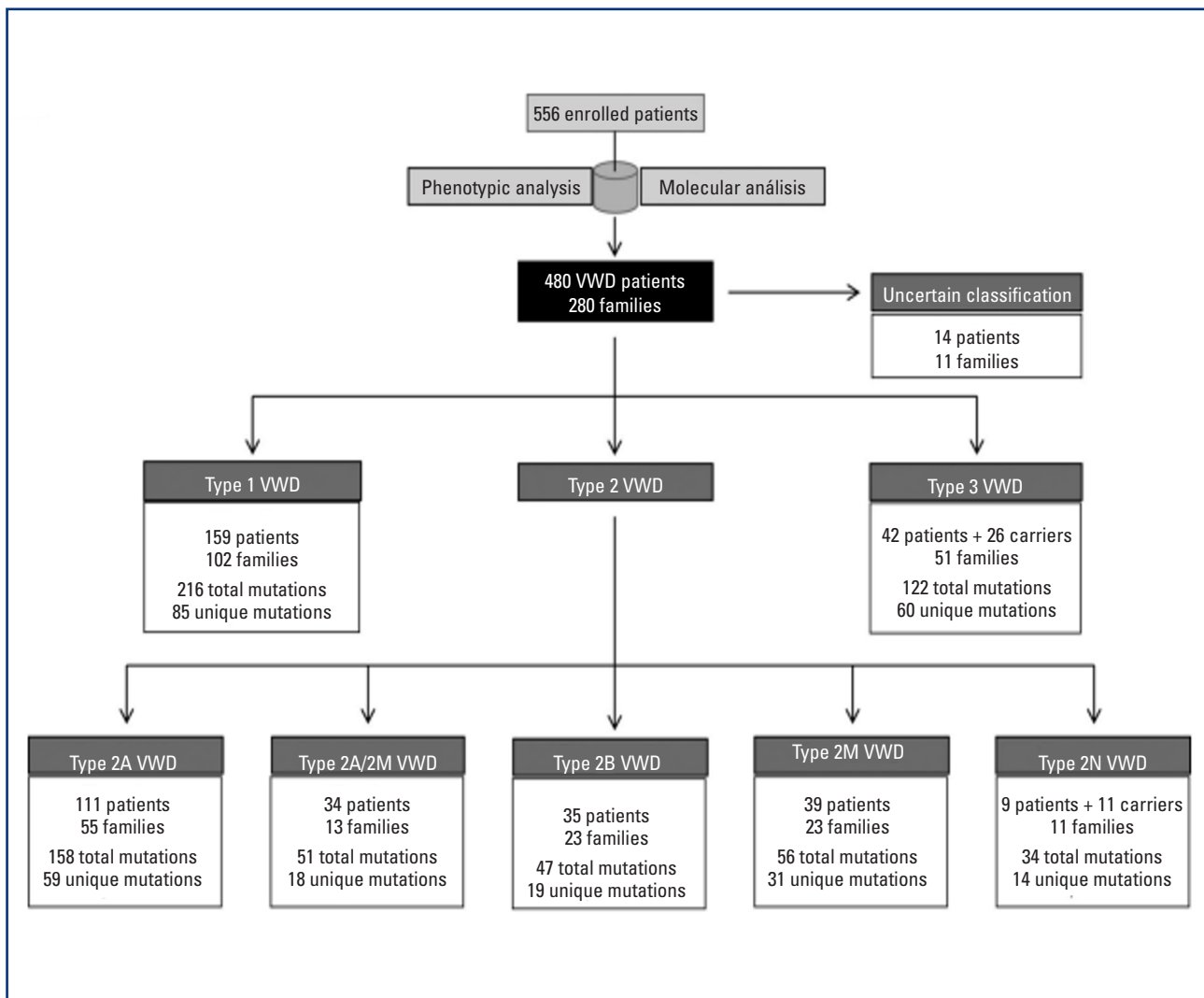


Figura 3. Resumen diagnóstico de los pacientes con enfermedad de von Willebrand del proyecto PCM-EvW-ES-PT (9).

## Bibliografía

1. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, Borràs N, Costa Pinto J, López-Fernández MF, Vidal F; PCM-EVW-ES Investigators Team. Update on Molecular Testing in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(7):708-19. DOI: 10.1055/s-0039-1679922
2. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood* 2016;127(20):2481-8.
3. Montgomery RR, Christopherson PA, Bellissimo D, et al. The complete type I VWD cohort of the Zimmerman program for the molecular and clinical biology of VWD – phenotypic assignment, mutation frequency, and bleeding assessment. *Blood* 2013;122:332.
4. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight-multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(03):206-16.
5. Swystun LL, Lillicrap D. How much do we really know about von Willebrand disease? *Curr Opin Hematol* 2016;23(05):471-8.
6. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Franqueira MD, López-Fernández MF. Type 2M von Willebrand disease: a variant of type 2A? *J Thromb Haemost* 2008;6(02):388-90.
7. Penas N, Pérez-Rodríguez A, Torea JH, et al. von Willebrand disease R1374C: type 2A or 2M? A challenge to the revised classification. High frequency in the northwest of Spain (Galicia). *Am J Hematol* 2005;80(03):188-96.
8. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Pinto JC, Fraga EL, Rodríguez-Trillo Tch A, Fernanda López-Fernández M. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(5):503-10. DOI: 10.1055/s-0031-1281036
9. Borràs N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, 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. DOI: 10.3324/haematol.2017.168765



## Gestación y coagulopatías congénitas poco frecuentes

Cristina Sierra Aisa, Ana Moretó Quintana, Juan Carlos García-Ruiz  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

### Introducción

La hemofilia, junto con la enfermedad de von Willebrand (EvW), constituye el grupo más importante de las coagulopatías congénitas. Existen, sin embargo, otras coagulopatías menos frecuentes conocidas como trastornos raros de la coagulación, o *Rare Bleeding Disorders* (RBD), que hasta hace pocos años representaban entre el 3 y el 5 % de todas las deficiencias hereditarias de la coagulación. Según la Federación Mundial de Hemofilia (2018), se detectó que hasta el 14 % de los pacientes padecen trastornos hemorrágicos distintos de la hemofilia o de la EvW ([www.wfh.org](http://www.wfh.org)). En el informe del registro de trastornos hemorrágicos del Reino Unido (2019), el porcentaje aumenta hasta un 44 % ([www.ukhcd.org](http://www.ukhcd.org)) (1).

Incluyen las deficiencias congénitas del fibrinógeno, factor (F) II, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y las deficiencias combinadas (FV + FVIII) y deficiencias de factores dependientes de la vitamina K). Habitualmente se transmiten como rasgo autosómico recesivo, aunque algunos casos de déficit del FXI y disfibrinogenemias pueden ser autosómico dominantes. Las manifestaciones hemorrágicas son muy variables, incluso entre pacientes con el mismo tipo de déficit. Pacientes homocigotos o dobles heterocigotos suelen presentar sintomatología a nivel mucocutáneo y ante intervenciones quirúrgicas, aunque individuos heterocigotos, generalmente asintomáticos, pueden tener un alto riesgo de sangrado ante procedimientos invasivos o mínimos traumatismos. La actividad del factor generalmente ayuda a predecir la gravedad de la hemorragia, sobre todo en las deficiencias de fibrinógeno y FXIII. Ante déficits de FV y FVII, la asociación es débil, mientras que no existe correlación para el FXI (2). Durante el embarazo y el parto, las mujeres presentan complicaciones con mayor frecuencia, como sangrado anteparto, hemorragia posparto (HPP), hematomas perineales y complicaciones durante la gestación. Presentan mayor riesgo de sangrado ante procedimientos como biopsias de la vellosidad corial, amniocentesis, anestesia regional y cesárea (3).

### Deficiencia de fibrinógeno

Existen deficiencias cuantitativas que afectan a la cantidad de fibrinógeno circulante, definida por una ausencia total (afibrinogenemia) o un nivel < 1,5 g/L (hipofibrinogenemia). La deficiencia cualitativa (disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia) se caracteriza por un fibrinógeno disfuncional con una discrepancia entre el fibrinógeno antigénico y la actividad funcional (4). La prevalencia de la afibrinogenemia se encuentra en torno a 1:1 000 000 habitantes, con una herencia autosómica recesiva y de carácter homocigoto o doble heterocigoto, mientras que en las disfibrinogenemias es casi siempre autosómico dominante. Clínicamente existe una fuerte correlación entre los niveles de fibrinógeno y la gravedad hemorrágica. Los pacientes con ausencia de fibrinógeno presentan episodios hemorrágicos graves espon-

táneos, mientras que aquellos con valores > 0,1 g/L suelen ser asintomáticos (5). La hemorragia del cordón umbilical aparece hasta en el 85 % de los casos y suele ser la primera manifestación clínica. Los sangrados pueden localizarse en la piel, en la cavidad oral, en el tubo digestivo, en el aparato urinario o en el sistema nervioso central (SNC). La hemorragia intracraneal es la principal causa de muerte. Las mujeres con afibrinogenemia presentan un aumento de las complicaciones ginecológicas, como menometrorragias, abortos de repetición y hemorragia periparto (6). De forma paradójica, se han publicado casos de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas tanto en deficiencias cuantitativas como en determinadas mutaciones en casos de disfibrinogenemia (en algunas afibrinogenemias se ha comprobado una generación de trombina aumentada). Las mujeres con menorragias importantes pueden beneficiarse de un tratamiento hormonal combinado con ácido tranexámico. En casos graves, es necesario administrar un tratamiento sustitutivo para mantener el embarazo. Se recomiendan niveles > 0,5 g/L en los dos primeros trimestres, > 1 g/L en el tercero y de 1,5-2 g/l en el periparto (7). En disfibrinogenemias con abortos de repetición se sugiere tratamiento sustitutivo durante la gestación. En esos casos, habría que considerar la administración de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (8).

### Deficiencia de protrombina o de factor II

Es la coagulopatía menos frecuente, con una prevalencia de 1:2 000 000 habitantes. Se transmite de forma autosómica recesiva y no se han descrito casos de aptotrombinemia, lo que hace suponer que sería incompatible con la vida. La deficiencia cuantitativa se denomina *hipoprotrombinemia* y la cualitativa, *disprotrombinemia*. Los pacientes graves con niveles de FII < 1 % presentan clínica hemorrágica importante con una elevada morbimortalidad. Hasta en el 7 % de los casos presentan hemorragia intracraneal. Niveles > 1 % presentan sintomatología muy variable en forma de epistaxis, gingivorragia y menorragia. También pueden presentar hematomas e incluso hemartros (9). El TP y el TTPa están alargados de forma variable y en casos leves ambos test pueden estar normales, por lo que se trata de una patología infradiagnosticada. El nivel mínimo de FII para mantener una correcta hemostasia es de 20-30 U/dL y hay que tener en cuenta que no existen concentrados específicos, por lo que el tratamiento se basa en la administración de concentrados de complejo protrombínico (CCP) o la administración de plasma fresco congelado (PFC) a 15-25 mL/kg, que aumentará la actividad plasmática a 0,3-0,4 U/mL.

Existe escasa bibliografía acerca de la deficiencia de protrombina y gestación. Se recomienda monitorizar de forma estricta los niveles de FII y del resto de factores en el caso de administrar CCP o PFC para evitar niveles elevados. Es recomendable conseguir unos niveles de seguridad de cara al parto (> 20-30 %). No parece existir una alta incidencia de sangrados en el perio-



do neonatal, y aunque se han comunicado casos de hemorragia del cordón umbilical, el tratamiento profiláctico en este grupo de edad no se recomienda de rutina (10).

### Deficiencia de factor V

Se transmite de forma autosómica recesiva, con una prevalencia de 1:1 000 000 habitantes. Existen deficiencias cuantitativas (75 %) o cualitativas (25 %) en las que el nivel antigénico se encuentra reducido o incluso es normal, pero asocia una actividad coagulante disminuida. El trastorno plaquetario de Québec (FV Québec), autosómica dominante, cursa con trombocitopenia leve e importante disminución de los niveles de FV plaquetario con niveles normales en plasma. La sintomatología es variable: desde hematomas a sangrados articulares y sangrados posquirúrgicos diferidos (11). La correlación entre el nivel de FV y el fenotipo hemorrágico es pobre, especialmente con niveles de FV < 5 %, en los que la expresividad clínica es muy variable. Los sangrados son fundamentalmente mucocutáneos, epistaxis y menorragia y sangrados tras el parto o cirugía. No existen concentrados específicos de FV, por lo que el PFC es la opción terapéutica principal. El nivel mínimo hemostático es de 15-25 U/dL, por lo que, dado que la vida media del FV es de 12-36 horas, las infusiones de PFC a 15-20 mL/kg de peso cada 12-24 horas suelen ser suficientes. Pacientes con episodios graves y repetidos en edades tempranas requieren periodos de profilaxis con PFC a 20 mL/kg al menos 2 veces por semana (7).

### Deficiencia del FVII

Es la deficiencia más frecuente entre los trastornos raros de la coagulación, con una prevalencia de 1:500 000 habitantes. Algunos pacientes no sangran a pesar de presentar una actividad muy baja, mientras que otros con niveles similares presentan episodios hemorrágicos frecuentes. Generalmente niveles < 2 %, confieren una clínica hemorrágica grave, mientras que niveles > 20 % son frecuentemente asintomáticos (12). La sintomatología más frecuente es la epistaxis y la menorragia, aunque en pacientes graves los hematomas y hematomas de repetición pueden causar importantes secuelas articulares e incapacidad. Las hemorragias del SNC y gastrointestinales graves suelen producirse en el primer año de vida.

La deficiencia de FVII es la única que produce un alargamiento del TP de forma aislada. No obstante, hay que excluir causas adquiridas o un déficit de vitamina K antes de realizar un diagnóstico dosificando específicamente el FVII. El diagnóstico en recién nacidos presenta dificultades debido a los bajos niveles fisiológicos que presentan. El FVIIar se considera el producto de elección. La dosis recomendada en pacientes graves es de 15-30 µg/kg de peso y ante sangrados importantes deberá repetirse la dosis cada 4-6 horas. En pacientes con fenotipo hemorrágico grave, se recomienda profilaxis a largo plazo, sobre todo ante deficiencias con niveles < 1 % o durante el periodo neonatal. La profilaxis con FVIIar a 30 µg/kg tres veces por semana parece la más efectiva (13).

### Deficiencia de FX

Su prevalencia es de 1:1 000 000 habitantes en formas homocigotas y 1:500 en heterocigotas. Existe una pobre correlación

entre el nivel de factor y el fenotipo hemorrágico de los pacientes; no obstante, se consideran graves aquellos con niveles < 1 %. De hecho, la tendencia hemorrágica en pacientes con niveles < 1 % de FX se considera la más grave de todas las coagulopatías hemorrágicas infrecuentes. Estos pueden presentar sangrado de cordón umbilical, HIC y hemorragia gastrointestinal. Niveles de 1-5 % se consideran moderados y únicamente presentan sangrados ante cirugías o traumatismos. Los pacientes con niveles superiores suelen ser asintomáticos o presentan sangrado mucocutáneo leve. Se produce un alargamiento del TP y del TTPa con un tiempo de trombina normal. El diagnóstico definitivo se realiza dosificando específicamente del FX funcional. El diagnóstico en prematuros y neonatos de formas leves se ve obstaculizado si existe un déficit de vitamina K. El tratamiento de elección es el concentrado de FX de pureza intermedia, en la que 1U de FX eleva el nivel de FX en plasma en un 1,5 %. La profilaxis se requiere en pacientes con FX < 1 % y la dosis recomendada sería de unas 20 U/kg una vez por semana (14). La experiencia es limitada y normalmente se trata de profilaxis intermitentes. Otras opciones serían el PFC (15-20 mL/kg) y el CCP (30 U/kg), aunque en casos leves el empleo únicamente de antifibrinolíticos es suficiente, ya que parece que niveles de FX de 20 U/dL son suficientes para una correcta hemostasia.

### Deficiencia de factor XI

Se transmite de forma autosómica recesiva y su prevalencia es de 1:1 000 000 habitantes, con un aumento muy significativo en la población judía askenazí (8 %). No existe una clara correlación entre los niveles de factor XI y la clínica hemorrágica. Niveles < 15-20 UI/dL confieren un riesgo hemorrágico elevado, aunque también se han descrito casos en pacientes con niveles > 50 UI/dL. La tendencia hemorrágica varía entre individuos de la misma familia e incluso en el mismo paciente en diferentes momentos. Generalmente el incremento del riesgo hemorrágico aparece ante procedimientos invasivos y son más frecuentes en la cavidad oral, las fosas nasales y el tracto urinario. Las mujeres presentan menorragias e importantes hemorragias relacionadas con el parto. La sospecha vendrá enmarcada por un alargamiento del TTPa con un TP normal y será confirmada con la dosificación del FXI. Ante procedimientos menores y escaso riesgo de sangrado, puede ser suficiente la administración de antifibrinolíticos. Los pacientes con déficits graves, con niveles < 15-20 UI/dL, deberían recibir tratamiento para aumentar sus niveles ante procedimientos invasivos con alto riesgo. En estos casos, se recomienda la administración de PFC o de concentrados de FXI. Una dosis de FXI de 10-20 UI/kg incrementa la actividad de FXI en 20-40 UI/mL, suficiente para una hemostasia adecuada en la mayoría de procedimientos. Se han descrito episodios trombóticos en relación con estos concentrados asociados a factores de riesgo cardiovascular.

En el caso de mujeres embarazadas y en el parto, las guías recomiendan que pacientes con niveles < 15 U/dL deben recibir tratamiento con concentrados de FXI (o de PFC si no está disponible) antes del parto y continuar con dosis de 15 U/kg cada 48 horas durante 3-4 días en caso de parto vaginal y 6-7 días en caso de cesárea. En mujeres con niveles de 15-70 U/dL sin historia de hemorragia, puede mantenerse una actitud expectante, mientras que si existen antecedentes de sangrado o ausencia de intervenciones el ácido tranexámico puede ser una opción (7).

## Deficiencia de factor XIII

La activación del FXIII se inicia por la trombina y va a desempeñar una acción estabilizante sobre la fibrina. Además, favorece la invasión y el anclaje del citotrofoblasto en el endometrio entre las semanas 5 y 8 de gestación (15). Se transmite de forma autosómica recesiva y su prevalencia es de 1:2 000 000 habitantes. Niveles < 1U/dL tienen alto riesgo de sangrado espontáneo, de forma que la hemorragia de cordón umbilical se produce hasta en el 80 % de los casos. Las equimosis y los hematomas de partes blandas y musculares son frecuentes (32 %), también los hemartros, los abortos de repetición, las menorragias, los sangrados posparto y las hemorragias tras cirugías o traumatismos. La HIC se produce hasta en el 30 % de los casos, lo que justifica la profilaxis. Pacientes con niveles de 1-4 U/dL suelen tener un fenotipo hemorrágico moderado o incluso grave, mientras que con niveles > 5 U/dL suelen presentar sangrados muy ocasionales. El TTPa, el TP, el TT y los niveles de fibrinógeno son estrictamente normales, por lo que la clínica sugestiva es la que va a dirigir la sospecha diagnóstica.

El tratamiento de elección es el concentrado de FXIII, sobre todo en pacientes con niveles < 1 UI/dL, aunque también podría considerarse con niveles < 4 UI/dL (10-20 U/kg 4-6 semanas en función de los niveles). En el embarazo, la profilaxis debe mantenerse, ya que hasta el 50 % de las mujeres graves afectadas pueden presentar abortos. Deberán mantenerse niveles de FXIII de al menos 2-3 UI/dL y, si es posible, superiores a 10. Durante el parto, se recomienda alcanzar niveles > 30 UI/dL. En niños, los datos farmacocinéticos son diferentes, por lo que se recomienda administrar 30-50 UI/kg cada 3-4 semanas (12).

## Deficiencias combinadas

### Déficit combinado de FV y FVIII

Autosómico recesivo cuya expresividad clínica es similar a la de pacientes con deficiencias aisladas de dichos factores. Los niveles de FV y FVIII suelen ser suficientes para evitar el

sangrado. Aumenta la tendencia hemorrágica tras cirugías o traumatismos, así como hematomas y menorragia. Se produce un alargamiento del TP y en mayor medida del TTPa. Ante hemorragias significativas, hay que administrar FVIII para alcanzar niveles > 50 UI/dL de este factor y PFC para conseguir niveles de FV de 25 UI/dL. La desmopresina puede ser de interés ante hemorragia leves.

## Deficiencia de factores dependientes de la vitamina K (FII, VII, IX y X)

Autosómica recesiva. Únicamente se han descrito unas 30 familias afectadas. La consanguinidad es frecuente y las manifestaciones hemorrágicas pueden ser graves, como hematomas, sangrado del cordón umbilical, hematuria, hemorragia gastrointestinal y menorragia. Niños graves afectados pueden tener alteraciones esqueléticas similares a las descritas en la embriopatía por dicumarínicos. El diagnóstico es difícil, ya que se presenta un alargamiento del TP y del TTPa asociado con una variable reducción en las actividades del FII, FVII, FIX y FX.

El tratamiento con vitamina K está indicado en todos los pacientes al diagnóstico, ya que la mayoría presenta respuesta parcial o completa a la administración de vitamina K con normalización de la coagulación y resolución de la clínica hemorrágica. Si no existe respuesta, hay que valorar la administración de PFC.

## Conclusiones

El seguimiento y el manejo de la gestación de mujeres con trastornos raros de la coagulación suponen un reto e imponen riesgos tanto para la mujer embarazada como para su feto o recién nacido afectado. Durante el embarazo y el parto las mujeres presentan complicaciones con mayor frecuencia, por lo que se requiere un manejo multidisciplinar. Disponemos de varias recomendaciones a seguir para su manejo, que se recogen en la [tabla I](#).

Tabla I. Recomendaciones en gestantes con deficiencias raras de la coagulación (16)			
Déficit de factor	Nivel de la paciente (niveles normales)	Niveles deseados	Recomendaciones
Fibrinógeno	< 0,5 g/L (2-4 g/L)	1-1,5 g/L × 3 d	Profilaxis en gestantes: concentrado de fibrinógeno 50-100 mg/kg dos veces a la semana para mantener niveles > 1 g/L (mayor durante el parto) durante 3 días. PFC 15-30 mL/kg. Tranexámico. Hay que considerar tromboprofilaxis si existen antecedentes personales o familiares de trombosis
FII	< 20 % (50-150 %)	0,2-0,4 UI/mL	CCP 20-40 U/kg y continuar con 10-20 U/kg cada 48 h para mantener niveles tres días. PFC. Tranexámico para sangrados menores
FV	< 20 % (50-150 %)	0,2-0,4 UI/mL	PFC 15-20 mL/kg y continuar con 10 mL/kg cada 12 horas durante tres días. En el trastorno de Québec, transfusión de plaquetas y DDAVP + PFC
FVII	< 20 % (50-150 %)	Reemplazo si factor < 10 % y antecedente de sangrado	rFVIIa 15-30 µg/kg cada 4-6 h (3-5 días si hay necesidad de cesárea y 3 dosis si sangrado). Tranexámico 15-20 mg/kg

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Recomendaciones en gestantes con deficiencias raras de la coagulación (16)			
Déficit de factor	Nivel de la paciente (niveles normales)	Niveles deseados	Recomendaciones
FX	< 30 % (50-150 %)	> 0,4 UI/mL	Concentrado de FX plasmático 1500 U en dos casos (18,8-25 U/kg), CCP 10-20 U/kg cada 24 h durante 3 días. PFC
FXI	< 15 %-20 % (70-150 %)	Escasa correlación entre el nivel de factor y el sangrado	Concentrado de FXI plasmático de 15-20U/kg. PFC 15-30 mL/kg. Tranexámico. rFVIIa para inhibidores
FXIII	< 30 % (70-150 %)		Concentrado de FXIII plasmático de 20-40U/kg. rFXIII-A 35 U/kg. PFC
FV + FVIII	FV < 20 % El FVIII aumenta durante la gestación	FV > 0,2-0,4 IU/mL FVIII > 50 %	PFC 15-25 mL/kg durante el parto o antes de la cesárea Administrar FVIII recombinante si niveles de FVIII < 50 % en el tercer trimestre

## Bibliografía

- Meijer K, van Heerde W, Gómez K. Diagnosis of rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2021;27(Suppl.3):60-5.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10:615-21.
- James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16(Suppl.5):160-7.
- De Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016;22(Suppl.5):61-5.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012;10(9):1938-43.
- Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1634-7.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, et al; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(3):304-26.
- Lebreton A, Casini A, Alhayek R, Kouteich KL, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Successful pregnancy under fibrinogen substitution in a woman with congenital afibrinogenemia complicated by a postpartum venous thrombosis. *Haemophilia* 2015;21(1):e108-10.
- Lancellotti S, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):367-81.
- Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia* 2010;16(4):569-83.
- Diamandis M, Veljkovic DK, Maurer-Spurej E, Rivard GE, Hayward CP. Quebec platelet disorder: features, pathogenesis and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(2):109-19.
- De Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016;22(Suppl.5):61-5.
- Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia* 2010;16(4):569-83.
- Karimi M, Vafafar A, Haghpanah S, Payandeh M, Eshghi P, Hoofar H, et al. Efficacy of prophylaxis and genotype-phenotype correlation in patients with severe Factor X deficiency in Iran. *Haemophilia* 2012;18(2):211-5.
- Rea CJ, Foley JH, Okaisabor O, Sørensen B. FXIII: mechanisms of action in the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12(2):159-68.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia* 2018;24(Suppl.6):29-36.

## CS-005. Aplicación de la técnica NGS al diagnóstico genético en la enfermedad de von Willebrand

Pedrote Amador, B<sup>1</sup>; Núñez Vázquez, R<sup>1</sup>; Rodríguez Martorell, FJ<sup>1</sup>; Calderón Cabrera, C<sup>1</sup>; García Lozano, R<sup>1</sup>; Vargas de los Monteros, MT<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC). Sevilla

### Introducción

La progresiva optimización de las técnicas de secuenciación masiva, NGS (*next generation sequencing*), proporciona una alternativa accesible y coste-efectiva para el diagnóstico de las enfermedades genéticas. El análisis de los genes causantes de la Enfermedad de von Willebrand (EvW), usando técnicas de NGS, constituye una nueva herramienta que permite el diagnóstico confirmatorio de esta patología y su puesta a punto supone un avance para el diagnóstico.

### Objetivo

Diseñar y validar un panel de genes para la implementación de una técnica diagnóstica genética basada en secuenciación masiva para la detección de mutaciones de genes involucrados en la etiopatogenia de la Enfermedad de von Willebrand, así como de patología plaquetaria con la que precise un diagnóstico diferencial (pseudovillebrand o síndrome de Bernard-Soulier variante).

### Pacientes y métodos

Se diseñó un panel que incluye 2 genes implicados en diagnóstico genético de la enfermedad de von Willebrand y su diagnóstico diferencial: el gen *VWF* (*von Willebrand factor*) y el gen *GP1BA* (*glycoprotein Ib platelet alpha subunit*). El panel utilizado para la preparación de la librería fue diseñado mediante la tecnología "Ion Ampliseq Designer" (ThermoFisher Scientific) para identificar variantes incluidas en regiones exónicas o regiones de splicing (al menos 10 pb). La secuenciación de la librería fue realizada en un secuenciador masivo de última generación "Ion GeneStudio S5 System" (ThermoFisher Scientific). Las secuencias obtenidas fueron alineadas frente al genoma de referencia (GRCh37/hg19) con el software "Ion Reporter" (versión 5.10.3.0). El análisis de las variantes encontradas se realizó mediante la utilización del software Ion Reporter – Life technologies. Las variantes identificadas fueron evaluadas con la información disponible en bases de datos específicas respecto a variantes ya descritas en asociación a

un fenotipo conocido (HGMD, ClinVar, Varsome y EAHAD Coagulation Factor Variant Database) y bases de datos de frecuencias poblacionales (dbSNP, gnomAD o Genome Aggregation Database, 1000 Genome Project, o NHLBI-ESP 6500 exomes) para anotar variantes que suelen existir en la población general (al menos en un 1 %). La patogenicidad de las variantes se determinó utilizando los sistemas de predicción de SIFT, PolyPhen2 y Mutation Taster. Se estudiaron 46 pacientes, 28 (60,8 %) debido a la presencia de clínica hemorrágica, 10 (21,7 %) por antecedentes familiares de enfermedad de von Willebrand y 10 (21,7 %) en los que ambos requisitos se encontraban presentes.

### Resultados

Se encontraron variantes definidas como patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto en 19 pacientes (41,30 %). Las mutaciones encontradas se asociaron en 3 casos a EvW tipo 3 (15,7 %), 5 casos a EvW tipo mixto 1/2 (26,3 %) en 8 casos a EvW tipo 2 (42,1 %), en 1 caso a EvW tipo 1 (5,2 %) y 2 casos a pseudovillebrand (10,5 %). La concordancia entre el diagnóstico clínico y genético fue del 100 %. Las mutaciones encontradas mostraron gran heterogeneidad, destacando la presencia de 5 casos con mutación similar (c.4751A > G p.Tyr1584Cys) descrita como probablemente patogénica para EvW tipo 1/2, sin que hubiera relación de consanguinidad ni geográfica, así como 3 mutaciones (c.4789C > T p.Arg1597Trp) descritas como patogénicas para Evw tipo 2A (Tabla I).

### Conclusiones

El empleo de la técnica de NGS supone una herramienta de gran interés en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y pseudovillebrand, ofreciendo una alta rentabilidad diagnóstica en aquellos pacientes que suman antecedentes familiares y clínica compatible. Se presenta además como una opción complementaria útil en casos en los que los métodos convencionales no son concluyentes.

Tabla I. Mutaciones, correlación fenotipo-genotipo, clínica hemorrágica y antecedentes familiares

Mutación	Significado	Fenotipo	Sangrado	AF
c.3797C>T p.Pro1266Leu	Probablemente patogénica: EvW tipo 1 (AD)	EvW tipo 1	Sí	Desconocido
c.4789C>T p.Arg1597Trp	Patogénica: EvW tipo2A (AD)	EvW tipo 2A	No	Sí
c.4789C>T p.Arg1597Trp	Patogénica: EvW tipo 2A (AD)	EvW tipo 2A	No	Sí

Continúa en la página siguiente

<b>Tabla I. Mutaciones, correlación fenotipo-genotipo, clínica hemorrágica y antecedentes familiares</b>				
<b>Mutación</b>	<b>Significado</b>	<b>Fenotipo</b>	<b>Sangrado</b>	<b>AF</b>
c.3931C>T p.Gln1311Ter	Patogénica: EvW tipo 3 (AR)	EvW tipo 3	Sí	No
c.3916C>T p.Arg1306Trp	Patogénica:EvWtipo2B (AD)	EvW tipo 2B	Sí	Sí
c.1117C>T p.Arg373Ter	Patogénica: EvW tipo 3 (AR)	EvW tipo 3	Sí	No
c.4751A>G p.Tyr1584Cys	Patogénica EAHAD coagulation factor database: EvW mixta tipo 1/2 (AD)	EvW tipo 1	Sí	No
c.4751A>G p.Tyr1584Cys		EvW tipo 1	Sí	Sí
c.4751A>G p.Tyr1584Cys		EvW tipo 2	Sí	No
c.4751A>G p.Tyr1584Cys		EvW tipo 1	Sí	No
c.4751A>G p.Tyr1584Cys		EvW tipo 2	No	Sí
c.2561G>A p.Arg854Gln	Patogénica: EvW Tipo2N (AD)	EvW tipo 2N	Sí	No
c.3917G>A p.Arg1306Gln	Probablemente patogénica: EvW tipo 2B (AR/AD)	EvW tipo 2B	Sí	Sí
c.3814T>Gp. Cys1272Gly	Probablemente patogénica: EvW tipo 2 <sup>a</sup> (AD/AR)	EvW tipo 2A	Sí	Sí
c.4789C>T p.Arg1597Trp	Patogénica: EvW tipo 2A (AD)	EvW tipo 2A	Sí	Sí
c.6466C>G p.Pro2156	Patogénica: EvW tipo 2	EvW tipo 2	Sí	No
c.100c>7p.Arg34 Ter	Patogénica: EvW tipo 3 (AR)	EvW tipo 3	No	Sí
<i>GP1BA</i> c.1311delins40 p.(Ser441_Thr453dup)	Probablemente patogénica: PseudoWillebrand (AD)	Pseudo- VonWillebrand	Sí	No
<i>GP1BA</i> c.1311- 312insC, p.(Glu438ArgFster60)	Probablemente patogénica: PseudoWillebrand (AD)	Pseudo- VonWillebrand	Sí	No





## Plaquetas: aprendiendo de la ciencia básica para mejorar la clínica

COORDINADORES: Dr. Antonio Moscardó Martínez. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia  
Dra. Nuria Revilla Calvo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### ¿Por qué es necesario saber cómo se producen las plaquetas?

Laura Gutiérrez Gutiérrez

Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Grupo de Investigación en Plaquetas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo

Las plaquetas, componentes sin núcleo de la sangre, mantienen la hemostasia del individuo, pero también participan en muchos otros procesos, en la salud y en la enfermedad. Esta definición actualmente aceptada se ha consolidado gracias a la persistencia y a los avances de la ciencia en el campo, avances que iban cuestionando paradigmas y preconcepciones acerca de las plaquetas.

No fue hasta 1882 cuando se asignó a las plaquetas entidad propia y función en la coagulación con base en las observaciones de Giulio Bizzozero (1). Pero esto ocurre nada más y nada menos que casi 100 años después de su descubrimiento, un advenimiento consecuente con los avances en microscopía (Anton van Leuwenhoek) y con las observaciones de muestras de sangre realizadas por William Hewson (1780), Alexandre Donné (1842), Lionel Beale (1864) o Zimmerman (2). Fue Max Schultze quien las describió morfológicamente en detalle en 1865, pero considerándolas como restos o desperdicios de plasma o de leucocitos, sin una función aparente (2). En esos 100 años de lapso se mantuvo una confrontación abierta en la que varios investigadores cuestionaban este concepto: las plaquetas son desperdicio de otras células de la sangre (teoría avalada por Leopold Riess) o son entidades aisladas (teoría defendida por Georges Hayem) (2). Aunque incluso tras las observaciones de Bizzozero todavía hubo controversias y debates, una resistencia innata a incorporar una nueva visión, en este caso de las plaquetas.

Un siglo... y 30 años más hasta que se determina que las plaquetas, con entidad propia, derivan a su vez de megacariocitos de la médula ósea (James H. Wright, 1906) (3) y conforman un linaje independiente y discreto dentro de la cohorte hematopoyética. Los megacariocitos ya se habían descrito como células “gigantes y raras” en la médula ósea desde que las observaciones al microscopio fueron posibles, pero no fue hasta 1860 que adquirieron reconocimiento y se les asignó el término en uso actualmente, acuñado por William Howell (4).

Acercándonos a 1960, medio siglo después del reconocimiento de los megacariocitos como las células productoras de plaquetas, empiezan a observarse y a encajarse las piezas de cómo ejercen su función, de qué estímulos las activan y de cómo estos estímulos son capaces de inducir cambios en su conformación y en la capacidad de adherirse a sustratos y de agregarse o aglutinarse, pasos fundamentales en la formación de un trombo (2,5,6). La segunda mitad del siglo pasado fue, como puede entenderse, determinante

en el desarrollo de compuestos antiplaquetarios para tratar patologías trombóticas. La aspirina fue uno de los primeros compuestos utilizados para tal fin (7). La profundización en el conocimiento de la activación plaquetaria a nivel molecular permitió el desarrollo de compuestos dirigidos a controlar la función plaquetaria, avances que han sido determinantes en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular (8). Sin embargo, en estos años todavía se pensaba que las plaquetas son elementos inamovibles en sus características, es decir, bloques producidos de la misma manera en todas las situaciones y que en situaciones patológicas (como sucede en presencia de aterosclerosis) participan, dada su función natural, en el proceso patológico de la trombosis, como ejemplo. Fue más adelante cuando empezó a definirse el estado *hiperactivado* de las plaquetas en diferentes situaciones patológicas gracias a los avances en el análisis de la función plaquetaria con técnicas clásicas de agregometría o para analizar la expresión de ciertos marcadores por citometría de flujo.

En paralelo, fue en la década de los años sesenta del siglo XX cuando surgió la hipótesis consensuada de que existe un factor de crecimiento que estimula la producción de plaquetas, que se denominó *trombopoyetina*, aunque no llegó a clonarse hasta 1994 (de nuevo casi medio siglo después) gracias a diferentes avances cruciales, entre ellos, al descubrimiento del receptor de la trombopoyetina (c-MPL) y a la investigación ya dirigida a encontrar su ligando utilizando herramientas metodológicas que permitieron su identificación y su clonación (como matrices de afinidad, librerías de expresión, etc.) por varios laboratorios independientes (4,9). El descubrimiento de la trombopoyetina fue determinante para poder estudiar el proceso de diferenciación megacariocítica con mayor detalle gracias a que permitía el cultivo de megacariocitos *in vitro*, recapitulando (o intentando recapitular de la manera más fiel) en el laboratorio este complejo proceso. La utilización de modelos animales preclínicos modificados genéticamente también permitió avanzar en la disección de los componentes que gobiernan esta diferenciación a nivel molecular, lo que también facilitó entender por qué se desencadenan patologías como la trombocitemia esencial u otros desórdenes de carácter genético que afectan a la producción plaquetaria e incluso proponer vías terapéuticas (10-12). Sin embargo, siguiendo la tónica de polémica y controversia que todo pequeño avance genera en este campo, sigue existiendo debate acerca de cómo realmente ocurre la megacariopoyesis, con varias teorías

que se consideran válidas actualmente, aunque se desconoce, o no se ha probado realmente, si los procesos propuestos concurren o concurren en diferente proporción según el estado de salud o enfermedad: formación de plaquetas por megacariocitos presentes en la médula ósea bien a través de formación de proplaquetas que protruyen al interior de vasos sanguíneos, por megacariocitos que han colonizado los pulmones o por fisión citoplasmática de los megacariocitos. Una de las aplicaciones directas de poder recapitular la producción plaquetaria *in vitro* es poder producir suficientes plaquetas competentes para su uso en medicina transfusional (13), aunque precisamente en este caso de demanda incrementada de transfusión de plaquetas en diferentes situaciones la aplicación de agonistas de la trombopoyetina, desarrollados (y en desarrollo) tras el descubrimiento de la hormona, está abriéndose camino como alternativa (13).

El nuevo siglo incorporó la secuenciación genética como aplicación de manera global a la investigación en biomedicina y al diagnóstico clínico, lo que generó un *boom* en el número de genes causativos de desórdenes de la producción o de la función plaquetaria. Estos avances han permitido el diseño de paneles genéticos definidos, lo que ha mejorado increíblemente el diagnóstico y el tratamiento requerido de pacientes con patologías plaquetarias (14). Es importante anotar que diagnosticar las patologías plaquetarias debidamente es crucial porque, aunque de por sí algunas no presenten una sintomatología que requiera tratamiento, en algunos casos pueden derivar a malignidad, por lo que un apropiado seguimiento para una detección temprana es vital (caso de trombocitopenia causada por mutaciones en *RUNX1*, *GATA1* o *GF11B*) (15). Las ómicas, tanto de genoma como de transcriptoma, continuaron aplicándose, con carácter descriptivo inicialmente, quizá, pero aportando información de nueva era en nuestro campo, como que las plaquetas pueden contener ARNm derivado de tumores (con lo que podrían utilizarse como biopsia líquida, tal y como propuso Würdinger) (16) o que contienen un transcriptoma alterado en sepsis (17), lo que apoya la noción de que las plaquetas puede que se produzcan de manera diferente o con características diferentes según el estado de salud. Más capas de ómica están incorporándose a la investigación en el campo con el fin de entender mejor diferentes patologías, como es el caso de la proteómica, y en particular, un trabajo nuestro de proteómica de plaquetas en modelos preclínicos (ratón) de trombocitopenia inmune que será discutido durante la ponencia (18).

Gracias a estos avances, en parte como consecuencia de las aplicaciones de nuevas herramientas de análisis (no sesgadas), se ha conseguido que la entrada en el nuevo siglo haya significado un mayor conocimiento de la función y de la producción plaquetaria y de cuántos procesos biológicos abarcan las plaquetas, incluyendo la inmunomodulación, la regulación de procesos de mantenimiento vascular y la separación de sistema linfático del sanguíneo durante el desarrollo o la metástasis, entre otros (19).

Como conclusión, diremos que a lo largo de los años se han cuestionado muchos aspectos de la función y de la producción de plaquetas y que algunos de ellos todavía están abiertos. Tal es el caso del mecanismo y del lugar donde ocurre la trombopoyesis, de la autorregulación de la producción de plaquetas y de la inducción de la producción de trombopoyetina (TPO) por el envejecimiento de las plaquetas desialiladas, pero de manera notoria, la noción de que las plaquetas no son componentes inertes

(“sienten” y pueden presentar características diferentes según el estado de salud del individuo) y una lista continua de aspectos cuestionados, activos hasta el día de hoy.

Estos avances y cambios de paradigma han sido posibles gracias a la aplicación de nuevas herramientas y perspectivas en el campo. Como ejemplo, históricamente la función plaquetaria se estudió principalmente en el contexto de la enfermedad cardiovascular, mientras que la megacariopoyesis (y la trombopoyesis) se estudiaron en el contexto de la malignidad. Actualmente, muchos grupos de investigación han incorporado estos dos extremos en sus investigaciones, lo que ha ayudado a comprender mejor ciertas patologías y condiciones. Un ejemplo es el caso de la trombocitopenia inmune (PTI): el manejo de los pacientes con PTI ha mejorado considerablemente una vez que se determinó que no solo la destrucción plaquetaria era la causa de la enfermedad, sino una producción alterada de plaquetas, y los agonistas de los receptores de TPO (TPO-RAs) se incorporaron como línea de tratamiento. Otro ejemplo es el concepto de *immunotrombosis* en la encrucijada de la inflamación y la coagulación, tan clínicamente relevante, como se evidencia en la actual pandemia de la COVID-19 y que aún exige opciones específicas de tratamiento para modular la trombosis sin comprometer la hemostasia. Además, la incorporación de la secuenciación (como parte de la tendencia OMICS) ha revelado una enorme cantidad de mutaciones causantes de trastornos plaquetarios en genes y familias de genes que no se anticiparon (como *NBEAL2*, etc.).

En la actualidad, afortunadamente, no solo ha ido avanzando la ciencia en cuanto a generación de conocimiento se refiere, sino que se han promovido las interacciones entre grupos de los dos “extremos” (megacariocitos y plaquetas), incluso permitiendo la aparición de grupos de investigación que estudian de manera comprensiva y completa el linaje megacariocítico-plaquetario, lo que facilita a su vez la investigación interdisciplinar y de carácter básico-clínico o básico-traslacional, lo que es necesario para continuar avanzando, entendiendo la normalidad y la patología, para proporcionar a los pacientes el mejor tratamiento.

## Bibliografía

1. Bizzozero J. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung. Arch Pathol Anat Phys Klin Med 1882;90:261-332.
2. Gazzaniga V, Ottini L. The discovery of platelets and their function. Vesalius 2001;VII:22-6.
3. Wright JH. The origin and nature of the blood plates. Boston Med Surg J 1906;23:643-5.
4. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood 2008;111:981-6. DOI: 10.1182/blood-2007-05-088500
5. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962;194:927-9. DOI: 10.1038/194927b0
6. Hellem AJ. The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand J Clin Lab Invest 1960;12(Suppl.):1-117.
7. Klimt CR, Doub PH, Doub NH. Clinical trials in thrombosis: secondary prevention of myocardial infarction. Thromb Haemost 1976;35:49-56.
8. Clutton P, Folts JD, Freedman JE. Pharmacological control of platelet function. Pharmacol Res 2001;44:255-64. DOI: 10.1006/phrs.2001.0861



9. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol* 2014;165:248-58. DOI: 10.1111/bjh.12781
10. Malara A, Abbonante V, Zingariello M, Migliaccio A, Balduini A. Megakaryocyte Contribution to Bone Marrow Fibrosis: many Arrows in the Quiver. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018068. DOI: 10.4084/MJHID.2018.068
11. Wen Q, Goldenson B, Crispino JD. Normal and malignant megakaryopoiesis. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e32. DOI: 10.1017/S1462399411002043
12. Lecine P, Villeval JL, Vyas P, Swencki B, Xu Y, Shivdasani RA. Mice lacking transcription factor NF-E2 provide in vivo validation of the proplatelet model of thrombocytopoiesis and show a platelet production defect that is intrinsic to megakaryocytes. *Blood* 1998;92:1608-16.
13. Martínez-Botia P, Acebes-Huerta A, Seghatchian J, Gutiérrez L. On the Quest for In Vitro Platelet Production by Re-Tailoring the Concepts of Megakaryocyte Differentiation. *Medicina (Kaunas)* 2020;56. DOI: 10.3390/medicina56120671
14. Gómez K. Advances in the diagnosis of heritable platelet disorders. *Blood Rev* 2022;100972. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100972
15. Songdej N, Rao AK. Inherited platelet dysfunction and hematopoietic transcription factor mutations. *Platelets* 2017;28:20-6. DOI: 10.1080/09537104.2016.1203400
16. D'Ambrosi S, Nilsson RJ, Wurdinger T. Platelets and tumor-associated RNA transfer. *Blood* 2021;137:3181-91. DOI: 10.1182/blood.2019003978
17. Middleton EA, Rowley JW, Campbell RA, Grissom CK, Brown SM, Beesley SJ, et al. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets. *Blood* 2019;134:911-23. DOI: 10.1182/blood.2019000067
18. Martínez-Botia P, Meinders M, De Cuyper IM, Eble JA, Semple JW, Gutiérrez L. Dissecting platelet proteomics to understand the pathophysiology of immune thrombocytopenia: studies in mouse models. *Blood Adv* 2022;6:3529-34. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006438
19. Tyagi T, Jain K, Gu SX, Qiu M, Gu VW, Melchinger H, et al. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nature Cardiovascular Research* 2022;1:223-37. DOI: 10.1038/s44161-022-00021-z

## CS-008. Identificación del mecanismo responsable de la trombocitopenia síndrónica causada por alteraciones en *GALE*

Marín Quílez, A<sup>1</sup>; Di Buduo, C<sup>2</sup>; Díaz-Ajenjo, L<sup>1</sup>; Abbonante, V<sup>2</sup>; Vuelta, E<sup>1</sup>; Soprano, P<sup>2</sup>; Miguel-García, C<sup>1</sup>; Santos-Mínguez, S<sup>1</sup>; Serramito-Gómez, I<sup>1</sup>; Ruiz-Sala, P<sup>3</sup>; Peñarrubia, MJ<sup>4</sup>; Pardal, E<sup>5</sup>; Hernández-Rivas, JM<sup>1</sup>; González-Porras, JR<sup>6</sup>; García-Tuñón, I<sup>6</sup>; Benito, R<sup>1</sup>; Rivera, J<sup>1</sup>; Balduini, A<sup>7</sup>; Bastida, JM<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer – CSIC. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Molecular. Universidad de Pavia. Pavia, Italia. <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERER, IdIPAZ. Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, España. <sup>5</sup>Departamento de Hematología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, España. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>7</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia, España; <sup>8</sup>en representación del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

### Introducción

La glicosilación es un proceso clave para la correcta megacariopoyesis y la formación de las plaquetas. La enzima UDP-galactosa-4-epimerasa, codificada por *GALE*, está implicada en el metabolismo de la galactosa y en la glicosilación de glucoproteínas (GP). Se desconocen los mecanismos biológicos implicados en la trombocitopenia de pacientes con alteraciones genéticas en *GALE*.

### Objetivo

Identificación de los mecanismos patogénicos funcionales y moleculares responsables de la trombocitopenia síndrónica causada por variantes genéticas en *GALE*.

### Metodología

Secuenciamos el exoma completo (WES) en 3 pacientes con trombocitopenia síndrónica grave (Tabla 1), reclutados en el proyecto multicéntrico del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC). La actividad enzimática de la UDP-galactosa-4-epimerasa se midió por HPLC/MS/MS. La megacariopoyesis se evaluó mediante el cultivo de megacariocitos (Mk) a partir de CD34<sup>+</sup> purificados de sangre del probando B.II.2 (Fig. 1), de un control sano, y de CD34<sup>+</sup> de sangre de cordón umbilical. Los niveles de *GALE*, N-acetil-lactosamina (LacNac), Caspasa 8, GPIIb, integrina  $\beta$ 1, integrina  $\beta$ 3 y factor von Willebrand (FvW) se evaluaron por Western-blotting (WB) en lisados de plaquetas y Mks, y/o por inmunofluorescencia (IF).

**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los 3 pacientes de estudio**

Paciente	Pedigree A. II.1	Pedigree A. II.4	Pedigree B. II.2
Edad (años)	45	37	38
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre
Sangrado, ISTH-BAT score	8	10	6
Síntomas hemorrágicos	Mucocutáneo (1), epistaxis (2), heridas menores (2) conjuntival y vitrectomía (3)	Mucocutáneo (1), epistaxis (2), extracción dental (2), menorragia (2), hemostasis quirúrgica tras ovario quístico (3)	Mucocutáneo (2) y gastrointestinal (4)
Hemoglobina, g/dL (N: 12-16 g/dL)	12,1	11,5	13
Leucocitos (N: 3,8-11 x 10 <sup>9</sup> /L)	9,9 x 10 <sup>9</sup> /L	3,5 x 10 <sup>9</sup> /L	8,8 x 10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos (N: 1,4-6,5 x 10 <sup>9</sup> /L);	5,1 x 10 <sup>9</sup> /L	1,6 x 10 <sup>9</sup> /L	5,6 x 10 <sup>9</sup> /L
Recuento plaquetario (N: 150 - 450 x 10 <sup>9</sup> /L)	12,7 x 10 <sup>9</sup> /L	5,3 x 10 <sup>9</sup> /L	17 x 10 <sup>9</sup> /L
MPV (fL) (N: 7,2-11,1 fL)	17,4	19,2	20
IPF, % (N: 1,1-6,1%)	76	NA	43

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características clínicas y de laboratorio de los 3 pacientes de estudio			
Paciente	Pedigree A. II.1	Pedigree A. II.4	Pedigree B. II.2
Plaquetas en frotis de sangre periférica	Grandes: 14 % Gigantes: 30 % Grisés: 54 %	Grandes: 24 % Gigantes: 48 % Grisés: 24 %	Grandes: 16 % Gigantes: 72 % Grisés: 8 %
Alteraciones clínicas			
Neurológicas	Retraso mental	Retraso mental	Retraso mental
Cardiovasculares	Prolapso de válvula e insuficiencia mitrales	Prolapso de válvula e insuficiencia mitrales	Prolapso de válvula e insuficiencia mitrales
Oftalmológicas	Alteraciones en la retina Cataratas	Alteraciones en la retina Cataratas	No
Ortopédicas	No	Displasia de cadera	Pie equino
Hepáticas	Ictericia Hepatomegalia	Ictericia Hepatomegalia	Ictericia Hepatomegalia
<i>Los padres y otros parientes de ambas familias eran asintomáticos y tenían un recuento y un volumen de plaquetas normales.</i>			
IPF: fracción de plaquetas inmaduras; MPD: diámetro de las plaquetas; MPV: volumen plaquetario; N: normal.			

## Resultados

Identificamos en las familias 2 heterocigosis compuestas en *GALE*: Pedigrí A: p.Lys78ValfsX32 y p.Thr150Met; Pedigrí B: p.Val128Met y p.Leu223Pro (Fig. 1). La actividad enzimática de *GALE* y sus niveles proteicos en plaquetas y Mks estaban reducidas significativamente en todos los pacientes. Los ensayos en Mks de cordón umbilical mostraron expresión de *GALE* en la fase tardía de la megacariopoyesis a nivel del retículo endoplasmático (RE). El cultivo de Mks en B.II.2 mostró ploidía y maduración normal, así como niveles totales de integrina β3, GPIba e integrina β1 similares a los Mk control. Sin embargo, la expresión en superficie de GPIba y de β1 estaba reducida, sugiriendo una alteración en su externalización. Los WB revelaron bandas de GPIba e integrina β1 de menor peso molecular en los Mk de B.II.2 vs. los del control sano, compatible con su hipoglicosilación. Los estudios de IF demostraron que ambas proteínas son retenidas en el RE. Además, observamos deslocalización del FvW en la membrana de los Mks. Estos hallazgos se relacionan con el defecto de formación de proplaquetas (Fig. 2) y las

alteraciones encontradas en los pacientes: plaquetas gigantes, grises, con alteración en la secreción de gránulos alfa y densos, así como la expresión reducida de GPIba-IX-V y la integrina β1. Finalmente, las plaquetas de los enfermos mostraron una disminución significativa de LacNAc, acorde con una hipoglicosilación plaquetaria, y niveles elevados de caspasa 8 activa, sugiriendo una apoptosis incrementada.

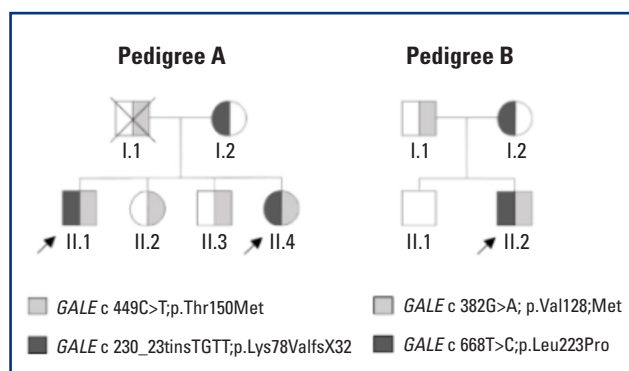


Figura 1. Familias con trombocitopenia asociada a variantes *GALE* identificadas por exoma completo.

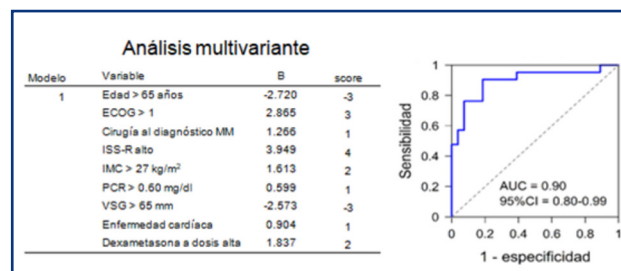


Figura 2. Inmunofluorescencia de megacariocitos control y de un paciente portador de variantes genéticas en *GALE*, mostrando una alteración en la formación de proplaquetas.

## Conclusiones

Nuestro estudio confirma que *GALE* tiene un papel crítico en trombopoyesis. Por primera vez, demostramos que la trombocitopenia sindrómica asociada a *GALE* se debe a una glicosilación alterada de la integrina β1 y del complejo GPIb-IX-V, que impide su externalización y su participación crítica en la formación de proplaquetas. También se desvela el papel de un mayor aclaramiento plaquetario en esta enfermedad. Estos nuevos hallazgos pueden tener implicaciones en el tratamiento de estos pacientes.

Financiación: GRS2135/A/2020, GRS2314/A/2021, FMM AP172142019, PI20/00926, JCYL- EDU/556/2019.



## Retos de actualidad en la terapia antitrombótica

COORDINADORES: Dr. Pere Domènech Santasusana. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Dra. Ana Marco Rico. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

### Resistencia a los fármacos antitrombóticos: diagnóstico y manejo

Noèlia Vilalta Retweeted

Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

#### Introducción

La resistencia a un fármaco se define como la falta de respuesta biológica a la dosis terapéutica estándar. Se ha descrito resistencia a los fármacos anticoagulantes, sobre todo a la heparina, sin embargo, los mecanismos responsables ni se conocen bien ni están bien descritos (1).

En esta ponencia se pretende repasar los mecanismos de resistencia a los tratamientos anticoagulantes (heparinas, anti vitaminas K y anti coagulantes directos), cómo se diagnostican y su manejo.

#### Resistencia a la heparina

La heparina es un polisacárido negativamente cargado que se clasifica, según la longitud de sus polímeros, en heparina no fraccionada (HNF, entre 3000-30 000 daltons de longitud) y heparina de bajo peso molecular (HBPM, de 3500 a 5000 daltons). La resistencia a la heparina se ha descrito sobre todo en la HNF. La HNF posee mayor capacidad para inhibir la trombina que el factor X activado (FXa) gracias a sus largas cadenas de polisacáridos, mientras que la HBPM inhibe principalmente el FXa. Las diferencias moleculares entre ambas heparinas les confieren distintas características farmacodinámicas: la HNF presenta mayor variabilidad interindividual que la HBPM, menor vida media y rápida reversibilidad al sulfato de protamina (1).

Se define resistencia a la heparina cuando se necesita una dosis elevada para alcanzar el nivel de anticoagulación deseado. Se trata de una definición muy vaga, pues no está bien descrito qué se considera dosis elevada ni tampoco cuál es el nivel de anticoagulación. Las guías Chest del 2008 (2) sugieren pensar en resistencia a la heparina cuando se superan las 35 000 U diarias para alcanzar el nivel de anticoagulación. Sin embargo, no se especifica cuál es el nivel de anticoagulación. Staples y cols. (3) definen resistencia a la heparina en los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar cuando se requieren más de 500 U/kg para alcanzar un tiempo de coagulación activado de 400 a 480 segundos.

Por lo tanto, la identificación de la resistencia dependerá del test de laboratorio y de la definición de resistencia usados, así como del nivel deseado de anticoagulación.

Básicamente existen dos tipos de test para monitorizar el tratamiento con heparina:

- Test funcionales: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de coagulación activado (TCA).
- Test cromogénicos basados en la medición de la actividad anti factor X activado (anti-Xa).

De todos ellos, se considera que el test más específico es el anti-Xa, pues es el que se ve menos afectado por el tipo de reactivo usado (como el TTPa), por los niveles elevados de proteínas procoagulantes como el FVIII y el fibrinógeno (como en el TTPa y TCA) o por la hipotermia y la hemodilución (como en el TCA), presentes en pacientes como los que se someten a *bypass* cardiopulmonar y que precisan de dosis muy elevadas de heparina. A pesar de que existe controversia sobre si es mejor el TTPa o la medición de la actividad anti-Xa para medir el nivel de HNF, se ha observado recientemente en pacientes con COVID-19 (sobre todo en aquellos con un cuadro inflamatorio más severo) que la actividad anti-Xa la refleja mejor (4).

La identificación de la causa de la resistencia a la heparina se basará en el uso del test de laboratorio adecuado (preferiblemente anti-Xa) y en los datos clínicos. Se han descrito múltiples mecanismos como resultado de la combinación de las propiedades de la HNF y de factores específicos del paciente (1):

Unión inespecífica: la carga negativa de la HNF provoca la unión de un sinnúmero de moléculas (Tabla I) que ocasiona la amplia variabilidad en el efecto dosis-respuesta.

1. La deficiencia adquirida de trombina secundaria a enfermedad hepática, sepsis, coagulación intravascular diseminada, uso de asparginasa o de circuitos extracorpóreos también están implicados en la resistencia a la heparina. También debe descartarse, aunque sea menos frecuente, la deficiencia hereditaria de antitrombina.
2. Interacciones plaquetarias: la HNF puede activar las plaquetas y liberar factor 4, que se une a la heparina, lo que puede provocar la síntesis de anticuerpos y ocasionar la trombocitopenia inducida por heparina, que es una causa de resistencia a la heparina.
3. Aumento de los niveles de factores de la coagulación como el factor VIII, el factor Von Willebrand, anticuerpos antifosfolípido, el daño endotelial y el fibrinógeno

en estados inflamatorios agudos se asocian a un aumento de la necesidad de las dosis de heparina.

4. Andexanet alfa revierte el efecto anticoagulante de los inhibidores directos del factor Xa, pero también de los indirectos, como el fondaparinux, HBPM y HNF. Debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que hayan recibido andexanet alfa, pues pueden precisar de dosis más elevadas de HNF para alcanzar el nivel de anticoagulación deseado (5).

Si tanto a nivel clínico como de laboratorio se confirma la resistencia a la heparina, existen distintas estrategias de manejo. Las recomendaciones para administrar antitrombina en caso de niveles bajos se basan en paneles de expertos, ya que no existen estudios en los que se describa cuál es el nivel mínimo de antitrombina a partir del cual debe suplementarse. Se ha observado beneficio en aquellos pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar que precisan de altas dosis de HNF o con déficit hereditario de antitrombina, pero no fuera de estos contextos (6). Los inhibidores directos de la trombina, como argatrobán y bivalirudina, ejercen su acción sin precisar de antitrombina y podrían ser una alternativa. Sin embargo, su monitorización se realiza mediante el TTPa y, tal y como se ha mencionado, este puede verse afectado por niveles altos de FVIII y fibrinógeno (7).

### Resistencia a los antivitaminas K

Los fármacos antivitaminas K (AVK), junto con las heparinas, han sido los anticoagulantes más utilizados a nivel mundial. Los AVK poseen un estrecho margen terapéutico y una amplia varia-

bilidad interindividual, por lo que su monitorización es esencial para evitar la infra- o la sobredosificación.

Tras su ingesta, el 99 % del fármaco absorbido se une a la albúmina, mientras que la fracción no unida se transforma en el hígado mediante el sistema del citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A1, CYP1A2 y CYP3A4) para ser excretada a través de la bilis y por la orina (8). La diana molecular de la warfarina y del acenocumarol es la epoxi-reductasa de la vitamina K (VKOR), que es esencial para la carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. En la **tabla II** se resume la farmacogenética de los AVK según su metabolismo.

Loebstein, en el año 2017, definió resistencia a la warfarina cuando se precisan dosis superiores a 70 mg a la semana para mantener el INR en el intervalo terapéutico (9).

Se trata de una definición controvertida, pues se trata de una dosis habitual en la práctica clínica.

La prevalencia de la resistencia a los AVK se desconoce por su infradiagnóstico y por ser una entidad rara. Puede ser hereditaria o adquirida, secundaria a interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas.

El 50 % de la variabilidad en la dosificación de los AVK puede explicarse mediante polimorfismos en los genes que codifican para la VKOR y el sistema del citocromo P450 (10). A nivel farmacocinético, mutaciones en el sistema del citocromo P450 contribuyen a un mayor aclaramiento del fármaco o aceleran su metabolismo. Los mecanismos farmacodinámicos de resistencia son secundarios a mutaciones en el gen *VKOR* aunque el mecanismo a través del cual la provocan siguen siendo desconocidos, pues la mayoría de polimorfismos identificados se observan en regiones no codificantes (9).

**Tabla I. Moléculas biológicas que pueden unirse a la heparina (1)**

<i>Factores de la coagulación:</i> antitrombina, factor VIII, factor Xa, fibrinógeno, TFPI y factor de Von Willebrand
<i>Proteínas de adhesión celular:</i> integrinas, L-selectina y P-selectina
<i>Quimiocinas:</i> interluquina 8, factor plaquetario 4 y TNF $\alpha$
<i>Proteínas de la matriz extracelular:</i> colágeno, fibrinógeno y laminina
<i>Glicoproteínas:</i> glicoproteína rica en histidina
<i>Lipoproteínas:</i> apolipoproteína E y lipasa de lipoproteínas
<i>Proteínas víricas y bacterianas</i>
<i>Proteínas nucleares:</i> histonas y factores de transcripción

**Tabla II. Farmacogenética de los fármacos AVK**

	Polimorfismo	Fenotipo
<b>Citocromo</b>	P450 CYP2C9*2, 3,5, *6, *8, *11	Metabolizador lento
	CYP2C rs12777823	Metabolizador lento
	CYP4F2*3	Resistencia a la warfarina
<b>Vitamina K epóxido reductasa</b>	VKORC1-1639G>A	Sensibilidad a la warfarina

Adaptado de (8).

Existe una extensa lista de fármacos, de alimentos y de productos de herboristería que interactúan con los AVK y que, por lo tanto, serían un mecanismo de resistencia adquirida. Fármacos como la rifampicina y algunos anticonvulsivantes aumentan su aclaramiento, mientras que otros, como la colestiramina y el sucralfato, reducen su absorción (11).

La monitorización de los AVK se realiza mediante de la determinación del INR. Se han realizado estudios farmacogenómicos para elaborar algoritmos que ayuden a la dosificación de los AVK. Estos algoritmos incluyen los genotipos más comunes además de la edad, del índice de masa corporal, del uso de fármacos como la amiodarona y de otros que puedan interactuar: raza, género, presencia de enfermedad hepática, etc. (12,13). De hecho, la FDA ha modificado la ficha técnica de la warfarina y ha incluido información sobre test genéticos. La mayoría de estos modelos funcionan solo en población caucásica y no tienen en cuenta las mutaciones con cambio de sentido (*missense*) de VKOR asociadas a resistencia. A pesar de que algunos grupos de investigación avocan por test genéticos (14), las mutaciones son raras (< 0,1 %), por lo que el test farmacogenético de rutina no sería coste efectivo (15).

En los pacientes con resistencia a los AVK deben administrarse dosis elevadas para alcanzar el rango terapéutico. En aquellos casos en los que sea posible, los anticoagulantes directos pueden ser una alternativa efectiva.

## Resistencia a los anticoagulantes directos

Los anticoagulantes directos (AD) basan su efecto en la inhibición directa de un factor de la coagulación: trombina (dabigatrán) y factor X (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). La inhibición directa del factor les confiere una farmacocinética y una farmacodinámica más predecibles, por lo que la monitorización solo es necesaria ante determinadas circunstancias. Sin embargo, se ha observado variabilidad interindividual, que podría estar relacionada con polimorfismos en los genes que codifican proteínas responsables de la activación, del transporte o del metabolismo.

Dabigatrán es un sustrato de la glicoproteína-p, lo que implica interacciones con inductores de dicha glicoproteína. Es un profármaco que se activa mediante las carboxilesterasas intestinales (CES1) y hepáticas (CES2). Se han descrito 2000 polimorfismos en CES1 (16), que es la isoforma más activa y, algunos de ellos se han asociado a variaciones farmacocinéticas de dabigatrán (17). También se han descrito polimorfismos en el gen *ABCB1* que alteran el sustrato de la glicoproteína-p en algunos fármacos. Solo dos polimorfismos (rs1045642 y rs4148738) han mostrado asociación directa con aumento del pico de dabigatrán (17).

Se estima que la variabilidad interindividual de rivaroxabán oscila entre el 30 y el 40 %. Se transporta a través de la glicoproteína-p y el 95 % se une a proteínas plasmáticas. Dos tercios de la dosis administrada son metabolizados por las isoformas 3A4, 3A5 y 2J2 del citocromo P450 y el resto, por mecanismos independientes del citocromo P450. La administración concomitante de inhibidores e inductores de la glicoproteína-p o del citocromo

puede aumentar o reducir la concentración plasmática de rivaroxabán (18). Al igual que con dabigatrán, polimorfismos en el gen *ABCB1* y en el *CYP3A4* pueden aumentar la concentración del fármaco, sin embargo, no se ha demostrado homogeneidad de resultados en todos los estudios (19,20).

La farmacocinética y la farmacodinamia de apixabán son muy similares a la de rivaroxabán, aunque la variabilidad interindividual es menor (entre un 20-30 %). Polimorfismos que afecten la vía de la glicoproteína-p (*ABCB1*) y la vía del citocromo también alterarán los niveles plasmáticos. La sulfotransferasa *SULT1A1*, principalmente, participa en la inactivación del metabolito y posee tres variantes alélicas. El impacto de estas variantes sobre la eficacia y la toxicidad de apixabán aún no se ha investigado (21).

Edoxabán también es sustrato de la glicoproteína-p, pero en su metabolismo interfieren carboxilesterasas intestinales (como en dabigatrán, CES1) y CYP3A4/5 (en menor proporción), lo que origina tres metabolitos, uno de los cuales es sustrato de la OATP1B1, transportador orgánico codificado por el gen *SLCO1B1*. De momento, los polimorfismos investigados no han demostrado impacto en la farmacocinética de edoxabán (22).

Tal y como se ha mencionado, algunos AD comparten vías metabólicas y de transporte que deben conocerse y tenerse en cuenta a la hora de elegir el fármaco. En la [tabla III](#) se resumen los polimorfismos de los principales genes estudiados y su efecto según el AD. Hasta el momento no existe evidencia para el estudio farmacogenético de los pacientes a los que va a administrárseles un AD. Solo en el caso de dabigatrán, los polimorfismos en CES1 han demostrado impacto farmacocinético. A nivel clínico, el estudio farmacogenético podría ser útil para elegir el AD con mejores características y menor variabilidad plasmática. Sin embargo, existen métodos para monitorizar la actividad plasmática de cada fármaco, más rápidos y menos costosos, que proporcionan una información similar.

## Consideraciones finales

La resistencia más habitual a los fármacos anticoagulantes se ha descrito en pacientes tratados con HNF, sin embargo, es una entidad que también debe sospecharse en aquellos casos de pacientes tratados con AVK y AD cuando no se alcanza el nivel terapéutico deseado. No existe una definición clara de resistencia: dosis a partir de la cual debe sospecharse o qué se considera un nivel de anticoagulación adecuado, por lo que su diagnóstico es difícil.

Básicamente existen dos causas de resistencia: la adquirida, secundaria a la interacción con fármacos y alimentos, y la genética, debido a polimorfismos en enzimas que participan en el metabolismo y en el transporte de los fármacos. Es necesario conocer la farmacocinética y la farmacodinámica de cada anticoagulante para elegir el más adecuado en cada paciente. Si bien los estudios farmacogenéticos han permitido conocer y estudiar los mecanismos de resistencia, de momento no han encontrado su sitio en la práctica clínica habitual, pues existen métodos de medición de la actividad que pueden ayudar a identificar las situaciones de resistencia.



Tabla III. Variaciones farmacocinéticas de los ADs según el polimorfismo genético (18)					
Gen	SNP	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxaban
CES1	rs2244613	↓ valle ↓ riesgo de sangrado no asociado a eventos isquémicos	No se conoce	No se conoce	No se conoce
	rs8192935	↓ pico no asociado ni a sangrado ni a isquemia ↓ valle	No se conoce	No se conoce	No se conoce
	rs71647871	Pérdida de función: un 41% del profármaco no se transforma en metabolito	No se conoce	No se conoce	No se conoce
	rs1128503	No altera el pico ni el AUC	Más sangrado	No altera el valle ni la dosis	No se conoce
ABCB1	rs2032582	No altera el pico ni el AUC	No aumenta el pico Mayor sangrado	No altera el valle ni la dosis En homocigosis y con otras mutaciones aumento del pico	No se conoce
	rs4148738	↑/↓ pico No asociado ni a sangrado ni a isquemia No impacto en la farmacocinética	Mayor sangrado	Aumento del pico. No impacto en la farmacocinética	No se conoce
CYP3A4	rs35599367	No se conoce	No alteraciones	No se conoce	No se conoce
CYP3A5	rs776746	No se conoce	No se conoce	↑valle y dosis ↑pico asociado a otras mutaciones	↑
ABCG2	rs2231142	No se conoce	No se conoce	↑valle y dosis ↑pico asociado a otras mutaciones	No se conoce
SLC01B1	rs4149056	No se conoce	No se conoce	No se conoce	No afecta la farmacocinética

## Bibliografía

- Levy JH, Connors JM. Heparin resistance-clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med* 2021;385(9):826-32. DOI: 10.1056/NEJMra2104091
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl.6):141S-59S. DOI: 10.1378/chest.08-0689
- Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1994;57(5):1211-6. DOI: 10.1016/0003-4975(94)91359-5
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020;12(570):eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
- Levy JH, Connors JM. Andexanet Alfa use in cardiac surgical patients: A xa inhibitor and heparin reversal agent. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35(1):265-6. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.091
- Avidan MS, Levy JH, van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(1):107-13. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.045
- Koster A, Faraoni D, Levy JH. Argatroban and bivalirudin for perioperative anticoagulation in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2018;128(2):390-400. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001976
- Sinxadi P, Blockman M. Warfarin resistance. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(4):215-7.
- Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007;109(6):2477-80. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038984
- Wzorek J, Wypasek E, Awsiuk M, Potaczek DP, Undas A. Genetic causes of resistance to vitamin K antagonists in Polish patients: a novel p.Ile123Met mutation in VKORC1 gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29(5):429-34. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000737
- Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. *CMAJ* 2007;177(4):357-9. DOI: 10.1503/cmaj.061284
- Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):312-21. DOI: 10.1038/sj.cpt.6100290



13. Schelleman H, Chen J, Chen Z, Christie J, Newcomb CW, Brensinger CM, et al. Dosing algorithms to predict warfarin maintenance dose in Caucasians and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(3):332-9. DOI: 10.1038/clpt.2008.101
14. Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R Jr, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem* 2007;53(7):1199-205. DOI: 10.1373/clinchem.2006.078139
15. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(3):326-31. DOI: 10.1038/clpt.2008.10
16. Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol* 2016;119:76-84. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.003
17. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013;127(13):1404-12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233
18. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Duflot T, Varin R, Wils J, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: A systematic review. *J Pers Med* 2021;11(1):37. DOI: 10.3390/jpm11010037
19. Sennesael A-L, Larock A-S, Douxfils J, Elens L, Stillemans G, Wiesen M, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J* 2018;16(1):28. DOI: 10.1186/s12959-018-0183-3
20. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, Yudina I, Lychagin A, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 gene polymorphisms on rivaroxaban pharmacokinetics in patients undergoing total hip and knee replacement surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26(5):413-20. DOI: 10.1007/s40292-019-00342-4
21. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: Newly identified genes and genetic variants. *J Pers Med* 2019;9(1):7. DOI: 10.3390/jpm9010007
22. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J* 2018;18(1):153-9. DOI: 10.1038/tpj.2016.82

## ACOD en el tratamiento de trombosis venosas atípicas y en obesos

Isabel S. Caparrós Miranda, Marina Conde Ausín, Elena Luque Lupiáñez  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

### Introducción

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se aprobaron por la FDA en pacientes con fibrilación auricular (FA) con alto riesgo de ictus y de embolia sistémica (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ ) y para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Las distintas guías internacionales recomiendan fuertemente su uso en estas indicaciones, por lo que dichos anticoagulantes se prescriben cada vez más. Sin embargo, los pacientes con trombosis venosas de localización atípica (TV atípicas), así como los pacientes con obesidad (sobre todo con obesidad extrema), generalmente se excluyeron de los ensayos clínicos que dieron la aprobación a los cuatro ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Los datos que apoyan su uso en ambos escenarios siguen siendo limitados en cuanto a eficacia y a seguridad y, por tanto, suponen todo un reto para el clínico. Existe un interés creciente en el uso de los ACOD más allá de las indicaciones establecidas y que se refleja en la aparición de un gran número de publicaciones en los últimos años.

### ACOD en el tratamiento de TV atípicas

A diferencia de la TVP y de la EP, la TV atípica es mucho menos común, con una incidencia al menos 25-50 veces menor, pero se presentan con una morbilidad y mortalidad significativas (1). Suelen corresponder a trombosis espláncnicas, cerebrales, reatinianas, de las extremidades superiores y renales, fundamentalmente, de una etiología muy diversa, que incluyen recientemente la infección por COVID-19 así como la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) y la vacuna Ad26.COV2.S (Janssen de Johnson and Johnson) (2). El tratamiento suele guiarse por la opinión de expertos basada en estudios observacionales o ensayos aleatorios pequeños con un enfoque multidisciplinar. Nos ocuparemos de la trombosis del área espláncica (TVS), de la trombosis venosa cerebral (TVC) y de la trombosis de extremidades superiores (TVP EESS), en las que existen datos del uso de los ACOD.

El objetivo principal del tratamiento de la TVS es lograr la recanalización de los vasos y evitar complicaciones, como la isquemia intestinal o la hipertensión portal crónica, así como la prevención de la progresión o recurrencia de la trombosis. Para ello, las distintas guías recomiendan la anticoagulación inmediata si no existe contraindicación. Expertos como Riva y Ageno realizaron una revisión de los principales estudios que evaluaron el uso de los ACOD en pacientes con TSV (1). Se trataba principalmente de pequeños estudios observacionales, retrospectivos o prospectivos y hasta entonces un solo ensayo clínico. De los estudios incluidos destacaremos fundamentalmente dos de ellos. La cohorte más grande hasta el momento fue publicada por Naymagon y cols. En 2020. Incluyó a 93 pacientes con TVP no cirrótica tratados con apixabán (n = 20), dabigatrán (n = 8) o rivaroxabán

(n = 65) y se comparó con el tratamiento estándar (70 enoxaparina y 108 warfarina). El resultado primario fue la resolución completa de la trombosis por imagen, que se logró en el 66 % de los pacientes del grupo de los ACOD. Este resultado fue similar al del grupo de HBPM (57 %) y significativamente mejor que el del grupo de AVK (31 %, HR 2,91; IC 95 %, 1,87-4,52 para ACOD frente a AVK). La hemorragia mayor ocurrió en el 2 % de los pacientes que recibió ACOD, en el 14 % que recibió enoxaparina y en el 24 % que recibió warfarina (HR, 0,20; IC 95 %, 0,05-0,86 para ACOD frente a AVK) (3). El ensayo incluido en la revisión fue un estudio abierto con 40 pacientes en el brazo de rivaroxabán (10 mg dos veces al día) y 40 pacientes en el brazo de warfarina (rango objetivo de INR 2,0-2,5). Rivaroxabán se asoció con tasas más altas de recanalización de vasos y tasas más bajas de recurrencia de TVS o hemorragia mayor (4). Esta revisión de Riva y Ageno concluyó que, teniendo en cuenta todos los datos, los resultados sugerían tasas extremadamente variables de TVS recurrente (0-11,1 %), de sangrado mayor (0-9,1 %) y de recanalización (68,8-100 %), lo que podía explicarse en parte por la gran heterogeneidad entre las diferentes cohortes.

En 2020, el Subcomité de la ISTH recomendó la anticoagulación temprana en pacientes cirróticos y no cirróticos con TVS sin sangrado activo o contraindicaciones. A pesar de la limitada evidencia disponible, este documento sugería los ACOD como tratamiento de primera línea para pacientes con TVS no asociada a cáncer siempre que no existiera contraindicación (aunque reconocían que en la ficha técnica no estaba aprobado para el tratamiento de la TVS). En la trombosis asociada al cáncer preferían las HBPM o los ACOD a los AVK debido a su mayor eficacia (5).

Posteriormente a esta última guía publicada, dos revisiones sistemáticas y metaanálisis de Valeriani y cols. en 2021 mostraban que el uso de anticoagulantes conseguía una mayor recanalización y una menor progresión de la trombosis. Los ACOD se utilizaron en 9 estudios (142 de 1125 pacientes, 12,6 %), solos (96 de 142 pacientes, 67,6 %, 3 estudios) o en combinación con otro tratamiento (46 de 142 pacientes, 32,4 %, 6 estudios). Las tasas de recanalización de la TVS parecieron variar entre los diferentes tipos de tratamiento anticoagulante ( $p \leq 0,02$ ), pero fue ligeramente superior con los ACOD y con HBPM. Las tasas de progresión de la trombosis, de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente, de hemorragia mayor y de mortalidad general fueron similares (6,7).

Actualmente hay en curso un estudio que evalúa la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en pacientes con TVS no cirrótica (NCT02627053), un estudio prospectivo de cohorte multicéntrico en el tratamiento en fase aguda de la trombosis (n = 100 pacientes). Los datos de este estudio a los 3 meses de seguimiento fueron: 1 paciente (1,0 %) murió debido a un evento no relacionado con TVE, dos pacientes (2,06 %, IC 95 %, 0,57-7,21) experimentaron sangrado mayor (gastrointestinal en ambos casos) y 3 pacientes (3,09 %) tuvieron sangrado no mayor clínicamente

relevante. Se registraron 2 casos de TVE recurrente (2,06 %) durante el tratamiento con rivaroxabán, de los que 1 ocurrió en un paciente con cáncer sólido metastásico. Los autores concluyen que, en principio, rivaroxabán parece seguro y efectivo para el tratamiento en fase aguda de la TVS. Actualmente está realizándose el seguimiento a los 6 meses de estudio (8).

En cuanto a la trombosis venosa cerebral (TVC), en la última guía publicada en 2017 de la European Stroke Organisation (ESO), los AVK todavía se consideraban el tratamiento anticoagulante oral estándar para estos pacientes después de la anticoagulación parenteral inicial (9). Posteriormente, varios estudios muestran que los ACOD también parecen eficaces. Corresponde a 2 ensayos clínicos que compararon AVK frente a dabigatrán y rivaroxabán después del periodo inicial de tratamiento con heparina. En el estudio RE-SPECT CVT se aleatorizó a los pacientes en los 2 grupos de tratamiento (60 a dabigatrán y 60 a warfarina). No se observaron TEV recurrentes. Se registró un evento hemorrágico importante (intestinal) en el grupo de dabigatrán (1,7 %; IC 95 %, 0,0-8,9) y 2 (intracraneal) en el grupo de warfarina (3,3 %; IC 95 %, 0,4-11,5). La recanalización se produjo en 33 pacientes del grupo de dabigatrán (60,0 %; IC 95 %, 45,9-73,0) y en 35 pacientes del grupo de warfarina (67,3 %; IC 95 %, 52,9-79,7) (10). En el segundo ensayo clínico se aleatorizó a los pacientes de la siguiente forma: 21 a rivaroxabán y 24 a warfarina. La recanalización general se logró en 18 (86 %) y 20 (83 %) casos del grupo de rivaroxabán y warfarina, respectivamente, al sexto mes de seguimiento, y en el 100 % de los casos en ambos grupos en el seguimiento a 12 meses. No hubo eventos hemorrágicos importantes ni TEV recurrente. Estadísticamente no pudo observarse ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en términos de recanalización y de resultados clínicos (11).

Este año 2022 Riva y cols. han publicado una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la seguridad y la eficacia de los ACOD en el tratamiento de pacientes adultos con TVC. Se incluyeron 23 estudios con un total de 618 pacientes con TVC tratados con ACOD (rango de duración del tratamiento: de 3 a 12 meses). La tasa de mortalidad fue del 1,76 % (IC 95 %: 0,70-3,24 %; I<sup>2</sup> = 0 %; 5/428 pacientes, 18 estudios), de hemorragia mayor del 2,41 % (IC 95 %: 1,26-3,91 %; I<sup>2</sup> = 1,5 %; 12/534 pacientes, 21 estudios) y de TEV recurrente del 2,05 % (IC 95 %: 1,04-3,37 %; I<sup>2</sup> = 0 %; 10/577 pacientes, 21 estudios). El resultado neurológico fue excelente: 85,9 % (IC 95 %: 79,0-91,7 %; I<sup>2</sup> = 63,7 %; 289/340 pacientes, 13 estudios) y la recanalización de vasos, del 89,0 % (IC 95 %: 82,9-93,9 %; I<sup>2</sup> = 62,7 %; 316/359 pacientes, 16 estudios). No surgieron diferencias significativas por el diseño del estudio (ensayos clínicos frente a estudios observacionales) o por el tratamiento (ACOD frente a AVK). Concluyen que los ACOD podrían ser una opción razonable para el tratamiento anticoagulante oral para estos pacientes (12).

En este sentido, otra revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluye 17 estudios (2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, 4 estudios prospectivos y 11 retrospectivos) no encontró una diferencia significativa en el perfil de seguridad y de eficacia entre ACOD y AVK, a excepción de la recanalización completa, que fue más probable en el grupo ACOD (con una tasa general del 59 %). Pero debe tenerse en cuenta que la duración

del seguimiento en los dos ensayos incluidos fue de 3 a 6 meses, que es baja en comparación con el periodo de seguimiento de los estudios observacionales incluidos, con un promedio de alrededor de 11 meses (13).

En cuanto a la TVP EESS, habitualmente se asocia con cáncer con o la presencia de un catéter venoso central (CVC), entre otros factores, como anatómicos o traumáticos. Aunque no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados con ACOD, en diversos estudios observacionales estos parecen seguros y eficaces. En un registro internacional, las estrategias de tratamiento anticoagulante fueron prácticamente idénticas entre 438 pacientes con TVP EESS y 7602 pacientes con TVP de las extremidades inferiores (TVP EEII). Las tasas de recurrencia de TEV (4,0 y 5,5 por cada 100 personas al año, respectivamente) y las tasas de hemorragia mayor (1,3 y 1,6 cada 100 personas al año, respectivamente) fueron similares entre los dos grupos (14).

En 2020, Porfídia y cols. publicaron un registro multicéntrico con 61 pacientes con TVP EESS no asociado a cáncer o CVC. No hubo recurrencia de trombosis o EP en ningún paciente tras la suspensión de la anticoagulación, el 100 % de los pacientes consiguió la recanalización parcial o completa venosa y no se registraron casos de hemorragia mayor (sangrado no mayor clínicamente relevante: 3,3 %, y sangrado menor durante el tratamiento: 4,9 %) (15).

Recientemente, una revisión sistemática y metaanálisis con un total de 1473 pacientes con TVP EESS ha analizado el tratamiento anticoagulante consistente en ACOD, HBPM seguida de AVK y HBPM sola en el 45,1 %, 35,0 % y 19,9 % de los pacientes, respectivamente. Durante una mediana de seguimiento de 13 meses, se produjo TEV recurrente en el 3 % de los pacientes (IC 95 %: 2-4; 21/1334 pacientes), sangrado mayor en el 3% (IC 95%: 2-5%; 29/1235 pacientes), hemorragia no mayor clínicamente relevante en el 4 % (IC 95 %: 3-6; 40/1075 pacientes) y mortalidad por todas las causas en el 9 % (IC 95 %: 5-15; 108/1084 pacientes). No hubo diferencias significativas entre pacientes con o sin cáncer, pacientes con o sin catéter permanente y entre los que recibieron diferentes tratamientos anticoagulantes (16).

Actualmente existen diversos ensayos clínicos en marcha en TV atípicas (que se resumen en la [tabla I](#)) y cuyos resultados podrían aclarar aún más el perfil de seguridad y de eficacia de los ACOD en este grupo de pacientes.

## ACOD en obesidad

La obesidad es un factor de riesgo conocido para las enfermedades cardiovasculares, que incluyen la FA y el tromboembolismo venoso (TEV). Además, la FA es un problema de salud que afecta a un 1-3 % de la población adulta (17). Su incidencia va en aumento debido al envejecimiento poblacional y a la mayor presencia de factores de riesgo que favorecen su aparición, entre ellos, la obesidad. Según datos de la OMS, en 2016 alrededor del 13 % de la población adulta mundial (un 11 % de los hombres y un 15 % de las mujeres) eran obesos. Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado.

En España, el estudio ENPE reveló que la prevalencia de obesidad entre 2014 y 2015 fue del 21,6 %, y la de sobrepeso,

del 36,1 %. Los pacientes con obesidad de grado  $\geq$  III representaban el 1,6 % (18). Así, el aumento en la incidencia de FA lleva consigo un incremento de pacientes candidatos a recibir tratamiento anticoagulante oral. Los datos y las experiencias clínicas que apoyan el uso de ACOD en la obesidad extrema o de clase III (definida como pacientes con un índice de masa corporal [IMC]  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> o un peso > 120 kg) siguen siendo limitados y en ocasiones confusos, en cuanto a su eficacia y a su seguridad. Ello viene derivado de una posible pérdida de eficacia de las dosis fijas de ACOD en pacientes con obesidad, que podría estar en relación con niveles plasmáticos más bajos.

En 2016, la ISTH SSC sugería evitar su uso en este grupo de pacientes dados los datos limitados desde el punto de vista clínico, como farmacocinéticos y farmacodinámicos (19).

Así, el papel de los ACOD en este perfil de pacientes ha despertado un interés creciente que ha llegado a diversas publicaciones en los últimos años. La mayoría de estudios se ha realizado en pacientes con FA y el número de estudios en TEV es menor en comparación con FA. Se basan fundamentalmente en estudios de farmacocinética y de farmacodinámica (en personas sanas y en pacientes en mundo real), análisis *post hoc* de los EC de fase III, cohortes retrospectivas y revisiones sistemáticas y metaanálisis.

En una revisión de Kido y cols. en 2020, los datos analizados de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para rivaroxabán y apixabán sugerían que la influencia del peso o del IMC en

dichos perfiles era leve-moderada y probablemente específica del agente. A diferencia de rivaroxabán y apixabán, el perfil farmacocinético de dabigatrán podía verse alterado en la obesidad (20).

Dos estudios *post hoc* del ensayo ARISTOTLE evaluó el uso de apixabán en pacientes con obesidad mórbida y FA. Se describió lo que se conoce como “efecto paradójico de la obesidad”. El sobrepeso y la obesidad se asociaron con una reducción de la mortalidad, el riesgo de accidente cerebrovascular y el riesgo de sangrado comparado con el peso normal (21,22). Estos hallazgos a menudo se encuentran en análisis *post hoc* y pueden deberse a la falta de datos registrados durante el seguimiento con respecto al cambio de peso o el comportamiento nutricional de los pacientes.

En un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro realizado por Kido y cols. en 2019, se compararon la eficacia y la seguridad de apixabán (n = 19), de dabigatrán (n = 20) y de rivaroxabán (n = 25) frente a warfarina (n = 64) en pacientes adultos con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o peso > 120 kg) con FA. La tasa de eventos isquémicos o AIT fue del 1,75 % al año en el grupo de ACOD frente al 2,07 % al año en el grupo de warfarina (RR = 0,84; IC 95 % = 0,23-3,14; p = 0,80), sin diferencias significativas. La tasa de incidencia de hemorragia mayor fue de 2,18 % al año en el grupo ACOD en comparación con el 4,97 % anual en el grupo warfarina (RR = 0,44; IC 95 % = 0,15-1,25; p = 0,11). No se observaron diferencias significativas, aunque la tasa de eventos hemorrágicos fue más alta con warfarina. Un análisis de subgrupos encontró que ninguno de los pacientes que

**Tabla I. Ensayos clínicos en marcha en TV atípicas**

Ensayo clínico	Localización TV	Diseño IC	Fármaco	Objetivo	N.º pacientes	Sponsor
Estudio RIVASVT-100 NCT02627053	TVS (portal, mesentérica, esplácnica)	Intervención, cohorte prospectivo, un solo brazo	Rivaroxabán	Seguridad y eficacia a 3 meses, 6 meses	100	Università degli Studi dell'Insubria
NCT03201367	TV portal (cirrosis h.) Completado	Intervención, randomizado, asignación paralelo	Rivaroxabán	Recanalización a 6 meses	40	Zagazig University
Estudio SECRET NCT03178864	TVC	Intervención, randomizado, asignación paralelo (un evaluador)	Rivaroxabán vs tratamiento estándar	Seguridad (fase 2)	40	University of British Columbia
Estudio RWCVT NCT04569279	TVC Completado	Intervención, randomizado, asignación paralelo	Rivaroxabán vs warfarina	Cambio en la escala de gravedad de la TVC	71	Damascus University
NCT03217448	TVC	Intervención, randomizado, asignación paralelo (un evaluador)	Dabigatrán vs warfarina por 6 meses	Recanalización después de 6 meses	80	Xuanwu Hospital Capital Medical University Beijing, China
Estudio DUST NCT003778502	TVS, TVC, ovárica, renal, retina	Registro, observacional, cohorte prospectiva	Cualquier ACOD	Uso de ACOD, eficacia y seguridad 12 meses	100	University of Malta

tomaba apixabán, uno que tomaba rivaroxabán y tres que tomaban dabigatrán sufrieron un accidente cerebrovascular o AIT (0 % al año frente al 1,07 % anual frente al 4,03 % al año, respectivamente). Dabigatrán se asoció con una tasa menor de eventos hemorrágicos mayores en comparación a rivaroxabán o apixabán (1,34 % al año frente al 2,13 % al año frente al 2,82 % anual), pero en el grupo de dabigatrán hubo 2 eventos hemorrágicos potencialmente mortales y ninguno con rivaroxabán ni apixabán. No hubo suficiente poder estadístico para evaluar por separado apixabán, dabigatrán y rivaroxabán frente a warfarina (23).

También en 2019 Kushnir y cols. realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro que comparó apixabán (n = 150) o rivaroxabán (n = 326) con warfarina (n = 319) en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) con FA o TEV. No hubo diferencias significativas en la aparición de accidentes cerebrovasculares entre apixabán, rivaroxabán y warfarina. Aunque la tasa de sangrado en el grupo de warfarina fue mayor que en el grupo de apixabán o rivaroxabán, no se observaron diferencias significativas. En un análisis de subgrupos de 100 pacientes con FA e IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>, un paciente de los que recibieron apixabán (n = 19), ninguno con rivaroxabán (n = 37) y uno con warfarina (n = 44) tuvieron un accidente cerebrovascular, sin diferencias significativas (p = 0,48). Tampoco las hubo en las tasas de sangrado mayor entre los 3 fármacos (5,3 % con apixabán frente al 5,4 % con rivaroxabán frente al 11,4 % con warfarina, p = 0,63). En cuanto a la cohorte de TEV, no hubo diferencias significativas en la aparición de recurrencia (p = 0,74) o de hemorragia mayor (p = 0,77) entre los grupos de apixabán, rivaroxabán y warfarina: 2,1 % (IC 95 %: 0,0-6,3), 2,0 % (IC 95 %: 0,0-4,2) y 1,2 % (IC 95 %: 0,0-2,9) para TEV y 2,1 % (IC 95 %: 0,0-6,3), 1,3 % (IC 95 %: 0,0-3,1) y 2,4 % (IC 95 %: 0,1-4,7) para hemorragia mayor, respectivamente. A pesar del tamaño muy pequeño del subgrupo IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>, ningún paciente con apixabán (n = 10) o rivaroxabán (n = 30) presentó TEV recurrente, mientras que dos pacientes en la cohorte de warfarina (n = 52) sí lo presentaron. La tasa de sangrado mayor en el grupo de warfarina (3,9 %) fue más alta que con apixabán (0 %) o rivaroxabán (0 %), con IMC > 50 kg/m<sup>2</sup> (24).

En 2020 se puso en marcha el estudio ARISTOPHANES, un estudio observacional retrospectivo que comparaba la eficacia y la seguridad de apixabán, dabigatrán, rivaroxabán o warfarina en pacientes obesos con FA (n = 88 461 pacientes obesos). Apixabán y rivaroxabán se asociaron con un menor riesgo de ictus/embolismo frente a warfarina (HR: 0,63, IC 95%: 0,49-0,82 y HR: 0,84, IC 95%: 0,72-0,98, respectivamente). Dabigatrán se asoció con un riesgo similar de ictus/embolismo en comparación con warfarina (HR: 1,23, IC 95 %: 0,90-1,67). En comparación con la warfarina, apixabán y dabigatrán tuvieron un menor riesgo de hemorragia mayor (HR: 0,54, IC 95 %: 0,49-0,61 y HR: 0,75, IC 95 %: 0,63-0,91 respectivamente). Rivaroxabán se asoció con un riesgo similar de hemorragia mayor en comparación con la warfarina (HR: 1,02, IC 95%: 0,90-1,17). El 39,5 % de los pacientes se identificaron como obesos mórbidos. No hubo diferencias significativas en el riesgo de ictus/embolismo entre cada ACOD frente a warfarina o entre los ACOD. Apixabán tuvo un menor riesgo de hemorragia mayor en comparación con warfarina, dabigatrán y rivaroxabán. Por el contrario, dabigatrán y riva-

roxabán se asociaron con un riesgo similar de hemorragia mayor en comparación con warfarina en esta población con obesidad mórbida (25).

En 2021 Shaikh y cols. realizaron una revisión sistémica en pacientes obesos con FA con publicaciones hasta esa fecha que incluye cinco revisiones sistemáticas (Tabla II) y tres ensayos clínicos (AVERROES, ENGAGE-AF y RELY) en el metaanálisis. Los resultados de este metaanálisis no mostraron ninguna diferencia significativa entre todos los grupos de IMC, pero alertan sobre el número limitado de personas obesas incluidas, especialmente en IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> o un peso > 120 kg. Sin embargo, observaron diferencias y tendencias, aunque no significativas, entre los diferentes tipos de ACOD. Dabigatrán fue favorable en general en el grupo de peso normal en comparación con las clases de sobrepeso y obesidad, predominantemente para accidente cerebrovascular, hemorragia mayor, mortalidad por todas las causas, hospitalización por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Los resultados de apixabán y edoxabán fueron en general favorables en pacientes con clase sobrepeso/obesidad. En esta revisión los autores no incluyeron los datos de los ensayos clínicos de rivaroxabán al no estratificar los resultados por IMC y peso, por lo que no aportaron información sobre dicho ACOD. Finalmente, consideran que podría haber diferencias con cada fármaco individual entre los diferentes grupos de peso (26).

Dada la incertidumbre generada con respecto a dabigatrán, el pasado año se publicó un estudio de cohorte pareado retrospectivo en pacientes con FA con un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o un peso > 120 kg que recibieron dabigatrán o warfarina. Concluyeron que, en un entorno clínico real, dabigatrán fue eficaz para reducir el riesgo de tromboembolismo y mortalidad, pero se asoció con un mayor riesgo de hemorragia en comparación con warfarina (principalmente a un aumento del sangrado gastrointestinal) y lo consideraron una opción razonable (27).

El pasado año se publicó la guía de práctica clínica de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en la que se indica que, según las propiedades farmacocinéticas y la evidencia disponible, el uso de todos los ACOD parece ser seguro y eficaz hasta un IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>. Con un IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> los datos son menos robustos y recomiendan su uso con precaución. En pacientes con un IMC ≥ 50 kg/m<sup>2</sup>, hay que considerar mediciones plasmáticas de los ACOD o cambiar a AVK. Si el nivel cae dentro del rango esperado, podría continuarse con ACOD. Sin embargo, si se encuentra que el nivel específico del fármaco está por debajo del rango esperado, sugieren cambiar a AVK en lugar de ajustar la dosis del ACOD (28).

Ese mismo año se publicó también la guía del Subcomité ISTH SSC con recomendaciones sobre el uso de ACOD en pacientes con obesidad para el tratamiento y la prevención del TEV, así como también después de la cirugía bariátrica. El uso de cualquier ACOD es apropiado para pacientes con un IMC de hasta 40 kg/m<sup>2</sup> o un peso de 120 kg. Para pacientes con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> o peso > 120 kg, sugieren las dosis estándar de rivaroxabán o apixabán para la profilaxis y el tratamiento de TEV, aunque indican que existen menos datos que apoyen el uso de apixabán que de rivaroxabán. Además, sugieren no usar dabigatrán, edoxabán o betrixabán en este grupo dados los pocos datos para dabigatrán y la falta de datos clínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos



para edoxabán y betrixabán ni medir regularmente los niveles máximos o mínimos de ACOD específicos del fármaco porque no hay datos suficientes para influir en las decisiones. En cuanto al tratamiento o a la prevención de TEV en el contexto agudo después de la cirugía bariátrica, sugieren no usar ACOD (debido a una posible disminución de la absorción) y, en su lugar, iniciar anticoagulación parenteral en la fase posquirúrgica temprana al menos 4 semanas y considerar cambiar a AVK o ACOD después (sugieren medir el nivel plasmático mínimo para asegurar la absorción y la biodisponibilidad del fármaco) (29).

Posteriormente, un metaanálisis que incluye cinco estudios

relevantes con más de 6000 pacientes concluyó que los ACOD mostraron una eficacia y una seguridad similares en la prevención del riesgo de TEV recurrente (OR: 1,17; IC 95 %: 0,87-1,59,  $p = 0,30$ ) y eventos hemorrágicos mayores (OR: 0,74; IC 95 %: 0,53-1,03,  $p = 0,08$ ) en pacientes con obesidad mórbida en comparación con warfarina/HBPM. La mayoría de los estudios incluyeron compararon apixabán y rivaroxabán con warfarina. No pudieron analizar las tasas de sangrado por separado para cada ACOD (30).

Otro estudio, publicado recientemente, retrospectivo, multicéntrico en TEV y con 1099 pacientes que compara apixabán

**Tabla II. Características de los estudios**

Nombre estudio	Zhou et al.	Proietti et al.	Boonyawat et al.	Malik et al.	Kido et al.
Diseño	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	Metaanálisis	Metaanálisis
Población	FA	FA	FA y TEV	FA	Fa y obesidad mórbida
Intervención y comparación	ACOD vs warfarina todas categorías IMC	ACOD vs warfarina todas categorías IMC	ACOD vs warfarina todas categorías IMC	ACOD vs warfarina todas categorías IMC	ACOD vs warfarina IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> o peso > 120 kg
Número y tipo estudios	9: EC (RE-LY), <i>post-hoc</i> EC, cohortes retrospectivas	13: EC, <i>post-hoc</i> EC, cohortes prospectivas, retrospectivas, observacionales	14: EC, <i>post-hoc</i> EC	7: EC, <i>post-hoc</i> EC, Proietti et al.	5: <i>post-hoc</i> EC (ARISTOTLE), cohortes retrospectivas
Tipo ACOD	Rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán	Rivaroxabán, dabigatrán, apixabán	Rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán	Rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán	Rivaroxabán, apixabán
Conclusiones	ACOD mejores perfiles de eficacia y seguridad que warfarina en bajo peso, normopeso y sobrepeso, pero no son inferiores a la warfarina en pacientes obesos. Paradoja de la obesidad en pacientes anticoagulados con FA	Paradoja de la obesidad en FA. Los EC mostraron que en sobrepeso y obesos había menor riesgo de eventos isquémicos. Para el sangrado mayor, sólo los pacientes obesos tenían un riesgo menor en comparación con los pacientes de peso normal. Sin embargo, las cohortes de observación no mostraron esta relación	En bajo peso tenían un aumento paradójico del riesgo de embolismo en comparación con pacientes sin bajo peso. En peso alto, resultado tromboembólico favorable en comparación con los sin peso alto. El ajuste de dosis de ACOD es poco probable que mejore la seguridad o la eficacia	FA con pesos extremos, ACOD parecen ser igualmente efectivos y más seguros que la warfarina para la reducción del embolismo. Con un IMC creciente, el análisis de meta-regresión confirma un beneficio menos sustancial con ACOD en comparación con warfarina, lo que sugiere que el ajuste de la dosis en función del peso con nivel del fármaco puede estar justificado en pacientes con obesidad grave	ACOD: no se asoció con mayor tasa de eventos de accidente cerebrovascular o embolismo en comparación con warfarina FA y obesidad mórbida. Un ACOD se asoció con una tasa significativamente menor de hemorragia mayor en comparación warfarina
Calidad metodológica	Baja calidad	Baja calidad	Baja calidad	Muy baja calidad	Moderada calidad
Riesgo sesgos	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Alto (en fase 3 bajo)

Modificado de Shaikh et al.

frente a warfarina en pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o un peso  $\geq 120$  kg concluye que el uso de apixabán se asoció con un riesgo reducido de TEV recurrente en comparación con la warfarina (HR: 0,54, IC 95 %: 0,29-0,97, p = 0,04), sin diferencias significativas en hemorragia mayor, hemorragia no mayor clínicamente relevante o mortalidad por todas las causas entre los grupos. En un análisis de subgrupos que incluyó 428 pacientes con un IMC  $> 50$  kg/m<sup>2</sup> o un peso  $> 140$  kg (apixabán = 93 y warfarina = 335), en general no se observaron diferencias significativas en ninguno de los objetivos del estudio (31).

Este mismo año 2022, en una revisión exhaustiva del uso de apixabán en pacientes obesos en FA y TEV, sus autores concluyeron que el perfil de riesgo-beneficio es similar al de los pacientes con pesos corporales normales, pero que en  $> 140$ -150 kg o IMC  $> 50$  kg/m<sup>2</sup> los datos actualmente son limitados (32).

## Consideraciones finales

Así, a la vista de los datos expuestos y teniendo en cuenta la opinión de expertos (33,34), podríamos realizar una propuesta en cuanto al uso de ACOD en TV atípicas.

- **TVS.** Tras valorar el riesgo de sangrado, hay que iniciar el tratamiento anticoagulante en fase aguda con HBPM. Posteriormente se recomienda el uso de AVK o un ACOD. En pacientes con enfermedad hepática *Child-Pugh B*, debe evitarse el rivaroxabán, y en la enfermedad hepática *Child-Pugh C*, todos los ACOD están contraindicados, al igual que en insuficiencia renal grave. En pacientes con enfermedad hepática avanzada en los que los ACOD están contraindicados y los AVK serían difíciles de controlar, dado el tiempo de protrombina basal elevado, podría recomendarse HBPM y considerarse la reducción de dosis en función del grado de trombocitopenia y coagulopatía.
- **TVC.** Tras el inicio de anticoagulación con heparina, se recomienda el uso de AVK o dabigatrán para el tratamiento de un episodio inicial de TVC durante al menos 3-6 meses. En pacientes que no pueden recibir AVK o dabigatrán, puede considerarse el uso de rivaroxabán y apixabán.
- **TVP en extremidades superiores.** Se sugiere que reciban el mismo tratamiento anticoagulante utilizado para pacientes con TVP de la extremidad inferior, incluidos los ACOD.

En cuanto a los pacientes con obesidad, los datos disponibles y las recomendaciones de las últimas guías publicadas apoyan el uso de cualquier ACOD en FA y TEV para pacientes con un IMC de hasta 40 kg/m<sup>2</sup> o un peso de 120 kg. Entre un IMC de 40 y 50 kg/m<sup>2</sup> y un peso de 120 y 140 kg puede considerarse el uso de ACOD. Los resultados de estudios farmacocinéticos, varios meta-análisis y estudios de cohortes respaldan su uso en este grupo de pacientes, aunque rivaroxabán y apixabán son los que disponen de más datos.

En pacientes con un IMC  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> los datos son limitados y deben individualizarse, informando al paciente para una toma de decisiones compartidas. Pueden considerarse mediciones plasmáticas de los ACOD en estos casos, pero teniendo en cuenta la ausencia de datos que los correlacionen con resultados clínicos y que no están fácilmente disponibles en la mayoría de laboratorios.

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados adicionales que comparen la eficacia y la seguridad de los ACOD en estas poblaciones.

## Bibliografía recomendada

1. Ageno W, Haas S, Weitz JI, et al. Upper extremity DVT versus lower extremity DVT: perspectives from the GARFIELD-VTE registry. *Thromb Haemost* 2019;119(08):1365-72.
2. Porfídia A, Agostini F, Giarretta I, Tonello D, Pastori D, Pignatelli P, et al. Upper extremity deep vein thrombosis treated with direct oral anticoagulants: a multi-center real world experience. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:355-60.
3. Katel A, Aryal M, Neupane A, Gosain R, Pathak R, Bhandari Y, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Venous Thromboembolism Compared to Traditional Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2021;13(4):e14572.
4. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Porreca E, Senzolo M, et al. Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2021;121:867-76.
5. Crouch A, Hin Ng T, Kelley D, Knight T, Edwin S, Giuliano C. Multi-center retrospective study evaluating the efficacy and safety of apixaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients with severe obesity. *Pharmacotherapy* 2022;42:119-33.
6. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, García-Candel F. *IJC Heart & Vasculature* 2021;37:100913.
7. Mathew C, Zumberg M. Clots in unusual places: lots of stress, limited data, critical decisions. *Hematology* 2021. ASH Education Program.
8. Huang C-W, Duan L, An J, Sim JJ, Lee M-S. Effectiveness and Safety of Dabigatran in Atrial Fibrillation Patients with Severe Obesity: a Real-World Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med* 2021. DOI: 10.1007/s11606-021-07114-8
9. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020;18(07):1562-1568.
10. Valeriani E, Di Nisio M, Porceddu E, Agostini F, Pola R, Spoto S, et al. Anticoagulant treatment for upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022;20(3):661-70.
11. Shaikh F, Wynne R, Castelino RL, C. S. Inglis and Caleb Ferguson. Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants in Obese Adults with Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Systematic Reviews and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:732828.
12. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis-endorsed by the European academy of neurology. *Eur J Neurol* 2017;24(10):1203-13.
13. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and efficacy of Dabigatran Etxilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019;76(12):1457-65.
14. Nepal G, Kharel S, Bhagat R, Shing YK, Coghlan MA, Poudyal P, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *Neurol Scand* 2022; 145(1):10-23.
15. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud M. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vasc Pharmacol* 2019;113:86-91.

16. Huffman KK. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2
17. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation *Europace* 2021;00:1-65.
18. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson Menno BL, Huisman V, Morten Sandset P, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021;19:1874-82.
19. Kido K, Lee JC, Hellwig T, Gulseth MP. Use of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients. *Pharmacotherapy* 2020;40(1):72-83.
20. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019;53:165-70.
21. Maqsood M, Hasan Khan MI, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess* 2020;10(1):1-6.
22. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, Rao D, Tolu S, Gao J, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol* 2019;6:e359-65.
23. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308-13.
24. Mathew C, Zumberg M. Clots in unusual places: lots of stress, limited data, critical decisions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):92-9.
25. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, Crawford M, Gargalovic PS, Merali SJ, et al. Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022. DOI: 10.1007/s40256-022-00524-x
26. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv* 2020;44:655-66.
27. Riva N, Ageno W. Cerebral and Splanchnic Vein Thrombosis: Advances, Challenges, and Unanswered Questions. *J Clin Med* 2022;9(743):1-20.
28. Riva N, Galea F, Buhagiar I, Gatt A, Calleja-Agius J. Efficacy and safety of the direct oral anti-coagulants in patients with cerebral vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;00:1-18.
29. Riva A. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:265-77.
30. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. Supplemental Appendix: The “obesity paradox” in atrial fibrillation observations from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869-78.
31. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight: insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2019;139:2292-300.
32. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020;9(1633):1-25.
33. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, García-Pagan JC, Magaz M, et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021;137(9):1233-40.
34. Ageno W, Westendorf JB, Contino L, Bucherini E, Sartori MT, Senzolo M, et al. Rivaroxaban for the treatment of noncirrhotic splanchnic vein thrombosis: an interventional prospective cohort study. *Blood Adv* 2022.



## Reinicio de la anticoagulación tras una hemorragia gastrointestinal

Raquel Garrido Ruiz

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real, Cádiz

### Introducción

La terapia anticoagulante es un pilar fundamental de la prevención y del tratamiento de las trombosis, pero incluso con los fármacos más avanzados existe un riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con su uso, lo que supone una de las principales preocupaciones a la hora de prescribirla.

Los sangrados gastrointestinales en los pacientes anticoagulados son, posiblemente, las complicaciones hemorrágicas más frecuentes a nivel hospitalario y representan casi la mitad del total de los eventos. Suponen entre el 33 y el 47 % de las hemorragias mayores y una de las localizaciones más frecuentes de sangrado no mayor clínicamente relevante, junto con las hematurias y la epistaxis.

Su incidencia, estimada a partir de los datos de los estudios pivotaes de los anticoagulantes de acción directa (ACOD), puede variar en función de la patología de base: en el caso de la fibrilación auricular (FA), se estiman entre 0,8 y 1,9 eventos por cada 100 pacientes al año; en el tromboembolismo venoso (TEV), de 0,5 a 1,6 eventos cada 100 pacientes al año y en el caso del TEV asociado a cáncer, entre 3,5 y 8,4 casos cada 100 habitantes al año (1).

Aunque no existen diferencias relevantes, se observa un aumento de la tasa de sangrados gastrointestinales cuando la anticoagulación se realiza con ACOD frente al uso de warfarina.

En contraposición a su frecuencia, suelen ser hemorragias de baja letalidad de forma global (2-4 % para las hemorragias del tracto digestivo inferior y en torno al 10 % para las hemorragias digestivas altas [2]), pero no podemos subestimar la potencial gravedad de los episodios de hemorragia mayor que, aunque no se consideran un sangrado crítico (3) como los de localización intracraneal, pueden producir una inestabilidad hemodinámica que desequilibre otras patologías y el estado del paciente, lo que puede aumentar la morbimortalidad en estos casos. En línea con esto, una reciente revisión de la cohorte de RIETE estima que uno de cada tres pacientes anticoagulados por TEV que sufrieron una hemorragia digestiva mayor fallecían (4). A esto, hay que sumar la tendencia a la recidiva de muchos de los episodios: un tercio de los pacientes con angiodisplasias van a resangrar en los siguientes meses y hasta el 60 % de las hemorragias digestivas altas pueden presentar recurrencia para la misma lesión.

### Factores de riesgo para la aparición de una hemorragia digestiva

La identificación de los pacientes de mayor riesgo para el desarrollo de una hemorragia gastrointestinal es fundamental para su prevención, así como la actuación sobre los factores de riesgo potencialmente modificables. Solemos encontrar una etiología multifactorial (5) en la que confluyen muchas variables que deben tenerse en cuenta en la valoración del paciente anticoagulado o con indicación de ello:

- *Relacionadas con el paciente:* edad avanzada, obesidad, tabaquismo o existencia de comorbilidades médicas: enfermedad renal avanzada o en estadio terminal, apnea del sueño, hepatopatía con coagulopatía asociada o estenosis aórtica.
- *Relacionadas con la lesión sangrante:* clínica sugestiva de úlcera péptica, varices esofágicas, neoplasias del tracto gastrointestinal y en especial el historial previo de sangrado digestivo, que puede triplicar el riesgo de nuevos episodios (fundamentalmente si se ha producido en los 12 meses anteriores al inicio de la anticoagulación) (6).
- *Relacionadas con los tratamientos:* tipo e intensidad de la anticoagulación o uso concomitante de fármacos con potencial gastrolesivo (corticoides, antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos).

### Reiniciar o no reiniciar: ¿debe ser un dilema?

Mientras que exista una gran correlación entre las distintas guías clínicas en el manejo y en la reversión de la anticoagulación oral en los casos de hemorragia gastrointestinal aguda, persisten las incertidumbres acerca de si es recomendable el reinicio de la anticoagulación después de un sangrado y cómo realizarlo. Se describen tasas de hasta el 50 % en función de la serie de la interrupción del tratamiento anticoagulante tras haber sufrido un sangrado digestivo.

La valoración del riesgo trombótico asociado a no reiniciar la anticoagulación después de un sangrado gastrointestinal depende de la patología por el que está indicado este tratamiento. No obstante, es imprescindible tener en cuenta la mortalidad global asociada a no reiniciar el tratamiento antitrombótico: menos del 35 % de las muertes se asocian exclusivamente a nuevas hemorragias, mientras que en patologías como la FA el riesgo de muerte o incapacidad por ictus ronda el 80 %.

A su vez, la posibilidad de tratar la lesión subyacente que desencadenó el sangrado y el riesgo de recurrencia hemorrágica debe tenerse en cuenta. Este riesgo (cuantificado en torno a un 3-5 % de los casos) existe, aunque no se reinicie la anticoagulación. A pesar de ello, es indiscutible que esta lo potencia.

En los últimos años se han mejorado las herramientas de estratificación del riesgo hemorrágico con la creación de nuevas escalas, como ORBIT, recomendada por la guía NICE de 2021 (7) o la escala ABC (8) (edad, antecedentes hemorrágicos previos, niveles de hemoglobina, troponina T de alta sensibilidad y GDF-15), que introduce el uso de biomarcadores con potencia predictiva para el desarrollo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Sin embargo, aunque facilita la decisión, no está claro que deba basarse el reinicio de la anticoagulación tras una hemorragia digestiva en escalas y no en la individualización de cada caso de forma conjunta entre las distintas especiales implicadas.

A falta de grandes ensayos aleatorizados, los datos disponibles proceden de estudios observacionales, heterogéneos en sus poblaciones (con la mayoría de los pacientes en tratamiento con fármacos anti vitamina K [AVK] y con posibilidad de sesgos), a pesar de lo cual todos obtienen conclusiones similares.

Existen dos metaanálisis de estos estudios publicados en los últimos años cuyas características fundamentales se recogen en la tabla I. En el estudio de Little (10), el reinicio de la anticoagulación oral después de una hemorragia digestiva se asociaba con un mayor beneficio en términos de prevención de TEV recurrente (HR 0,30; 0,13-0,68, IC 95 %) y mortalidad global (HR 0,51; 0,38-0,7, IC 95 %), pero encontraba un aumento de forma significativa en el número de recidivas hemorrágicas a nivel gastrointestinal (HR 1,91; 1,47-2,48, IC 95 %) a diferencia de las conclusiones obtenidas en algunos estudios previos. Posteriormente, Tapaskar (9) corroboró estos resultados: el reinicio de la anticoagulación oral tras un sangrado digestivo disminuye de forma significativa el riesgo de TEV recurrente (HR 0,34; 0,178-0,652 IC 95 %) y la mortalidad (HR 0,499; 0,419-0,595, IC 95 %) de forma más marcada que el esperado aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal recidivante (HR 1,64; 1,035-2,617, IC 95 %).

Por tanto, una vez recuperada la hemostasia debe plantearse el reinicio de la anticoagulación siempre que la evaluación del riesgo/beneficio sea favorable.

### Buscando el momento óptimo del reinicio de la anticoagulación

Varios estudios han abordado cuál es el momento adecuado para el reinicio de la anticoagulación tras una hemorragia digestiva. Witt describió que la mayoría de los eventos trombóticos se producían en un periodo de entre 2-8 semanas tras el episodio hemorrágico, mientras que la mayoría de los resangrados ocurrían en las primeras 12 semanas (11). Recomendaba un inicio a partir del día 14 del inicio del sangrado.

Majeed planteó un modelo de análisis de riesgos para calcular el punto óptimo de la reanudación de la anticoagulación: se observó que el riesgo de recurrencia hemorrágica desciende rápidamente durante las tres primeras semanas después del evento y alcanza su nadir a las 6 semanas (12). Así, en otro trabajo, la reanudación en los primeros 30 días tras el sangrado no predecía reingresos por hemorragia gastrointestinal recurrente a 90 días ni TEV recidivante a 6 meses de seguimiento (13).

Por último, el trabajo de Qureshi definió un intervalo superior a 7 días e inferior a 30 desde el sangrado índice como el periodo en el que el riesgo hemorrágico y el trombótico están equilibrados (14).

Esta recomendación ha sido adoptada por algunas guías de práctica clínica, como la de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (15), el consenso de expertos de la Asociación Americana de Cardiología (3) o el muy reciente documento de la Sociedad Española de Patología Digestiva junto con la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (16), con la recomendación de valorar reinicios más precoces, en particular en los pacientes de alto riesgo trombótico. En estos casos, la guía ESGE 2021 sugiere reiniciar con heparina de bajo peso molecular con dosis ajustada al riesgo hemorrágico en las primeras 72 horas tras el sangrado (recomendación fuerte, pero con baja evidencia) (15).

Es necesario señalar que la mayoría de los trabajos son con pacientes en tratamiento con fármacos AVK. Aunque los datos pueden ser extrapolables a los ACOD, debería considerarse su rapidez de acción (alcanzan una anticoagulación plena a las 2-4 horas de su administración), por lo que deben de prevalecer más aún la cautela y la individualización de cada caso.

### Estrategias para minimizar riesgos tras una hemorragia gastrointestinal

Después de la aparición de una hemorragia digestiva, si se ha decidido reiniciar la anticoagulación de nuevo debe realizarse una

**Tabla I. Tasas de TEV recurrente, mortalidad y sangrado gastrointestinal recurrente en pacientes anticoagulados que han sufrido una hemorragia digestiva (9,10)**

Metaanálisis	Estudios incluidos	n	Tipo de AC	Indicación de AC	Sangrado GI	TEV recurrente	Mortalidad	
<b>Tapaskar 2021 (9)</b>	10 observacionales retrospectivos	2080	AVK, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán y apixabán	FA, TEV y prótesis cardíacas				
					<i>Reinicio de la anticoagulación</i>	192/1902 (10,1 %)	120/1894 (6,3 %)	327/1537 (21,3 %)
					<i>Sin reinicio de la anticoagulación</i>	102/1912 (5,3 %)	203/1909 (10,6 %)	495/1599 (31 %)
<b>Little 2019 (10)</b>	12 observacionales retrospectivos	3098	AVK, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán y apixabán	FA, TEV y prótesis cardíacas				
					<i>Reinicio de la anticoagulación</i>	182/1387 (13,1 %)	103/1351 (7,6 %)	299/1393 (21,5 %)
					<i>Sin reinicio de la anticoagulación</i>	70/1192 (5,9 %)	178/1157 (15,4 %)	461/1461 (31,6 %)

rigurosa evaluación del riesgo de recidiva hemorrágica en la que pueden valorarse distintos elementos:

- *Tipo de anticoagulante*: de forma anual, el riesgo de sangrado digestivo durante el tratamiento con warfarina es del 0,9-1,2 % frente al 0,8-2 % del objetivado para los ACOD. Por tanto, si el seguimiento estrecho del paciente para asegurar un adecuado control de INR es factible, los fármacos anti vitaminas K siguen siendo una opción atractiva (sobre todo en pacientes con contraindicaciones para el uso de ACOD). Con los datos actuales no pueden extraerse conclusiones consistentes acerca del mejor o del peor perfil de los ACOD en relación con la warfarina en los casos de sangrado digestivo. En los ensayos clínicos, tanto apixabán en ambas dosis como dabigatrán de 110 mg y edoxabán de 30 mg se asociaron a un menor o similar riesgo de hemorragia digestiva (17). Esto puede deberse, en parte, a la heterogeneidad de las poblaciones en cuanto al riesgo trombotico basal o al uso de antiagregación concomitante en mayor o menor medida. Además, los pacientes que habían presentado una hemorragia gastrointestinal en los seis meses previos al reclutamiento fueron excluidos. Estudios posteriores de vida real avalan que el riesgo es inferior con apixabán frente a warfarina (18).

En línea con estos datos, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda usar apixabán o dabigatrán de 110 mg en caso de sangrado gastrointestinal reciente (19).

- *Tipo de lesión y localización (única o múltiple)*: en el trabajo de Candeloro, el manejo endoscópico de la lesión y su tratamiento fueron factores protectores frente a la recurrencia (20). En el lado contrario, los pacientes con lesiones no tratables, recidivantes o no identificadas podrían ser susceptibles de valorar cambios de estrategia terapéutica (cierre percutáneo de la orejuela).
- *Revisión de la medicación* intercurrente que pueda potenciar el efecto del anticoagulante o aumentar el riesgo de sangrado.
- *La edad avanzada* (HR 3,7 para hemorragia gastrointestinal en mayores de 70 años) y el *estado funcional*, así como las *preferencias del paciente*: la aparición de una hemorragia digestiva se asocia con un descenso mantenido durante los siguientes 9 meses de la calidad de vida, similar al acaecido después de un infarto agudo de miocardio.
- *Comorbilidades médicas*, con especial atención a la enfermedad renal crónica avanzada o en estadio terminal, en los que el uso de la anticoagulación supone un aumento del 15 % de las complicaciones hemorrágicas frente a la opción de no anticoagular, con mayores tasas de sangrado gastrointestinal recurrente de forma significativa en los pacientes en hemodiálisis.
- *Asociación de inhibidores de la bomba de protones*: sobre todo en prevención secundaria tras una hemorragia digestiva alta, aunque podría ser razonable su uso como prevención primaria en pacientes de alto riesgo. Se desconoce si su prescripción tiene efecto sobre la mortalidad, pero no disminuye el riesgo de sangrado recurrente en aquellos que reinician la anticoagulación.

- *Medidas no específicas del paciente anticoagulado*: despistaje de infección por *Helicobacter pylori*, cribaje poblacional de cáncer colorrectal, evitar el consumo de alcohol y tabaco y el estreñimiento (factor de riesgo para diverticulosis).

## Conclusiones

- Las hemorragias gastrointestinales son una complicación frecuente en el paciente anticoagulado y son la principal causa de hospitalización por sangrado.
- No existen ensayos clínicos aleatorizados en este contexto ni recomendaciones sólidas de las guías, por lo que persisten elevadas tasas de interrupción del tratamiento anticoagulante tras el desarrollo de una hemorragia gastrointestinal.
- La evidencia disponible orienta a que la reanudación de la anticoagulación tras un sangrado digestivo tiene un beneficio clínico neto en términos de TEV recurrente y mortalidad, a pesar de un aumento claro del riesgo de recidiva hemorrágica.
- La identificación de los pacientes de mayor riesgo de desarrollo de una hemorragia gastrointestinal y el manejo multidisciplinar de los factores implicados en la clínica son claves en la prevención de recurrencias.

## Bibliografía

1. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2021;19(10):2383-93. DOI: 10.1111/jth.15466
2. Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when?. *Br J Haematol* 2017;177(2):185-97. DOI: 10.1111/bjh.14599
3. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2760]. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):594-622. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.053
4. Catella J, Bertolotti L, Moustafa F, et al. Major gastrointestinal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2022;214:29-36. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2022.04.005
5. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):1954-63. DOI: 10.3748/WJG.V23.I11.1954
6. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(9):1004-955. DOI: 10.1016/J.CGH.2008.03.021
7. Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); April 27, 2021.
8. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387(10035):2302-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-

9. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, Sengupta N. Resuming Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):554-66. DOI: 10.1007/S10620-020-06248-9
10. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;175:102-9. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2019.01.020
11. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012;172(19):1484-91. DOI: 10.1001/ARCHINTERNMED.2012.4261
12. Majeed A, Wallvik N, Eriksson J, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding: a risk modelling analysis. *Thromb Haemost* 2017;117(3):491-9. DOI: 10.1160/TH16-07-0498
13. Sengupta N, Marshall AL, Jones BA, Ham S, Tapper EB. Rebleeding vs thromboembolism after hospitalization for gastrointestinal bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(12):1893-900.e2. DOI: 10.1016/J.CGH.2018.05.005
14. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113(4):662-8. DOI: 10.1016/J.AMJ-CARD.2013.10.044
15. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut* 2021;70(9):1611-28. DOI: 10.1136/GUTJNL-2021-325184
16. Carballo Álvarez F, Albillos Martínez A, Llamas Silero P, Orive Calzada A, Redondo-Cerezo E, Rodríguez de Santiago E, et al. (2022). Consensus document of the Sociedad Española de Patología Digestiva on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *REED* 114(7):375-89. DOI: 10.17235/reed.2022.8920/2022
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
18. Radadiya D, Devani K, Brahmabhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(1S Suppl.1):e50-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002035
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in *Eur Heart J* 2021;42(5):546-7] [published correction appears in *Eur Heart J* 2021;42(40):4194]. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
20. Candeloro M, van Es N, Cantor N, et al. Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021;19(10):2618-28. DOI: 10.1111/jth.15476

## CS-011. Resultados clínicos de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en relación con el peso de los pacientes en vida real

Moret Puig, C<sup>1</sup>; Plaza Seijas, M<sup>2</sup>; Mojal García, S<sup>2</sup>; Acosta-Isaac, R<sup>1</sup>; Souto Andrés, JC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas IIB-Sant Pau. Barcelona

### Introducción

La obesidad (índice de masa corporal [IMC] = 30 kg/m<sup>2</sup>), se asocia a un aumento de riesgo del 49 % de fibrilación auricular (FA) y el doble de riesgo de trombosis venosa (TV) respecto a IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>. El aumento de peso puede afectar a la farmacocinética de los ACOD, aumentando el volumen de distribución y el aclaramiento renal del fármaco, especialmente en los pacientes con obesidad mórbida. Las guías clínicas aconsejan individualizar al prescribir ACOD en obesos. En algunos meta-análisis, los ACOD comparados con AVK en obesidad mórbida tienen igual incidencia de complicaciones trombóticas en FA, menos recurrencias trombóticas en TV y menos sangrados graves en ambas indicaciones.

### Métodos

Se analizaron los resultados demográficos y clínicos según peso de los pacientes incluidos en el registro MACACOD (Modelo de Aplicación Clínica de ACOD, NCT04042155) de julio 2019 a marzo 2022. Se dispone de consentimiento informado de todos los pacientes y aprobación por comité ético. Las complicaciones trombóticas mayores incluyen las trombosis sistémicas y los ictus. Las complicaciones hemorrágicas mayores, los eventos con puntuación en la escala BARC (Bleeding Academic Research Consortium) mayor a 3 puntos. Las variables cuantitativas y el tiempo de seguimiento se compararon con el test de U Mann-Whitney y las variables categóricas y las tasas de incidencias con el test de Ji al cuadrado.

### Resultados

Un total de 1259 pacientes forman parte del registro. Se incluyeron 1135 pacientes con mínimo 1 seguimiento, 1095 con

FA y 40 con TV, distribuidos según la clasificación de obesidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mostrada en la [tabla I](#). Se realizaron las comparaciones de los grupos respecto a los pacientes con peso normal. Los pacientes con mayor peso son progresivamente más jóvenes y con mejores cifras de filtrado glomerular (FG). Los hombres son más prevalentes en sobrepeso y obesidad severa. El Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) en los obesos severos es peor. No se observaron diferencias en la prescripción de los ACOD ni en los niveles de actividad AntiXa excepto en la posdosis y la diferencia entre pre y posdosis en el grupo de sobrepeso respecto normopeso. No se observaron diferencias en las complicaciones mayores trombóticas ni en las totales, pero sí un aumento de las hemorrágicas mayores en los obesos severos, así como una disminución de la mortalidad en el sobrepeso y la obesidad atribuible a una menor edad que no se observa en los obesos severos/mórbidos, a pesar de ser los más jóvenes ([Tabla II](#)).

### Conclusiones

En nuestro registro, no hay diferencias en los niveles de antiXa ni en las complicaciones trombóticas con el aumento de peso, pese a ser los obesos más jóvenes y tener mejor función renal. Los pacientes obesos severos/mórbidos son más comórbidos y sufren más complicaciones hemorrágicas mayores. Su mortalidad está aumentada respecto a los pacientes con sobrepeso u obesidad grado I, aunque es similar a los normopeso (pero son 7 años más jóvenes). Según nuestros resultados, los ACOD son eficaces en estos grupos poblacionales según IMC, pero la incidencia de sangrado grave en los obesos severos y mórbidos cuestiona su seguridad en este subgrupo.

**Tabla I. Descriptiva según índice de masa corporal**

	Normopeso (IMC 18.5-24.9)	Sobrepeso (IMC 25-29.9)	Obesidad grado I (IMC 30-34.9)	Obes. severa/ mórbida (IMC > 35)	Todos (incluye infrapeso, n = 17 p)
n	390	442	201	85	1135
Edad; media (DE)	79.1 (9.2)	78.0 (8.6) <sup>†</sup>	75.8 (8.0) <sup>‡</sup>	72.4 (8.0) <sup>‡</sup>	77.6 (8.9)
Sexo masculino; n (%)	187 (47.9)	254 (57.5) <sup>‡</sup>	108 (53.7)	52 (61.2) <sup>‡</sup>	606 (53.4)
IMC; media (DE)	22.68 (1.56)	27.11 (1.37) <sup>‡</sup>	31.89 (1.43) <sup>‡</sup>	38.5 (3.51) <sup>‡</sup>	27.15 (4.97)
CHA2DS2-VASc score; media (DE)	4.05 (1.68)	3.94 (1.58)	4.01 (1.56)	4.19 (1.67)	4.01 (1.62)

Continúa en la página siguiente



**Tabla I (Cont.). Descriptiva según índice de masa corporal**

	Normopeso (IMC 18.5-24.9)	Sobrepeso (IMC 25-29.9)	Obesidad grado I (IMC 30-34.9)	Obes. severa/ mórbida (IMC > 35)	Todos (incluye infrapeso, n = 17 p)
HAS-BLED score; media (DE)	2.14 (0.91)	2.17 (0.82)	2.22 (0.77)	2.2 (0.72)	2.17 (0.84)
ICC; media (DE)	1.38 (1.26)	1.45 (1.43)	1.66 (1.5)	2.18 (1.95) <sup>‡</sup>	1.52 (1.45)
Antecedentes de compl. trombóticas mayores; n (%)	71 (18.2)	63 (14.3)	26 (12.9)	16 (18.8)	180 (15.9)
Antecedentes de sangrados mayores; n (%)	66 (16.9)	79 (17.9)	30 (14.9)	9 (10.6)	186 (16.4)
FG-CG (mL/min); media (DE)	53.9 (18.8)	62.9 (23.6) <sup>‡</sup>	74.3 (24.0) <sup>‡</sup>	94.5 (34.6) <sup>‡</sup>	63.8 (25.7)
Edoxabán; n (%)	263 (67.4)	289 (65.4)	135 (67.2)	51 (60.0)	749 (66.0)
Apixabán; n (%)	78 (20.0)	89 (20.1)	39 (19.4)	19 (22.4)	230 (20.3)
Dabigatrán; n (%)	37 (9.5)	50 (11.3)	21 (10.4)	12 (14.1)	121 (10.7)
Rivaroxabán; n (%)	12 (3.1)	14 (3.2)	6 (3.0)	3 (3.5)	35 (3.1)
Nivel de AntiXa Pre-dosis; med [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]	0.15 [0.09-0.39]	0.16 [0.09-0.40]	0.19 [0.10-0.56]	0.17 [0.10-0.34]	0.16 [0.09-0.39]
Nivel de AntiXa posdosis; med [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]	1.19 [0.91-1.77]	1.45 [1.1-1.98] <sup>‡</sup>	1.49 [0.95-1.92]	1.46 [1.09-2.06]	1.34 [1.00-1.91]
Diferencia en AntiXa; Med [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]	1.03 [0.79-1.28]	1.18 [0.9-1.70] <sup>‡</sup>	1.15 [0.80-1.51]	1.26 [0.81-1.85]	1.12 [0.82-1.54]

IMC: índice de masa corporal. ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson. FG-CG: filtrado glomerular por fórmula de Cockcroft-Gault. <sup>‡</sup>Diferencias estadísticamente significativa con p < 0.05. <sup>‡</sup>Diferencias estadísticamente significativa con p < 0.01.

**Tabla II. Complicaciones mayores según índice de masa corporal. Incidencias en % pacientes-año**

	Normopeso (IMC 18.5-25)	Sobrepeso (IMC 25-30)	Obesidad (IMC 30-35)	Obesidad severa/ mórbida (IMC > 35)	Todos (incluye infrapeso)
n	390	442	201	85	1135
Años de seguimiento	455.94	531.02	234.47	99.75	1342.71
Mediana de seguimiento (meses)	12.7 [7.3-21.2]	12.9 [8.3-21.2]	12.3 [6.9-21.3]	12.8 [6.5-20.7]	12.8 [7.6-21.2]
<b>Complicaciones trombóticas mayores (AVC / Trombosis sistémicas)</b>					
n	6	7	4	0	18
Incidencia (IC)**	1.32 (0.5-2.9)	1.32 (0.5-2.7)	1.71 (0.5-4.4)	0 (0-3.7)	1.37 (0.8-2.1)
<b>Complicaciones hemorrágicas mayores (escala BARC 3 o más puntos)</b>					
n	15	9	10	9	43
Incidencia (IC)**	3.29 (1.8-5.4)	1.70 (0.8-3.2)	4.27 (2.0-7.8)	9.02 (4.1-17.1) <sup>‡</sup>	3.20 (2.3-4.3)
<b>Complicaciones mayores trombóticas y hemorrágicas</b>					
n	21	16	14	9	61
Incidencia (IC)**	4.61 (2.9-7.0)	3.01 (1.7-4.9)	5.97 (3.3-10.0)	9.02 (4.1-17.1)	4.54 (3.5-5.8)
<b>Mortalidad</b>					
n	37	24	9	6	82
Incidencia (IC)**	8.12 (5.7-11.2)	4.52 (2.9-6.7) <sup>‡</sup>	3.84 (1.8-7.3) <sup>‡</sup>	7.01 (2.8-14.5)	6.11 (4.9-7.6)

\*\*IC: intervalo de confianza. <sup>‡</sup>Diferencias estadísticamente significativa con p < 0.05. <sup>‡</sup>Diferencias estadísticamente significativa con p < 0.01.

## Desde la genética a la clínica en hemostasia y trombosis

COORDINADORES: Dr. Javier Corral de la Calle. Universidad de Murcia. Centro de Hemodonación. IMIB. CIBERER. Murcia  
 Dra. Juana Serrano López. Instituto de Investigación QuirónSalud. Madrid

## Secuenciación de cuarta generación: avanzando en el conocimiento molecular

Belén de la Morena Barrio, José Padilla, Pedro Garrido, Rosa Cifuentes, Javier Cuenca, M.ª Eugenia de la Morena, María Luisa Lozano, Javier Corral de la Calle  
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia

### Tecnologías de secuenciación masiva

Desde el desarrollo del primer método de secuenciación (secuenciación de Sanger) en los años setenta del siglo pasado con las técnicas de “primera generación”, ha habido una gran evolución de las tecnologías de secuenciación genética, marcada sobre todo por el proyecto Genoma Humano en el año 2000, que llevó a la secuenciación por vez primera del genoma completo (1).

El desarrollo de las plataformas de “segunda generación”, o NGS, han supuesto una revolución en el campo de la genómica humana al disponer de equipamientos cada vez más asequibles capaces de secuenciar genomas completos de una persona en un tiempo y un coste impensables hace solo un par de años (Fig. 1). Estas técnicas se basan en un proceso de segmentación del ADN por fragmentación o amplificación para su posterior lectura. Las plataformas de NGS de mayor uso son Illumina e Ion Torrent.

Finalmente, hace 15 años, se desarrolló la secuenciación de “tercera generación” (pirosecuenciación) y más recientemente aún (2012) la secuenciación de “cuarta generación”, que son tecnologías que tienen la capacidad de secuenciar el ADN o ARN en tiempo real sin necesidad de fragmentar ni amplificar el ADN (Fig. 2).

### Limitaciones de secuenciación de segunda generación

A pesar de que las técnicas de NGS de segunda generación son muy potentes para la detección de variantes puntuales y pequeñas *indels*, ya que son capaces de obtener de gran profundidad de lectura del genoma completo, existen aún limitaciones inherentes a la lectura de secuencias cortas, como: la detección de variantes estructurales, la definición de grandes haplotipos, la ca-

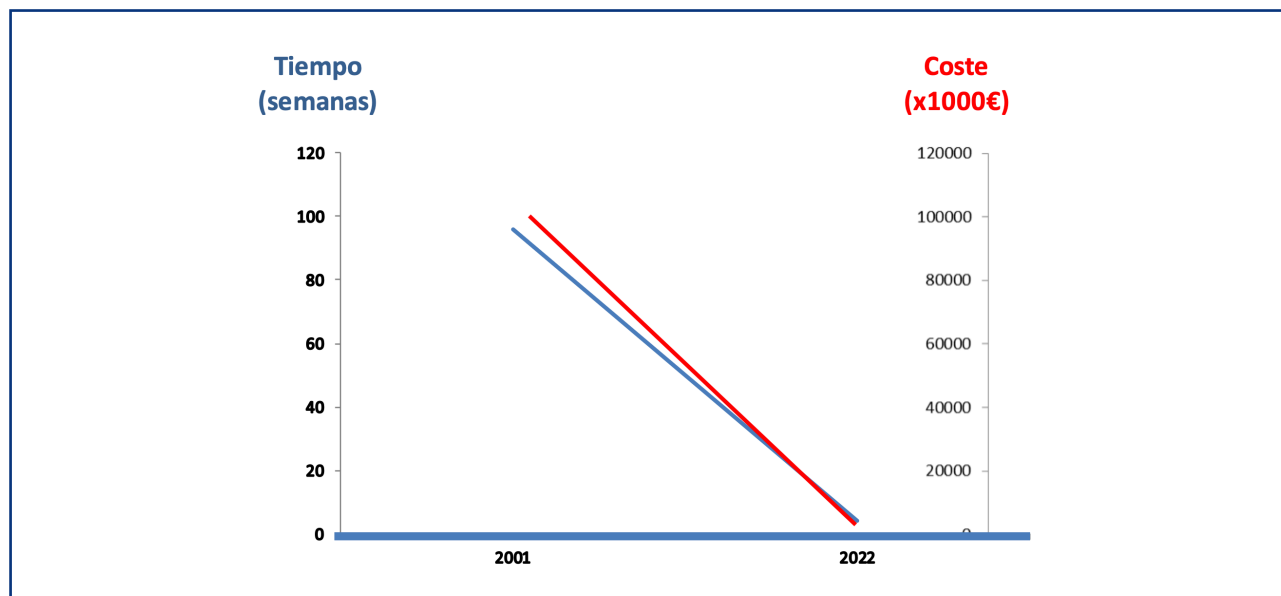


Figura 1. Evolución del coste y del tiempo de la secuenciación de un genoma humano con el desarrollo de la NGS.

racterización de nuevas isoformas o la secuenciación y el correcto alineamiento en regiones repetitivas del genoma.

Estas limitaciones se ven resueltas con la llegada de las tecnologías de secuenciación de cuarta generación de lecturas largas, que pueden aportar nuevas perspectivas para resolver problemas genéticos más complejos.

### Secuenciación de cuarta generación. Oxford Nanopore Technologies

La secuenciación de cuarta generación mediante nanoporos (Oxford Nanopore Technologies) permite la lectura de material genético (ARN o ADN) sin manipular. La secuenciación

se basa en el cambio de potencial de corriente iónica que producen los nucleótidos al pasar las cadenas de material genético por los nanoporos en la célula de carga o *flowcell* (Fig. 3). Las principales ventajas que ofrece esta tecnología es que permite la obtención de lecturas extralargas de material genético (hasta 4 Mb). Además, las moléculas de material genético se secuencian sin manipular. Estas características permiten aplicaciones interesantes, como: la detección de variantes estructurales, la definición de grandes haplotipos, el análisis epigenético de ADN o ARN o el estudio de transcritos alternativos nuevos.

Existen diferentes dispositivos de secuenciación por nanoporos. Destacamos el dispositivo MiniON, de menor rendimiento y mayor accesibilidad, con capacidad para secuenciar 5-10 Gb

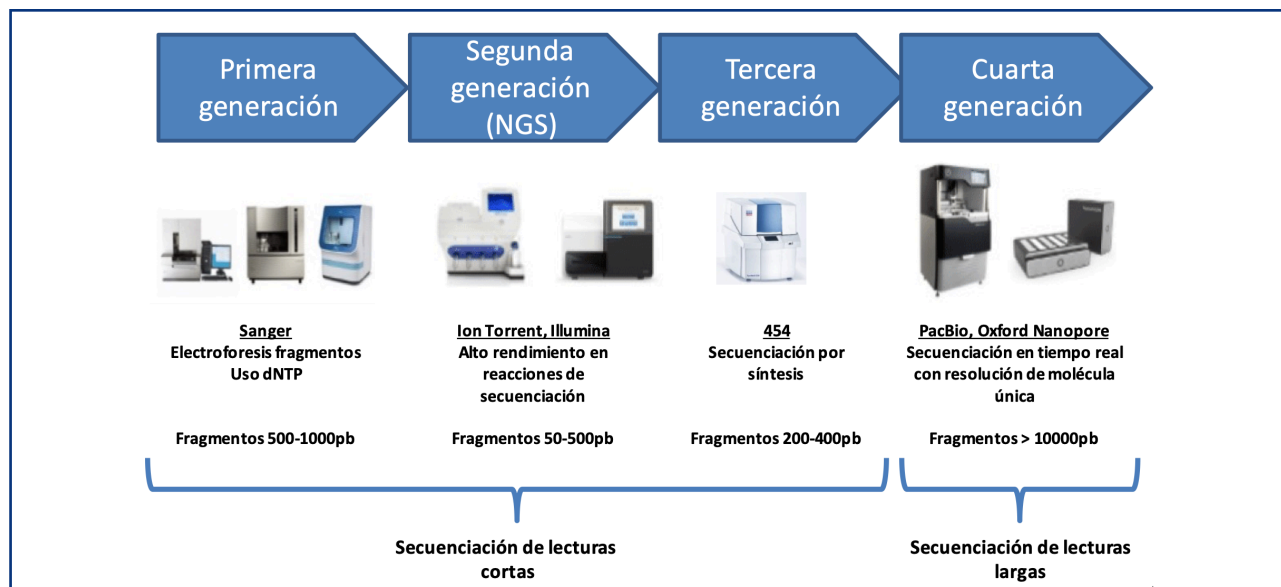


Figura 2. Tecnologías de secuenciación disponibles.

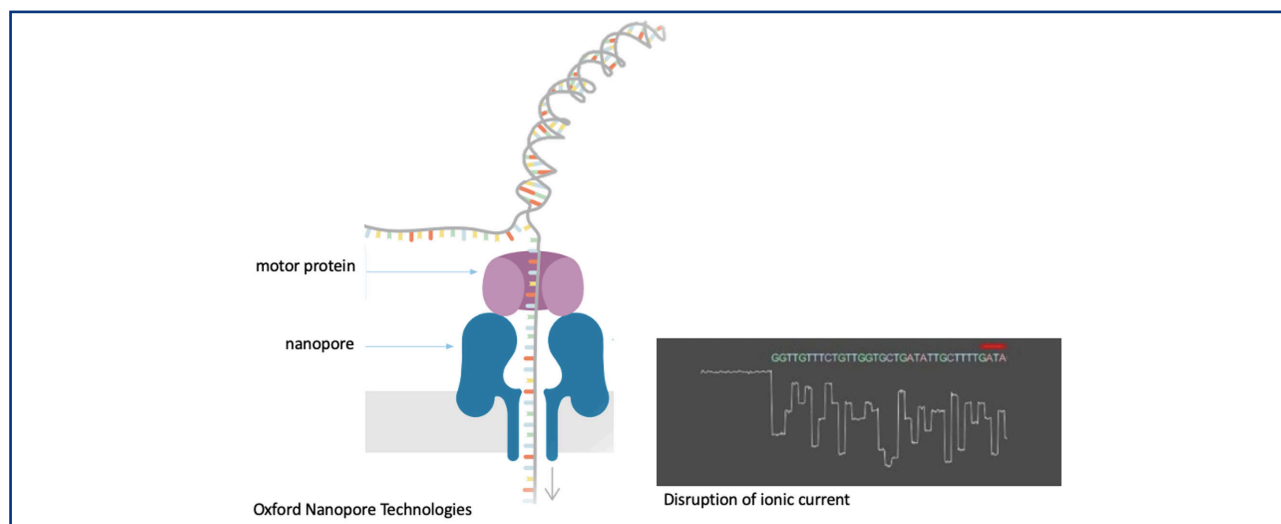


Figura 3. Representación esquemática del proceso de secuenciación con nanoporos y la interpretación de la diferencia de potencial que causa el paso del material genético por el poro.



en 48 horas de uso, y el promethION, que es de mayor rendimiento y con capacidad de secuenciar 24 o 48 *flowcells*, con un rendimiento de 50-100 Gb en 72 horas de uso.

## Aplicaciones de la secuenciación por nanoporos

### Estudio de variantes estructurales

Las variantes estructurales son alteraciones genéticas heterogéneas (deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones o translocaciones) que afectan a más de 50 pb, menos frecuentes que las variantes puntuales o pequeñas inserciones o deleciones, pero con mucha mayor carga patogénica (2).

Existen distintas técnicas que se han desarrollado para la detección de variantes estructurales, algunas de las cuales estudian el genoma completo (CGH *array*, SNP *microarray*, cariotipo, etc.), o dirigidas a regiones específicas (MLPA, FISH) (Tabla I), pero todas tienen importantes limitaciones, como la incapacidad de definir la extensión exacta de la alteración, y ninguna alcanza resolución nucleotídica (3,4).

Las técnicas de secuenciación de cuarta generación aparecen como idóneas para la detección y la caracterización de las variantes estructurales debido a su capacidad de secuenciar cadenas largas (5-7).

Nuestro grupo ha estudiado, de la mayor cohorte mundial de variantes estructurales que causan deficiencia de antitrombina (n = 39), una enfermedad rara, monogénica, con herencia dominante. Hemos analizado estas variantes estructurales que afectan al gen *SERPINC1*, que codifica antitrombina, em-

pleando diferentes métodos moleculares, que incluyen MLPA, LR-PCR y secuenciación por la plataforma Illumina, array de CGH y la secuenciación del genoma completo con tecnología de nanoporos empleando la plataforma minION y promethION (Fig. 4).

El estudio con nanoporos es el idóneo para la completa caracterización de las variantes estructurales. Detecta todas las variantes estructurales independientemente de su tamaño (desde 193 pb a 8 Mb) o tipo (deleciones o duplicaciones) y ha permitido conocer los puntos de cohorte de las variantes a nivel nucleotídico, lo que ha facilitado demostrar la presencia de elementos repetitivos, así como microhomologías. La presencia de estos elementos sugiere la existencia de un mecanismo común basado en replicación (BIR/MMBIR/FoSTeS) que involucra elementos repetitivos para la formación de variantes estructurales causantes de este desorden. Además, ha permitido resolver casos con resultados discrepantes obtenidos por otras técnicas (MLPA y LR-PCR), detectando en un caso una variante estructural compleja descubierta por primera vez en esta enfermedad (8).

### Estudio de casos de base molecular desconocida

En numerosas patologías existe un porcentaje de casos con fenotipo claro, pero con base molecular desconocida. Diferentes mecanismos y factores pueden justificar estos resultados, como las alteraciones genéticas en regiones regulatorias o la implicación de otros genes no descritos. Pero la existencia de alteracio-

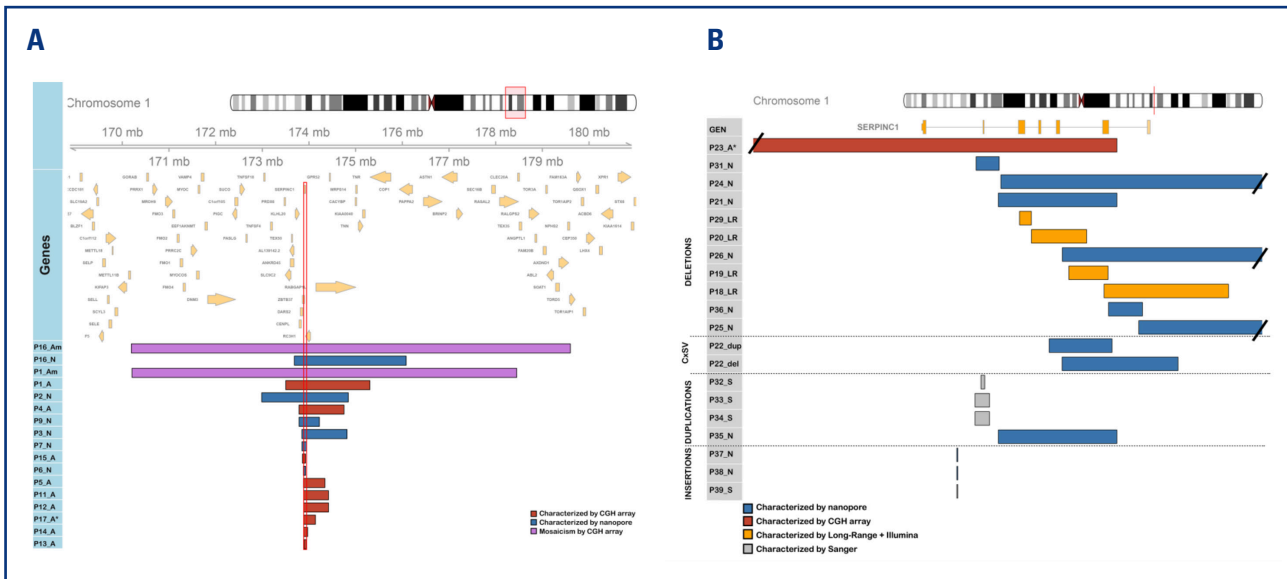
**Tabla I. Métodos de detección de variantes estructurales**

Método	Translocaciones	Inversiones	CNV (> 50 kb)	INDELS (1-50 kb)	Pequeñas VE (< 1 kb)	Punto de corte
<b>Genoma completo</b>						
Cariotipo	Sí (> 3 Mb)	Sí (> 3 Mb)	Sí (> 3 Mb)	No	No	No
Array de CGH	No	No	Sí (> 50 Mb)	No	No	No
SNP array	No	Sí	Sí	Sí	Sí (SNP)	No
<i>Paired-end sequencing</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
<i>Nanopore technology</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Dirigido</b>						
MLPA	No	No	No	Sí	Sí	No
RT-Qpcr	No	No	No	Sí	Sí	No
FISH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
VE: variantes estructurales; kb: kilobase; Mb: megabase.						

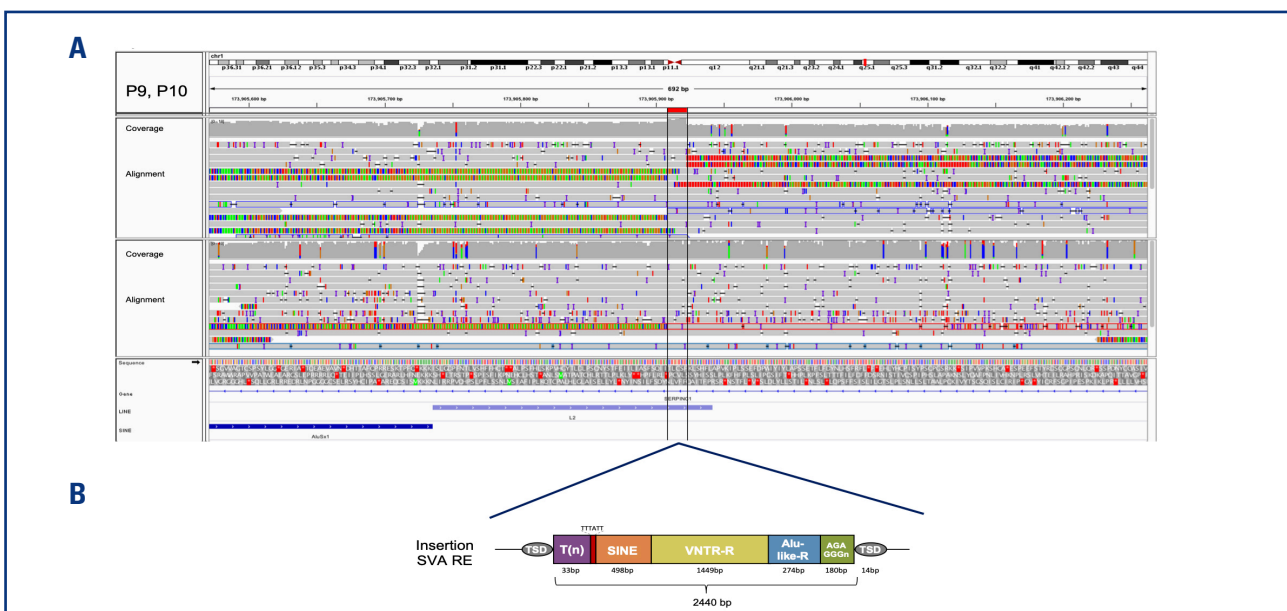
nes genéticas no detectadas debido a las limitaciones de las técnicas de secuenciación de lecturas cortas es quizás la causa más probable. El uso de la secuenciación de cuarta generación puede cubrir este hueco e identificar variantes de difícil diagnóstico por otras técnicas, como: translocaciones atípicas, variantes estructurales complejas o inserciones de grandes elementos repetitivos.

El uso de la secuenciación por nanoporos en 11 pacientes con deficiencia de antitrombina sin base molecular ha permitido detectar la base molecular de tres casos que comparten

la misma inserción de un elemento (SINE- VNTR- Alu) SVA en el intrón 6 de *SERPINC1* (Fig. 5). Este hallazgo aumenta el número de patologías causadas por la inserción de retrotransposones, lo que, junto a la dificultad diagnóstica para su identificación, sugiere que puede ser un mecanismo patogénico subestimado. Además, la resolución nucleotídica obtenida por la secuenciación por nanoporos ha permitido un ensamblaje *de novo* del SVA insertado, lo que demuestra que se trata de un nuevo elemento, del que hemos podido realizar estudios



**Figura 4.** Representación de variantes estructurales en deficiencia de antitrombina, detectadas por distintos métodos. A. Variantes estructurales que engloban más de un gen. B. Variantes estructurales que afectan parcialmente el gen *SERPINC1*.



**Figura 5.** Visualización de la inserción de un elemento SVA en el intrón 6 de *SERPINC1*. A. Representación de la visualización por IGV de los alineamientos de dos casos secuenciados por nanoporo. B. Esquema de la estructura del elemento SVA insertado.

filogenéticos. Además, y de nuevo gracias al estudio con nanoporos y al análisis de STR, demostramos el efecto fundador de esta variante (9).

### Secuenciación dirigida

La secuenciación mediante nanoporos no solo puede realizarse de ADN o ARN sin manipular, sino que también puede dirigirse a regiones específicas de interés y así optimizar la secuenciación, lo que reduce el uso de la *flowcell* y genera librerías de distintas muestras, lo que incrementa la profundidad de secuenciación en regiones específicas del genoma.

Existen distintas maneras de dirigir la secuenciación: a) mediante PCR convencional o LR-PCR, que va a permitir generar gran profundidad de lectura en la región amplificada; b) mediante la técnica de CRISPR/Cas9, cortando una región específica de genoma, sin alterar el material genético (10), y c) mediante enriquecimiento informático *in silico* (11).

Esta última aproximación es la aplicación más novedosa de esta tecnología y es posible debido a la capacidad de secuenciar en tiempo real. Gracias a esta propiedad, puede seleccionarse una región o unas regiones genómicas de interés (0,1-1 % del genoma) para que el secuenciador seleccione o descarte las lecturas que coincidan con la región indicada. Esta selección (enriquecimiento o depleción) se realiza informáticamente en cada uno de los poros que secuencian las cadenas de ADN que se introducen mediante una API que se ejecuta en el *software* de análisis de nanoporo: MinKnow.

Cualquiera de estas estrategias puede ser de gran utilidad para aprovechar las propiedades de la secuenciación por nanoporos cuando se tienen genes candidatos. Nuestro grupo tiene experiencia en el uso de enriquecimiento *in silico* para la identificación de variantes estructurales en genes candidatos. Hemos realizado estudios enriqueciendo 3 Mb, incluyendo distintos genes candidatos como: los genes *SERPINC1*, *F11*, *PAH* o incluso paneles de genes: 20 genes implicados en cáncer de mama y 12 genes implicados en albinismo (Fig. 6).

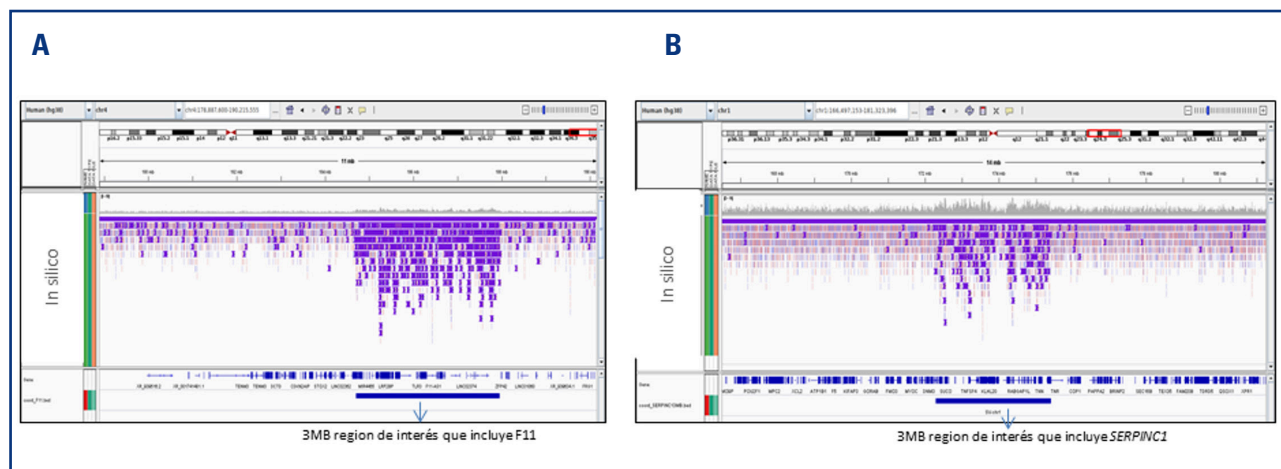
### Definición de haplotipos complejos

Determinar el haplotipo ligado de un alelo o el ligado a una mutación puede tener utilidad. La identificación de dos mutaciones puede tener diferentes consecuencias dependiendo de si se localizan o no en el mismo alelo. La determinación de variantes bialélicas es sencilla con secuenciación de cadenas largas (ya sea de genoma completo o secuenciación de PCR o de enriquecimiento dirigido) y tiene implicaciones en el tratamiento, el pronóstico y el seguimiento de diferentes enfermedades. También la determinación de haplotipos largos tiene utilidad evolutiva para la definición de variantes fundadoras de determinadas poblaciones o para establecer el origen materno o paterno de las variantes *de novo*, entre otras aplicaciones. Este tipo de estudios se escapa a las lecturas cortas y ha de recurrirse a otro tipo de técnicas, como: estudios familiares, clonación, etc.

Nuestro grupo ha desarrollado un método simple y eficaz para el estudio del haplotipado de la variante p.Thr147Ala de *SERPINC1*, presente en 14 pacientes con deficiencia de antitrombina. La secuenciación de grandes fragmentos de PCR en los portadores ha permitido definir 13 marcadores ligados a ella y presentes en el alelo mutado de todos los portadores de la p.Thr147Ala, lo que ha demostrado su efecto fundador en población africana (12) (Fig. 7).

### Epigenética

Al secuenciar material genético sin manipular, la secuenciación por nanoporos identifica cada una de las modificaciones de las bases nitrogenadas, ya que estas producen distintos cambios en la corriente iónica, que se recoge en el *rawdata*. Hasta la fecha, pueden estudiar las modificaciones epigenéticas tanto de ADN como de ARN, incluyendo: pseudouridine, N6-methyladenosine (m6A), 5-methylcytosine (5mC) y 7-methylguanosine (m7G) (13,14).



**Figura 6.** Representación de los alineamientos obtenidos en dos muestras secuenciadas por nanoporos mediante enriquecimiento *in silico* de 3 Mb de interés. A. Enriquecimiento de 3 Mb que incluye el gen F11. B. Enriquecimiento de 3 Mb que incluye el gen *SERPINC1*.

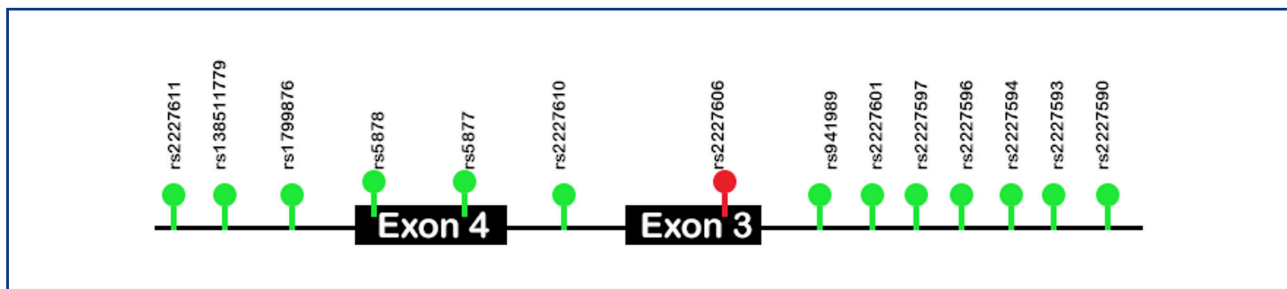


Figura 7. Marcadores genéticos ligados a la mutación p.Thr147Ala detectados por nanoporo.

## Transcriptómica

La secuenciación de ARN sin manipular ni fragmentar permite la secuenciación de transcritos completos mediante lecturas largas. Esta característica hace que el ARN-seq por nanoporos sea el método idóneo para la identificación y la cuantificación de transcritos alternativos, determina la extensión de la cola de poli-A y detecta variaciones epitranscriptómicas, cuyo impacto funcional está empezándose a estudiar (15).

## Limitaciones

La secuenciación con nanoporos tiene dos grandes limitaciones. El grado de error, especialmente de mutaciones puntuales, es relativamente elevado. No obstante, están desarrollándose nuevos procedimientos y *flowcells* que están consiguiendo tasas de aciertos que alcanzan el 98 % y, por tanto, podrían competir con la NGS también en este campo. El segundo punto débil de esta tecnología es la cobertura del genoma (o el precio que hay que pagar por conseguir una alta cobertura). Aunque, como hemos comentado, existen sistemas de enriquecimiento, sería deseable que estos procesos fueran más económicos y rápidos para conseguir la globalización de esta tecnología.

## Nuevas perspectivas

Actualmente están desarrollándose nuevas posibilidades de la secuenciación por nanoporos. Destacamos el estudio de la estructura tridimensional del ADN mediante un protocolo basado en captura conformacional de la cromatina y en la secuenciación de lecturas largas. Esta aproximación deja ver el estado tridimensional de la cromatina en el núcleo celular, lo que permitirá estudiar las regiones distales y proximales del genoma, lo que puede identificar elementos reguladores distales de muchos genes y su potencial implicación patológica (16). También tenemos que comentar la posibilidad de que la secuenciación con nanoporos pudiera aplicarse al campo de la proteómica. Aunque todavía con resultados muy preliminares, está estudiándose el uso de esta tecnología en la secuenciación de proteínas. Finalmente, debemos destacar el esfuerzo por conseguir un proceso de secuenciación y, sobre todo, de análisis bioinformático muy rápido, combinando diferentes mejoras bioinformáticas de alineamiento y análisis de datos. Estos avances han hecho que sea posible obtener un resultado de la secuenciación completa del geno-

ma humano en menos de 10 horas desde que se extrae la muestra de sangre al paciente (17).

## Conclusiones

La secuenciación de cuarta generación mediante nanoporos ofrece numerosas aplicaciones para el abordaje del diagnóstico molecular, con aplicaciones tanto clínicas como básicas. Destacamos su utilidad en 1) la completa caracterización de variantes estructurales, 2) la identificación de la base molecular de casos de difícil diagnóstico molecular mediante técnicas convencionales, 3) la resolución de grandes haplotipos de manera sencilla (lo que permite realizar estudios de origen de mutaciones o el diagnóstico de mutaciones bialélicas), 4) el estudio epigenético tanto de ARN como de ADN, y 5) la caracterización de transcritos alternativos. Finalmente, es un campo que puede abrir nuevas perspectivas en la base molecular de enfermedades de base genética, es relativamente sencillo y no requiere de grandes equipamientos para su desarrollo.

## Bibliografía

1. Roberts PJ. Human genome project. *Ann Chir Gynaecol* 2001;90:3.
2. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med* 2010;61:437-55.
3. Wan TSK. Cancer cytogenetics: An introduction. *Methods Mol Biol* 2017;1541:1-10
4. Wan TSK. Cancer cytogenetics: Methodology revisited. *Ann Lab Med* 2014;34:413-25.
5. Lam HYK, Mu XJ, Stütz AM, Tanzer A, Cayting PD, Snyder M, et al. Nucleotide-resolution analysis of structural variants using BreakSeq and a breakpoint library. *Nat Biotechnol* 2010;28:47-55.
6. Beyter D, Ingimundardottir H, Eggertsson HP, Björnsson E, Kristmundsdottir S, Mehringer S, et al. Long read sequencing of 1,817 Icelanders provides insight into the role of structural variants in human disease. *BioRxiv* 2019;848366.
7. Cretu Stancu M, Van Roosmalen MJ, Renkens I, Nieboer MM, Middelkamp S, De Ligt J, et al. Mapping and phasing of structural variation in patient genomes using nanopore sequencing. *Nat Commun* 2017;8:1-13.
8. De la Morena-Barrio B, Orlando C, Sanchís-Juan A, García JL, Padilla J, de la Morena-Barrio ME, et al. Molecular Dissection of Structural Variations Involved in Antithrombin Deficiency. *J Mol Diagn* 2022;24:462-75.
9. De la Morena-Barrio B, Stephens J, de la Morena-Barrio ME, Stefanucci L, Padilla J, Miñano A, et al. Long-Read Sequencing Iden-

- ties the First Retrotransposon Insertion and Resolves Structural Variants Causing Antithrombin Deficiency. *Thromb Haemost* 2022. DOI: 10.1055/S-0042-1749345
10. Gabrieli T, Sharim H, Fridman D, Arbib N, Michaeli Y, Ebenstein Y. Selective nanopore sequencing of human BRCA1 by Cas9-assisted targeting of chromosome segments (CATCH). *Nucleic Acids Res* 2018;46:E87.
  11. Martin S, Heavens D, Lan Y, Horsfield S, Clark MD, Leggett RM. Nanopore adaptive sampling: a tool for enrichment of low abundance species in metagenomic samples. *Genome Biol* 2022;23.
  12. Orlando C, de la Morena-Barrio B, Pareyn I, Vanhoorelbeke K, Martínez-Martínez I, Vicente V, et al. Antithrombin pThr147Ala: The First Founder Mutation in People of African Origin Responsible for Inherited Antithrombin Deficiency. *Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1716531
  13. Simpson JT, Workman RE, Zuzarte PC, David M, Dursi LJ, Timp W. Detecting DNA cytosine methylation using nanopore sequencing. *Nat Methods* 2017;14:407-10.
  14. Wongsurawat T, Jenjaroenpun P, Nookaew I. Direct Sequencing of RNA and RNA Modification Identification Using Nanopore. *Methods Mol Biol* 2022;2477:71-7.
  15. Mock A, Braun M, Scholl C, Fröhling S, Erkut C. Shallow nanopore RNA sequencing enables transcriptome profiling for precision cancer medicine. *BioRxiv* 2022:2022.05.31.494109
  16. Deshpande AS, Ulahannan N, Pendleton M, Dai X, Ly L, Behr JM, et al. Identifying synergistic high-order 3D chromatin conformations from genome-scale nanopore concatemer sequencing. *Nat Biotechnol* 2022;2022:1-12.
  17. Gorzynski JE, Goenka SD, Shafin K, Jensen TD, Fisk DG, Grove ME, et al. Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting. *N Engl J Med* 2022;386:700-2.



## Edición génica: posibilidades en hemostasia y trombosis

José Carlos Segovia Sanz

División de Tecnología Celular. Unidad de Innovación Biomédica. Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Unidad Mixta de Terapias Avanzadas. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM). Madrid

### Sistemas de edición génica

Los conceptos iniciales de modificación genética dirigida, o edición de genes, surgieron durante la década de los años sesenta y principios de los años setenta del pasado siglo, cuando se usaban enzimas de restricción para manipular el ADN (1,2), que creaban cortes específicos en este. En la década siguiente, Capecchi demostró que podían introducirse nuevas secuencias de ADN en el genoma mediante recombinación homóloga (HR), lo que permitió transferir cualquier modificación al genoma de una célula viva (3). En 1985, Smithies introdujo cambios genómicos específicos en el contexto de un trastorno sanguíneo con la inserción de un plásmido de ADN en el locus de la  $\beta$ -globina humana para corregir mutaciones dañinas en pacientes con talasemia y anemia falciforme (4). Sin embargo, la eficiencia de HR era muy limitada en células eucariotas. La solución a esta restricción apareció a fines de la década de los años ochenta y principios de los noventa del siglo pasado, cuando se descubrió que la inducción de una rotura de doble cadena (DSB) en el ADN de la célula mejoraba la HR en un punto genómico específico de manera muy eficiente (5,6). Un DSB activa los mecanismos de reparación del ADN endógeno de la célula en el sitio donde se induce el corte. Se conocen diferentes mecanismos de reparación. La unión de extremos no homólogos (NHEJ) y la unión de extremos mediada por microhomología (MMEJ) implican modificar los dos extremos rotos sin un molde para hacerlos compatibles para volver a unirse (7,8). NHEJ liga directamente los extremos rotos sin ningún molde. MMEJ repara los extremos rotos a través de una alineación de secuencias de microhomología, que se producen mediante resección de extremos (9,10). En HR, la reparación de la hebra rota se lleva a cabo siguiendo la homología con la hebra no afectada de la célula, que actúa como molde (11). HR es, por tanto, una reparación fidedigna y sin errores o cambios en la secuencia original, aunque ocurre con menos frecuencia que los mecanismos de reparación no fidedigna. Utilizando unos u otros mecanismos de reparación se consigue eliminar, insertar o incluso reemplazar fragmentos de ADN de una manera muy específica y seleccionada.

Para introducir DSB en un punto específico del genoma y con alta precisión se han desarrollado varias herramientas basadas en endonucleasas naturales, como meganucleasas, nucleasas de dedos de zinc (ZFN), nucleasas basadas en factores activadores de transcripción (TALEN [*transcription activator-like effector nucleases*]) o el sistema CRISPR/Cas, procedente de los mecanismos de inmunidad en bacterias (12).

El sistema CRISPR/Cas (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interesparadas y nucleasas Cas [asociadas a CRISPR]) es la plataforma desarrollada más recientemente en el campo de la edición del genoma. El sistema CRISPR/Cas ha cambiado el panorama de la edición de genes. Este recién llegado ha ampliado las posibles aplicaciones terapéuticas de la edición

de genes para modificar de una manera muy precisa el genoma. Es de una gran utilidad en investigación, pero también en su uso terapéutico, para corregir enfermedades. El descubrimiento del sistema CRISPR/cas comenzó en bacterias en 1993 (13). Sin embargo, no fue hasta 2012 que este sistema se desarrolló como una herramienta de edición genómica (14). El reconocimiento de ADN del sistema CRISPR/Cas se basa en interacciones ARN/ADN. El sistema está compuesto por un ARN que hace de guía (sgRNA) y una nucleasa (Cas9) que se encarga de generar la DSB en el ADN. El sgRNA reconoce la secuencia objetivo mediante el emparejamiento de bases estándar de Watson-Crick. Tiene que estar seguida por un motivo de ADN llamado "motivo adyacente *protospacer*" (PAM). Esta secuencia se ubica directamente aguas abajo de la secuencia diana en el ADN genómico. La nucleasa Cas9 reconoce esta interacción y realiza la escisión del ADN. El sistema CRISPR/Cas9 es ampliamente utilizado debido a su simplicidad y versatilidad. Los sistemas CRISPR/Cas tienen el potencial terapéutico para corregir genéticamente enfermedades hereditarias. Las hemoglobinopatías han sido el banco de trabajo para probar numerosos enfoques de edición de genes. Brevemente, el sistema CRISPR/Cas9 se ha utilizado para volver a expresar las globinas fetales, ya sea recreando la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH) (15) o eliminando el represor de globina fetal BCL11A (16,17). Esta última estrategia ya ha demostrado beneficio clínico en la corrección de la  $\beta$ -talasemia y de la anemia falciforme en pacientes (18). El gen *HBB* mutado ha sido editado genéticamente para recuperar una proteína de  $\beta$ -globina completamente funcional a través de la corrección de la mutación de células falciformes (19-22). Otra enfermedad eritroide hereditaria, la deficiencia en piruvato quinasa, se ha demostrado que puede corregirse a través de la edición de genes utilizando el sistema CRISPR/Cas (23). Hoy se han descrito y se han adaptado nuevos sistemas CRISPR/Cas para la edición de genes. Han surgido diferentes variaciones del sistema CRISPR/Cas9 original para ampliar las posibilidades de edición de genes. Las transposasas asociadas a CRISPR (24), los editores específicos de bases (25,26) y la edición facilitada o "*prime editing*" (27) han utilizado la propiedad de orientación del sistema CRISPR/Cas9 para conseguir una modificación genética más precisa (28,29). En los próximos años, la diversificación de los sistemas CRISPR/Cas facilitará nuevos enfoques para corregir estos trastornos hereditarios y otros muchos.

Como ya se ha mencionado, las roturas en el ADN inducen los mecanismos de reparación en el punto de rotura. Según la vía de reparación el tipo de modificación genómica será diferente. La vía de reparación NHEJ es la forma predominante de reparar DSB e implica una acumulación de inserciones o de eliminaciones aleatorias (*indels*) en el sitio de corte (30). Es activo en todas las fases del ciclo celular, aunque predominantemente repara DSB durante las fases G0 y G1 (31). Este es un mecanismo propenso

a errores y generalmente da como resultado un cambio de marco de lectura, a menudo creando codones de terminación prematuros o un polipéptido no funcional. Esta vía ha sido particularmente útil en experimentos genéticos de *knock-out* y en genómica funcional, pero también puede ser útil en la clínica cuando la disrupción génica ofrece una oportunidad terapéutica (32). NHEJ ha sido ampliamente investigado para corregir hemoglobinopatías. Como se mencionó anteriormente, la generación de *indels* en el gen *BCL11A*, que suprime la expresión de las globinas fetales, o en diferentes posiciones en el locus de la  $\beta$ -globina, cambia la expresión de la globina adulta a la expresión de la globina fetal con el fin de compensar los defectos de la adulta mutada (16-18,33). La otra vía, especialmente atractiva para explotar para fines clínicos, es la vía HR libre de errores. HR juega un papel esencial en la meiosis y la mitosis para intercambiar información genética entre cromátidas hermanas. Ocurre en una frecuencia relativamente baja en células de mamíferos porque es solo activo en las fases S-G2 en el ciclo celular (31). Esta vía de reparación necesita un molde de ADN homólogo, que puede utilizarse para programar modificaciones en genes. Mientras que NHEJ puede utilizarse para producir inactivaciones de genes, HR es útil para introducir cambios específicos en el sitio de destino. Este proceso se denomina *reparación dirigida por homología* (HDR). Para favorecer este HDR, el ADN exógeno que pretende introducirse en el genoma tiene que estar flanqueado por regiones de secuencias homólogas, complementarias a la región cercana al DSB. HDR se ha utilizado para introducir grandes secuencias de ADN con secuencias de ADN terapéutico para compensar la función del gen mutado como tratamiento potencial para las hemoglobinopatías (19), así como otras enfermedades hereditarias de RBC, como PKD (23). La introducción de un gran donante terapéutico, como se mencionó anteriormente, ofrecería una solución global para todos los pacientes, independientemente de la naturaleza de la mutación que porten. Resultados clínicamente aplicables (hasta un 70 % de HSPC editados) se han obtenido utilizando el sistema CRISPR/Cas9 combinado con un vector rAAV6 para introducir las secuencias de ADN correctoras, en HSPC para corregir problemas hematopoyéticos hereditarios, enfermedades como las hemoglobinopatías (34) y otras enfermedades hematopoyéticas, como la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (X-CGD) (35), el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) (36) y PKD (23).

### Aplicaciones y posibilidades tanto en las coagulopatías congénitas como en la patología trombótica

El tratamiento tradicional de las coagulopatías se ha centrado en la administración periódica de concentrados o de purificados del factor deficiente. Esta corrección hemostática es de corta duración, básicamente debida a la corta vida media de los factores de coagulación (aproximadamente 12 horas para el factor VIII, por ejemplo). Sin embargo, recientemente se han desarrollado nuevas alternativas para el tratamiento de estas coagulopatías congénitas, que incluyen la administración de factores recombinantes con una vida más extendida, anticuerpos, ARN, ARN mensajeros entregados en nanopartículas lipídicas, terapia celu-

lar, terapia génica o edición génica (37). Estas últimas estrategias proponen la posibilidad de una cura gracias a un tratamiento único frente a los protocolos de administraciones periódicas diarias, semanales o mensuales.

Centrándonos en edición génica como tratamiento único y definitivo, se ha demostrado que la introducción de un transgén FVI-II que codifica el dominio B (BDD)FVIII en el locus de la albúmina en un modelo de ratón con hemofilia A generó niveles estables de FVIII en el rango de 20 % a 400 % durante 2 años. La estrategia seguida consistió en la introducción de construcciones que codificaban la nucleasa spCas9, el ADNc de BDDFVIII y un sgRNA específico para el locus de la albúmina en hepatocitos usando tres vectores AAV8 (38). El locus de la albúmina se ha considerado un sitio genómico seguro para la integración de transgenes y, de hecho, los autores no encontraron ningún evento adverso más allá de disminuciones menores en la expresión de albúmina (5 %). El enfoque promete superar el problema de la dilución del transgén introducido, fenómeno que ocurre en protocolos de terapia génica de adición utilizando vectores AAV, que se mantienen de forma episomal en la célula, lo que dificulta el uso de la adición de genes basada en AAV en niños pequeños, que serían los principales beneficiarios de la normalización temprana del nivel de FVIII, lo que evita la aparición de enfermedades articulares. Sin embargo, la edición de genes mediada por AAV estimula preguntas de seguridad que necesitarán respuestas antes de pasar a la clínica.

El riesgo de efectos CRISPR/Cas9 fuera del sitio de corte elegido (*off-targets*), incluso si es mínimo, sigue siendo una preocupación por la generación de posibles mutaciones que generen efectos adversos no deseados. Además, los vectores utilizados para la entrega del material genético, los AAV, se integran eficientemente en las roturas inducidas por Cas9. Por otro lado, la expresión persistente de Cas9 puede conducir a genotoxicidad o provocar una respuesta inmune a células editadas genéticamente. Este último efecto ha sido ya minimizado mediante la utilización de nanopartículas lipídicas como sistema de entrega de las herramientas de edición génica.

Por último, es interesante destacar que la modificación génica *in vivo* en hígado mediante los sistemas de editores de bases está siendo ya ensayada en primates no humanos, así como en un ensayo clínico para el tratamiento de un tipo de hipercolesterolemia congénita (39). Estrategias similares para el tratamiento, tanto de coagulopatías congénitas como de la patología trombótica, se pondrán en marcha en un futuro próximo.

### Bibliografía

1. Smith HO, Welcox KW. A Restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. *J Mol Biol* 1970;51(2):379-91. DOI: 10.1016/0022-2836(70)90149-x
2. Scherer S, Davis RW. Replacement of chromosome segments with altered DNA sequences constructed in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76(10):4951-5. DOI: 10.1073/pnas.76.10.4951
3. Capecchi MR. Altering the genome by homologous recombination. *Science* 1989;244(4910):1288-92. DOI: 10.1126/science.2660260
4. Smithies O, Gregg RG, Boggs SS, Koralewski MA, Kucherlapati RS. Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. *Nature* 1985;317(6034):230-4. DOI: 10.1038/317230a0



5. Rudin N, Sugarman E, Haber JE. Genetic and physical analysis of double-strand break repair and recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1989;122(3):519-34. DOI: 10.1093/genetics/122.3.519
6. Rouet P, Smih F, Jasin M. Expression of a site-specific endonuclease stimulates homologous recombination in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(13):6064-8. DOI: 10.1073/pnas.91.13.6064
7. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(9):712-20. DOI: 10.1038/nrm1202
8. Guirouilh-Barbat J, Huck S, Bertrand P, et al. Impact of the KU80 pathway on NHEJ-induced genome rearrangements in mammalian cells. *Mol Cell* 2004;14(5):611-23. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.05.008
9. San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008;77:229-57. DOI: 10.1146/ANNUREV.BIOCHEM.77.061306.125255
10. Truong LN, Li Y, Shi LZ, et al. Microhomology-mediated End Joining and Homologous Recombination share the initial end resection step to repair DNA double-strand breaks in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(19):7720-5. DOI: 10.1073/PNAS.1213431110/-DCSUPPLEMENTAL
11. Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 1983;33(1):25-35. DOI: 10.1016/0092-8674(83)90331-8
12. Quintana-Bustamante O, Fañanas-Baquero S, Dessy-Rodríguez M, Ojeda-Pérez I, Segovia JC. Gene Editing for Inherited Red Blood Cell Diseases. *Front Physiol* 2022;13:848261. DOI: 10.3389/fphys.2022.848261
13. Mojica FJ, Juez G, Rodríguez-Valera F. Transcription at different salinities of *Haloflex mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol Microbiol* 1993;9(3):613-21. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb01721.x
14. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337(6096):816-21. DOI: 10.1126/science.1225829
15. Ye L, Wang J, Tan Y, et al. Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: An approach for treating sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(38):10661-5. DOI: 10.1073/pnas.1612075113
16. Canver MC, Smith EC, Sher F, et al. BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. *Nature* 2015;527(7577):192-7. DOI: 10.1038/nature15521
17. Brendel C, Guda S, Renella R, et al. Lineage-specific BCL11A knockdown circumvents toxicities and reverses sickle phenotype. *J Clin Invest* 2016;126(10):3868-78. DOI: 10.1172/JCI87885
18. Frangoul H, Altschuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384(3):252-60. DOI: 10.1056/nejmoa2031054
19. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, et al. CRISPR/Cas9  $\beta$ -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature* 2016;539(7629):384-9. DOI: 10.1038/nature20134
20. DeWitt MA, Magis W, Bray NL, et al. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med* 2016;8(360). DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9336
21. Hoban MD, Lumaquin D, Kuo CY, et al. CRISPR/Cas9-mediated correction of the sickle mutation in human CD34+ cells. *Mol Ther* 2016;24(9):1561-9. DOI: 10.1038/mt.2016.148
22. Lattanzi A, Camarena J, Lahiri P, et al. Development of beta-globin gene correction in human hematopoietic stem cells as a potential durable treatment for sickle cell disease. *Sci Transl Med* 2021;13(598). DOI: 10.1126/scitranslmed.abf2444
23. Fañanas-Baquero S, Quintana-Bustamante O, Dever DP, et al. Clinically relevant gene editing in hematopoietic stem cells for the treatment of pyruvate kinase deficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021;22:237-48. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.05.001
24. Klompe SE, Vo PLH, Halpin-Healy TS, Sternberg SH. Transposon-encoded CRISPR-Cas systems direct RNA-guided DNA integration. *Nature* 2019;571(7764):219-25. DOI: 10.1038/S41586-019-1323-Z
25. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-strand DNA cleavage. *Nature* 2016;533(7603):420-4. DOI: 10.1038/nature17946
26. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al. Programmable base editing of T to G C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017;551(7681):464-71. DOI: 10.1038/nature24644
27. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, et al. Search-and-Replace Genome Editing without Double-Strand Breaks or Donor DNA. *Nature* 2019;576(7785):149-57. DOI: 10.1038/s41586-019-1711-4
28. Li C, Georgakopoulou A, Mishra A, et al. In vivo HSPC gene therapy with base editors allows for efficient reactivation of fetal  $\gamma$ -globin in b-YAC mice. *Blood Adv* 2021;5(4):1122-35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003702
29. Newby GA, Liu DR. In vivo somatic cell base editing and prime editing. *Mol Ther* 2021;29(11):3107-24. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.09.002
30. Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18(8):495. DOI: 10.1038/NRM.2017.48
31. Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice. *Cell Res* 2008;18(1):134-47. doi: 10.1038/cr.2007.111
32. Leonova EI, Gainetdinov RR. CRISPR/Cas9 technology in translational biomedicine. *Cell Physiol Biochem* 2020;54(3):354-70. DOI: 10.33594/000000224
33. Lux CT, Pattabhi S, Berger M, et al. TALEN-Mediated Gene Editing of HBG in Human Hematopoietic Stem Cells Leads to Therapeutic Fetal Hemoglobin Induction. *Mol Ther - Methods Clin Dev* 2019;12(March):175-83. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.12.008
34. Dever DP, Porteus MH. The changing landscape of gene editing in hematopoietic stem cells: a step towards Cas9 clinical translation. *Curr Opin Hematol* 2017;24(6):481-8. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000385
35. De Ravin SS, Li L, Wu X, et al. CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Sci Transl Med* 2017;9(372). DOI: 10.1126/scitranslmed.aah3480
36. Rai R, Romito M, Rivers E, et al. Targeted gene correction of human hematopoietic stem cells for the treatment of Wiskott - Aldrich Syndrome. *Nat Commun* 2020;11(1). DOI: 10.1038/s41467-020-17626-2
37. Li N, Kaczmarek R. Curing Hemophilia: Repeated Treatments versus a One-Off Fix. *Mol Ther* 2020;28(5):1229-30. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.04.012
38. Zhang JP, Cheng XX, Zhao M, et al. Curing hemophilia A by NHEJ-mediated ectopic F8 insertion in the mouse. *Genome Biol* 2019;20(1):1-17. DOI: 10.1186/s13059-019-1907-9
39. Rothgangl T, Dennis MK, Lin PJC, et al. In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nat Biotechnol* 2021;39(8):949-57. DOI: 10.1038/s41587-021-00933-4

## CS-015. Agenesia de vena cava inferior, un estado trombofílico grave: análisis del registro multicéntrico del proyecto agenesia VCI

Bravo-Pérez, C<sup>1</sup>; de la Morena-Barrio, ME<sup>1</sup>; Blanco, A<sup>1</sup>; Revilla, N<sup>2</sup>; Asenjo, S<sup>3</sup>; Bonanad, S<sup>4</sup>; Castro, N<sup>5</sup>; Marcellini, S<sup>6</sup>; Lasa, M<sup>7</sup>; Palomino, D<sup>8</sup>; Infante, MS<sup>9</sup>; Corral, MA<sup>10</sup>; Pagán, J<sup>1</sup>; Rodríguez-Sevilla, JJ<sup>11</sup>; Rodríguez, JA<sup>12</sup>; Sevivas, TS<sup>13</sup>; Morello, D<sup>14</sup>; Vicente, V<sup>1</sup>; Lozano, ML<sup>1</sup>; Corral, J<sup>1</sup>; en nombre del Grupo del Proyecto Agenesia VCI<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia - IMIB-Arixaca. CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>6</sup>Hospital General de Segovia. Segovia. <sup>7</sup>Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. <sup>8</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>9</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>10</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. <sup>11</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>12</sup>Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>13</sup>Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra. Coimbra, Portugal. <sup>14</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. <sup>15</sup>Grupo del Proyecto Agenesia VCI

### Introducción

La agenesia de la vena cava inferior (AVCI) es una malformación congénita rara. No se conoce etiología, pero se ha sugerido que podría ser el resultado de un evento trombotico durante el desarrollo intrauterino o perinatal. Nuestro grupo ha descubierto una elevada prevalencia de AVCI (70 %) en portadores de la variante de antitrombina Budapest 3 homocigota, que causa una de las trombofilias más graves descritas (*Am J Hematol* 2021;96:1363-73). Estos resultados promovieron la puesta en marcha del *Proyecto Agenesia VCI*, cuyo objetivo principal consiste en la creación de un registro multicéntrico de pacientes con AVCI para profundizar en su caracterización sistemática, centrada en el fenotipo trombotico y su asociación con trombofilias.

### Métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada de casos con evidencia radiológica de AVCI en 15 hospitales de España y Portugal, mediante la aplicación de un software de extracción automatizada de datos de informes radiológicos generados entre 2010-2021. Se recogieron variables clínicas (historia trombotica, estudios de trombofilia), y anatómico-radiológicas, centradas en la localización de la AVCI y la descripción de malformaciones asociadas.

### Resultados

Reclutamos 202 pacientes, de los cuales 197 fueron incluidos en el análisis por presentar evidencia radiológica directa de AVCI

(Tabla I). La edad media fue  $51,2 \pm 22,3$  años, 91 casos (46,2 %) eran mujeres. Globalmente, 115 (58,7 %) desarrollaron trombosis. En 22 de ellos (22/115, 19,1 %), el diagnóstico de AVCI fue concurrente al del evento trombotico. Cabe destacar que la clínica trombotica fue equiparable (incluso superior) a la propia de la mayoría de las trombofilias congénitas, con episodios tempranos (mediana: 33,7 años), mayormente idiopáticos (71,2 %) y de elevada recurrencia (36,5 %); de manera que 77 casos (77/101, 76,2 %) recibían anticoagulación crónica. Sesenta pacientes sintomáticos (60/115, 52,2 %) habían sido remitidos a unidades de trombosis y hemostasia para estudio, y de éstos, 19 (31,7 %) presentaban trombofilia: deficiencia de antitrombina, proteína C/S ( $n = 6$ ) y polimorfismos protromboticos ( $n = 13$ ) (Tabla I). A nivel anatómico-radiológico, 50 (25,4 %) tenían AVCI del segmento hepático exclusivamente, mientras que 147 (74,6 %) presentaban afectación de segmentos extrahepáticos (renal, infrarrenal). Los datos demográficos fueron similares entre los dos grupos, pero los casos con AVCI extrahepática mostraron una tasa trombotica más alta (69,4 % frente a 26,0 %,  $p < 0,0001$ ) y un fenotipo clínico más grave (Tabla I). Las trombosis asociadas a las AVCI extrahepáticas mostraron evidente predominio por el territorio vascular proximal de los miembros inferiores, así como debut más temprano y con mayor tasa de recurrencia que las secundarias a AVCI hepática. La ratio de embolismo pulmonar (TEP:TVP) fue significativamente inferior en las AVCI extrahepáticas frente a las hepáticas (0,12 vs. 0,5,  $p = 0,01$ ), sugiriendo que el defecto anatómico previene la embolia pulmonar vía VCI (“efecto filtro VCI”). Finalmente, el perfil de malformaciones congénitas asociadas difirió significativamente entre los grupos (Tabla II).

**Tabla I. Características basales, clínica trombotica y malformaciones asociadas a la cohorte global de pacientes con AVCI, y comparación entre casos con agenesia hepática vs. extrahepática**

	Cohorte global (n = 197)	AVCI hepática vs. extrahepática		P†
		AVCI hepática (n = 50)	AVCI extrahepática (n = 147)	
Sexo, n mujeres (%)	91 (46,2 %)	26 (54,0 %)	60 (43,5 %)	0,20
Edad, años (media, DE)	$51,2 \pm 22,3$	$54,3 \pm 26,3$	$50,1 \pm 20,7$	0,24
Trombosis, n casos (%)	115 (58,4 %)	13 (26,0 %)	102 (69,4 %)	< 0,001

Continúa en la página siguiente

**Tabla I (Cont.). Características basales, clínica trombotica y malformaciones asociadas a la cohorte global de pacientes con AVCI, y comparación entre casos con agenesia hepática vs. extrahepática**

	Cohorte global (n = 197)	AVCI hepática vs. extrahepática		P†
		AVCI hepática (n = 50)	AVCI extrahepática (n = 147)	
<i>Fenotipo trombotico asociado a AVCI</i>	n = 115	n = 13	n = 102	
Diagnóstico concurrente AVCI, n (%)	22 (19,1 %)	1 (7,7 %)	20 (19,6 %)	0,46
Edad 1º episodio, años (mediana, RIC)	33,7 (22,7-54,9)	38,4 (22,7-56,8)	33,3 (23,3-52,3)	0,46
<i>Tipo de trombosis (localización), n (%)</i>	92 (80,0 %)	6 (46,2 %)	86 (84,3 %)	
TVP	9 (7,8 %)	0	9 (8,8 %)	0,001
-Con TVCI concurrente	6 (5,2 %)	0	6 (5,9 %)	0,03
-Con TEP concurrente	7 (6,1 %)	3 (23,0 %)	4 (3,9 %)	0,05
TEP	14 (12,2 %)	4 (30,8 %)	10 (9,8 %)	1,00
Trombosis esplácnica	2 (2,0 %)	0	2 (2,0 %)	0,01
Accidente cerebrovascular	0,14	0,5	0,12	0,02
Ratio embolismo (TEP:TVP)	42 (36,5 %)	1 (7,7 %)	41 (40,2 %)	0,04
<i>Trombosis recurrente, n (%)</i>	1 (1-6)	1 (1-1)	1 (1-6)	0,11
Recurrencias por paciente (mediana, mín. – máx.)	52/73 (71,2 %)	2/5 (40 %)	50/68 (73,5 %)	
Algún evento idiopático, n/N (%)				
Anticoagulación crónica, n/N (%)	77/101 (76,2 %)	2/7 (28,6 %)	75/94 (79,8 %)	0,008
<i>Alteraciones protromboticas clásicas</i>				
Casos referidos a Unidades H&T, n (%)	60 (52,2 %)	8 (61,5 %)	52 (51,0 %)	0,56
Estudios trombofilia positivos, n/N (%)	19/60 (31,7 %)	0	19/52 (36,5 %)	0,04
Clasificación trombofilia, n (%)	n = 19	n = 0	n = 19	NA
Def. anticoagulantes endógenos	6 (31,6 %)	0	6 (31,6 %)	NA
-Deficiencia antitrombina	4 (21,1 %)	0	4 (21,1 %)	NA
-Deficiencia proteína C/S	2 (10,5 %)	0	2 (10,5 %)	NA
Polimorfismos protromboticos	13 (68,4 %)	0	13 (68,4 %)	NA
-FVL (het)	10 (52,6 %)	0	10 (52,6 %)	NA
-PT G20210A (het)	2 (10,5 %)	0	2 (10,5 %)	NA
-FVL & PT G20210A (doble het)	1 (5,3 %)	0	1 (5,3 %)	NA

†Valores p para la comparación de proporciones entre los grupos AVCI del segmento hepático exclusivo vs. AVCI con afectación de segmentos extrahepáticos. AVCI: agenesia de vena cava inferior. FVL: factor V Leiden. Het: heterocigoto. NA: no aplicable. PTG20210A: protrombina G20210A. RIC: rango intercuartílico. VCI: vena cava inferior. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVCI: trombosis de vena cava inferior. TVP: trombosis venosa profunda. Unidades T&H: Unidades de trombosis y hemostasia.

**Tabla II. Malformaciones congénitas y síndromes polimalformativos específicos identificados en los pacientes con AVCI. Comparación entre casos con agenesia hepática vs. extrahepática**

	Cohorte global (n = 197)	AVCI hepática vs. extrahepática		P†
		AVCI hepática (n = 50)	AVCI extrahepática (n = 147)	
Otras malform. congénitas, n (%)	63 (32,0 %)	23 (46,0 %)	40 (27,2 %)	0,02
<i>Malform. relacionadas a la AVCI, n (%)</i>	38 (19,3 %)	8 (16,0 %)	30 (20,4 %)	0,48
Agnesia/ hipoplasia renal	7 (3,6 %)	0	7 (4,8 %)	0,12
-Sd. KILT, N (%)	6 (3,1 %)	0	6 (4,1 %)	0,15
Otras anomalías VCI/ ilíacas	17 (9,6 %)	6 (12,0 %)	13 (8,8 %)	0,52
Anomalías cardíacas	13 (6,6 %)	2 (4,0 %)	11 (7,5 %)	0,37

Continúa en la página siguiente

**Tabla II (Cont.). Malformaciones congénitas y síndromes polimalformativos específicos identificados en los pacientes con AVCI. Comparación entre casos con agenesia hepática vs. extrahepática**

	Cohorte global (n = 197)	AVCI hepática vs. extrahepática		P†
		AVCI hepática (n = 50)	AVCI extrahepática (n = 147)	
<i>Síndromes polimalformativos</i>	36 (18,3 %)	17 (34,0 %)	19 (12,9 %)	0,001
Con <i>situs inversus</i>	19 (9,6 %)	13 (26,0 %)	6 (4,1 %)	< 0,001
-Sd. Kartagener	1 (0,5 %)	1 (2,0 %)	0	0,25
Con malform. vasculares múltiples	7 (3,6 %)	0	7 (4,7 %)	0,20
-Sd. Klippel-Trenaunay	2 (1,0 %)	0	2 (1,4 %)	NA
-Hemangioma gigante	1 (0,5 %)	0	1 (0,7 %)	NA
-Poliquistosis renal	1 (0,5 %)	0	1 (0,7 %)	NA
-Linfedema primario	1 (0,5 %)	0	1 (0,7 %)	NA
Esclerosis tuberosa	1 (0,5 %)	1 (2,0 %)	0	0,25
Sd. Ehlers-Danlos	1 (0,5 %)	1 (2,0 %)	0	0,25
Sd. Poland	2 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)	1,00
Cromosopatías	1 (0,5 %)	1 (2,0 %)	0	0,25

†Valores p para la comparación de proporciones entre los grupos AVCI del segmento hepático exclusivo vs. AVCI con afectación de segmentos extrahepáticos. AVCI: agenesia de vena cava inferior. KILT: complejo AVCI, agenesia renal y trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

## Conclusiones

Nuestros resultados muestran la existencia de dos formas de AVCI, con distintos fenotipos trombóticos, mucho más marcado en el caso de la extrahepática. A pesar del alto riesgo trombótico que asocian, estos pacientes permanecen en una alta proporción fuera de la valoración por parte de hematólogos. Nuestro trabajo

apoya el uso de trombotprofilaxis en situaciones de alto riesgo, y de anticoagulación a largo plazo en casos sintomáticos, sobre todo si presentan trombosis recurrentes. Se debe garantizar un manejo multidisciplinar, así como futuros estudios que evalúen la utilidad clínica del cribado de trombofilia en AVCI.

*Financiación: PI21/00174&CM20/00094(ISCIII&FEDER).*



**38<sup>th</sup> World Congress  
of the International  
Society of Hematology  
(ISH)**





## Platelets 2022

CHAIRS: Gail Rock M.D. University of Ottawa. Ottawa, Canada  
Eduardo Anguita M.D. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain

### Current perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura

Gail Rock  
University of Ottawa. Ottawa, Canada

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a very uncommon disease with a long history marked by periodic episodes in which new evidence and treatments have markedly changed the course of this once fatal disease. Some of the most recent developments offer novel and exciting approaches to both our understanding and management of TTP and indeed, to thrombosis in general. This paper aims to review some of the significant events leading to the relatively good outcome which patients can expect today.

It is now almost 100 years since the first description of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was published in 1924 by Eli Moschowitz (1), who reported a single case of a fatal disease, marked by “hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries” in a 16 year-old girl. At that time, he remarked that Dr. Max Lederer (2) had treated four similar cases successfully using a single blood transfusion. Then, in 1959 Rubenstein (3) and co-workers used fresh whole blood exchange to treat what was then called TTP.

More than a quarter of a century after the disease was first described, Bukowski et al (4) reported, in 1977, that exchange transfusion, using only plasma, reversed the course of disease in two patients. The rationale given for this success with plasma exchange (PE) was that there was a missing Factor which was deficient in the plasma of patients with TTP and that this Factor was provided by the allogeneic plasma. In retrospect, this was quite a remarkable observation at the time, given later information on the lack of a functional enzyme in these patients.

In 1966 Amorosi and Ultmann (5) reported that without the use of PE therapy, the mortality rate was greater than 90% and although early reports of exchange transfusion with whole blood generally were associated with a response rate of only 50%, this was much better when only plasma was used as a replacement fluid.

In 1991, the Canadian Apheresis Group (6) reported on a national, randomized controlled trial which entered 102 patients comparing plasma exchange (PE) to plasma infusion in the treatment of TTP and found that the use of therapeutic PE increased the overall survival rate to approximately 80 %-representing a complete reversal of the mortality: survival ratio in this disease.

#### Plasma exchange protocols

PE has now become standard first-line therapy for TTP. It is generally initiated on a daily basis with 1.5 plasma volumes ex-

changed each day for the first few days, and then a minimum of one plasma volume is exchanged daily until an increase in platelet count is achieved and maintained (usually  $150 \times 10^9/L$ ).

Over the course of time there has been considerable discussion regarding the appropriate fluid for use in plasma exchange. There are a few reports that indicate that albumin, used for the first half of an exchange procedure followed by plasma, is better than using FFP alone. However, no prospective randomized trial has addressed this issue. Interestingly, as early as 1977 Byrnes and Khurana (7) suggested that cryo supernatant plasma might be superior to FFP in the treatment of TTP. The rationale for this was that CSP contains less von Willebrand Factor (VWF) than plasma and does not contain the larger molecular weight forms of this protein. Even at that time it was recognized that VWF played a major role in the pathogenesis of TTP and it was well documented that the platelet clumps which occlude the vasculature were unusual in that they were composed of platelets and VWF.

A subsequent pilot study by the Canadian Apheresis Group (CAG), on the use of CSP in TTP, which enrolled 18 patients who failed the first course of PE therapy and then received an additional seven exchanges with CSP, appeared to support this rationale with 83% of the patients responding by one month (8). However, subsequent attempts to undertake a large-scale RCT to conclusively prove this concept were unsuccessful primarily due to funding restrictions. Many smaller studies have been inconclusive on this point.

However, it is important to consider that, if von Willebrand Factor is part of the problem, it would seem impractical to add exogenous VWF to the circulation. Given the mechanism of action of Caplacizumab, the latest drug used in the treatment of TTP, which acts by binding to VWF and blocking its interaction with platelets, it would seem that using a VWF deficient replacement fluid, which also contains ADAMTS 13 (as CSP does) would be preferable. Delivery of a lower dose of VWF when albumin is first used as a wash out solution before plasma is replaced may explain the results noted above.

Overall, TTP patients receive very large volumes of plasma (40 L on average according to the Canadian database) so concern for viral transmission has led many practitioners to use solvent detergent treated plasma as the exchange fluid and, generally speaking, the response rates appear to be equivalent to those obtained with plasma.

## Pathophysiology of TTP

Over the years there has been considerable discussion regarding the possible cause of TTP and there have been reports of a number of biochemical and other changes in these patients. Immune complexes, anti-endothelial cell and antiplatelet antibodies were described early on.

We have reported on the presence of antiplatelet antibodies directed to CD 36 the 88 kD thrombospondin receptor also known as GP IV when found on the surface of the platelet (9). While it required different methodologies to demonstrate these antibodies in all patients it was clear that this was a common finding. CD 36 antibodies are known to be platelet activating. It was later determined that there is an anatomic restriction of CD 36 expression in microvascular endothelial cells but not on endothelial cells of the large vessels (10) which would explain the relative distribution of the microthrombi in TTP.

A seminal finding in the treatment of TTP then occurred with the reports of Tsai et al (11) and Furlan et al. (12) in 1998 that there was a functional deficiency of an enzyme, ADAMTS-13, due to the presence of an inhibitory antibody in the plasma of patients with TTP. This enzyme is responsible for converting newly released ultra large von Willebrand Factor multimers into smaller forms which do not have the same high affinity for platelet binding. It is considered that, with inhibition of ADAMTS13 the newly released unusually large molecular weight (ULMW) which have an extremely high affinity for platelet binding continue to circulate in the vessels, bind platelets with great affinity and its aggregates are deposited on the vessel walls of the microcirculation and cause the organ damage seen in this disease.

## Pharmaceuticals

A wide variety of drugs have been used to treat TTP usually in conjunction with PE or when PE therapy fails. As often happens in a disease of unknown etiology, steroids were assessed. In 1981 Bukowski et al (13) reported an overall response rate to high dose corticosteroids (usually prednisone) of approximately 10 %.

Given the known involvement of platelets in the microthrombi, various antiplatelet agents, most often aspirin and dipyridamole, were used with an overall response rate of 50 % (14).

Then, in 2005, Koulava and coworkers reported three cases of refractory thrombocytopenia in which rituximab, a chimeric monoclonal antibody to CD 20, was successfully used (15). As TTP was increasingly considered to be an autoimmune antibody-mediated disease this approach was soon widely adopted.

Benefit was seen in various aspects of the disease: Scully reported good results with upfront rituximab used in combination with PE in 40 newly diagnosed TTP patients (based on ADAMTS 13 levels) where the addition of rituximab led to a reduction in relapses from 20-50 % to 10 % compared with historical registry-based controls (16).

In 2015 the CAG reported on a study in which 40 refractory and relapsed patients were given plasma exchange and rituximab at a dose of 375 mg on weeks one, two, three, and four (17). The results were impressive in showing that at one year, 85 % of relapsing and refractory patients survived.

The results were also informative in demonstrating that the effects of rituximab on the CD 20 cell count were not immediate and it took some time (approximately two weeks) for the CD 20 counts to be significantly lowered (Fig. 1). In this study we also followed the levels of ADAMTS 13 and its inhibitor (Fig. 2) and these, again, showed a delay in the return to normal or near normal values (18).

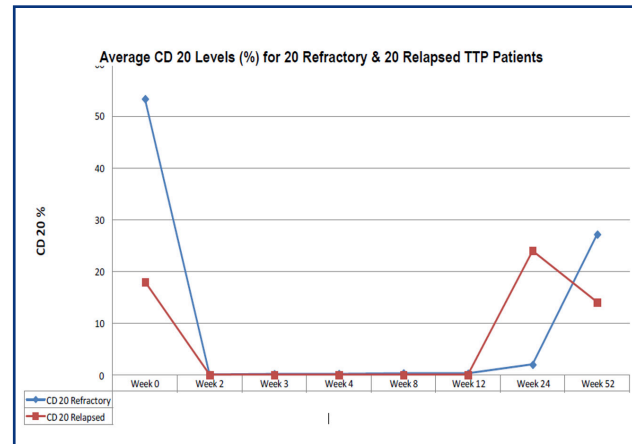


Figure 1. CD 20 levels after rituximab.

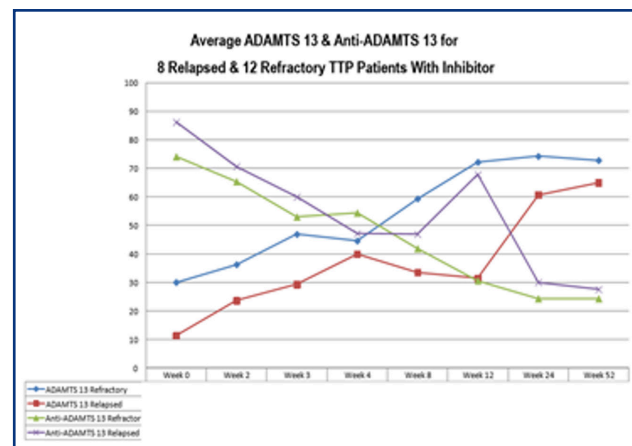


Figure 2. ADAMTS 13 and antibody levels.

Therefore, although there is a long-term benefit to the use of rituximab in shutting off antibody production, the delay in effect is significant and during this time the microthrombi continue to be formed causing significant morbidity and mortality.

And so, the development, clinical trials, and real-world experience with Caplacizumab a humanized bivalent variable domain only immunoglobulin fragment (nanobody) has been greeted with great enthusiasm by practitioners throughout the world.

The concept of this antibody, which was first developed in llamas by a small company from Belgium, is that by blocking the 1b-IX-V platelet binding site on von Willebrand Factor, clot formation will be prevented. The first in-human evaluation of

this anti-von Willebrand Factor therapeutic aptamer, then called ARC1779, in healthy humans was reported in 2007 (19) and the initial experience from a double-blind placebo-controlled study of the drug was published in the American Journal of Hematology in 2011 by Cataland et al (20). It is interesting to note that in this paper the authors tracked the median ARC 1779 concentrations and the free VWF A1 domains over a 14- day dosing period. On day one, following the first dose of drug, there was only about a 10% level of free A1 domains indicating a very high level of blockage of the binding site. Subsequently, the levels stayed below 30 % until tapering of the drug. This would indicate a dose response situation in which the addition of an exchange fluid containing additional von Willebrand Factor, as mentioned previously, could serve to shift the percent inhibition accomplished by a constant, set dose of drug.

Unfortunately, that study was halted after entering nine patients due to financial problems with the then sponsoring company, Ablynx. This is a recurrent theme throughout the history of TTP which, as a rare disease, albeit one with an interesting and complex mechanism, has been a challenge to study both because of the small number of patients at any one location and, most importantly, the financial support required.

Then, in 2016 the efficacy of the drug, now called Caplacizumab, was assessed in a phase 2 trial which showed benefit in terms of time to normalization of platelet count, the recurrence of TTP, the number of patients who developed refractory disease as well as the number of major thromboembolic events (21).

The Hercules trial was a multicenter double-blind controlled trial that randomized 145 patients with TTP to receive Caplacizumab or placebo during plasma exchange and for 30 days thereafter. Patients receiving Caplacizumab had a shorter time to normalization of the platelet count than those on placebo (2.69 days versus 2.88 days). They also had a lower incidence of a composition of TTP related death, recurrence of TTP or a thromboembolic event during the treatment. A lower rate of recurrence of TTP during the trial was also reported (22).

There have since been a number of publications describing the use of Caplacizumab in the real world and these have supported the general findings from the Hercules trial (23,24).

Consequently, there is now widespread use of the drug in conjunction with plasma exchange although there has been considerable difficulty in many countries in having the drug approved for reimbursement even if licensed by governments.

It is understood that the drug does not treat the primary cause of the disease but rather the thrombotic manifestations. As noted above the immunosuppression required to reduce antibody production takes some considerable period of time. This is supported by the data from Pavenski et al et al (25) which showed that corticosteroids with or without rituximab, are not immediately effective. They further reported that while Caplacizumab reduced the rate of the composite endpoint of TTP related death, exacerbation, and major thromboembolic events this was irrespective of baseline immunosuppression regime.

However, by using Caplacizumab upfront, it is possible to decrease or prevent platelet microthrombi from forming during the early period of disease before immunosuppression kicks in. And it is the microthrombi that result in death.

One potential difficulty in using Caplacizumab is absolute reliance on the platelet count as a marker of disease. This is because the platelet count will be artificially raised since blockade of von Willebrand Factor binding will prevent platelet consumption. However, the antibody formation, the primary cause of the thrombotic events is not affected by the drug and requires PE and immunosuppression.

This is reflective of the situation for the other markers that have historically been used in TTP. In the 1960s, it was considered that the patient did not have TTP unless they exhibited a pentad of signs and symptoms that included thrombocytopenia, schistocytic anemia, fever, neurological signs, and renal disease.

It is now known that these are not all absolute diagnostic criteria for TPP since early in the disease only a low platelet count and fragmented red cells may be seen and the other signs and symptoms present following thrombotic insult.

Similarly, at one point, an ADAMTS 13 level of < 5 % was required as the diagnostic cut off (11). Subsequently, this was raised to a level of < 10 and even now there is some discussion concerning the absolute value. Certainly, a level of < 10, with the other laboratory and clinical signs of TTP provides a good determinant of diagnosis. However, it is patients with intermediate enzyme levels but all the other signs and symptoms of TTP that remained a diagnostic enigma. This is particularly true since, in our studies, we have found that these patients respond to plasma exchange. The question being pondered by various funding agencies is whether these patients should also receive Caplacizumab.

It should be noted that other pharmaceutical agents are being developed for use in TTP. One of these, Microlyse is a thrombolytic agent that targets VWF and degrades microthrombi and is reported to act more rapidly than blockade of platelet-VWF interactions with Caplacizumab.

Another and potentially most important drug for the treatment of TTP is an ADAMTS13 concentrate. At present there are ongoing clinical trials to assess efficacy and we await the results with great enthusiasm. While it is certain to find an immediate role in treating patients with congenital TTP the specifics of application in acquired disease are not yet worked out although preliminary information is encouraging. Of particular interest to this author is the finding that some patients with congenital TTP and no functional enzyme but with high levels of ULVWF multimers may not demonstrate disease. Why is that? Should these patients receive ADAMTS concentrate?

## Current approach to treatment

In 2022 a working group of the International Society on Thrombosis and Haemostasis addressed the issue of TTP and published good practice statements for the clinical care of patients (26). Other societies have also issued guidelines for treatment.

The major challenge which has faced patients, even in the past decade, has been in getting a correct diagnosis. Given the rarity of the disorder it was not uncommon for the disease to be unrecognized at presentation. Today, the definition of the patient with a thrombotic microangiopathy includes a very high probability of the diagnosis of TTP. Appropriate clinical assessment and

laboratory workup, including an evaluation of the blood smear, are essential starting points. Given a high degree of suspicion, plasma exchange should be started as soon as possible. Should the labs indicate an ADAMTS13 of < 10 % corticosteroids will be initiated and depending on location, selected or all confirmed cases of TTP should receive Caplacizumab. In this author's opinion, should the average ADAMTS13 levels not be available or intermediate and the clinical situation strongly suggests TTP then plasma exchange should be initiated and evaluated for effect after several days.

These are interesting times in the history of thrombosis with the recent Covid 19 pandemic clearly showing us how a viral infection and even immunization against it can result in thrombosis. As long ago as 1982 Brain and Neame postulated that soluble immune complexes resulting from the response to bacterial or viral infection may interact with platelets and cause them to aggregate and release (10). In the future, it will be important to apply the lessons learned from Covid to our understanding of thrombotic thrombocytopenic purpura and other such diseases. Because we still don't know what causes it- the antibody formation.

Is it a virus?

## References

- Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924;24:21-4.
- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hayaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 1925;36:89-93.
- Rubinstein MA, Kagan BM, MacGillviray, Merliss R, Sacks H. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med* 1959;51:1409-19.
- Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977;50:413-7.
- Amorosi EI, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:139-59.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. and the Members of the CASG. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1991;325:393-7.
- Byrnes JJ, Rudy Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpuras with plasma. *N Engl J Med* 1977;297:1386-9.
- Rock G, Shumak K, Sutton D, Buskard N, Nair R and Members of the CAG. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *British J Haematol* 1996;94:383-6.
- Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD26 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1994;88:816-25.
- Wright JF, Wang H, Hornstun A, Hogarth M, Mody M, Garvey MB, et al. Freedman. Characterization of platelet glycoproteins and platelet/endothelial cell antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *British J Haematol* 1999;107:546-55.
- Tsai HM, Lian Ec. Antibodies to von Willebrand Factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl Med* 1998;339:1578-84.
- Furlan BM, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand Factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
- Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, Groppe CW, Weick JK, Livingston RB. Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. *Semin Thromb Hemost* 1981;7:1-14.
- Amorosi EL, Karpatkin S. Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1977;86:102-6.
- Koulova L, Dutcher AD, O'Boyle JP, Eapen KP, Wiernik S. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005;78:49-54.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-53.
- Clark WF, Rock G, Foley R, Barth D, Webert K, Yenson P, et al. A Phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory TTP treated with Rituximab. *Br J Haematol* 2015;170(2):208-17.
- Rock G, Andronov A, Weger S, Abouhadjar H, Barth D, Clark W, et al; Absence of Viral Complications When Using Rituximab to Treat TTP with Plasma Exchange. *Blood* 2015;126(23):2261.
- Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand Factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation* 2007;116:2678-86.
- Cataland S, Peyvandi F, Mannucci P, Lammle B, Kremer Hovinga JA, Machin S, et al. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012;87(4):430-2. DOI: 10.1002/ajh.23106
- Peyvandi F, Scully M, Kremer-Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Tersago for the Titan Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl M J* 2016;374(6):511-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1505533
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al, for the HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl M J* 2019;380(4):335-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311
- Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world evidence of Caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021;137(13):1731-40. DOI: 10.1182/blood.2020007599
- Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with Caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021;137(6):733-42. DOI: 10.1182/blood.2020008021
- Pavenski K, Knoebl P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Coppo P, Peyvandi F, et al. Efficacy of Caplacizumab in Patients with aTTP in the HERCULES Study According to Initial Immunosuppression Regimen. *Blood* 2019;134(Suppl.1):2365.

# Sesión Plenaria

**Coordinadores:** **Dr. Ramón García Sanz**

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

**Dr. Joan Carles Reverter Calatayud**

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona  
Presidente de la SETH*

**Dra. Dolores Caballero**

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca  
Presidenta del Comité Científico de la SEHH*

**Dra. Pilar Llamas Sillero**

*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid  
Presidenta del Comité Científico de la SETH*





### SP-01. Los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal de pacientes con linfoma no Hodgkin mejoran la respuesta a la terapia CAR-T CD19

García-Vicente, Roberto<sup>1</sup>; Rodríguez-García, Alba<sup>1</sup>; Gómez-Gordo, Rubén<sup>2</sup>; Ortega-Hernández, Adriana<sup>2</sup>; Ancos, Raquel<sup>1</sup>; Serrano, Sandra<sup>1</sup>; Modrego, Javier<sup>2</sup>; Leivas, Alejandra<sup>1</sup>; Valeri, Antonio<sup>1</sup>; Jiménez-Ubieto, Ana<sup>1</sup>; Sánchez-Pina, Jose María<sup>1</sup>; Paciello, Maria Liz<sup>1</sup>; Gómez-Garre, Dulcenombre<sup>2</sup>; Martínez-López, Joaquín<sup>1</sup>; Linares, María<sup>3</sup>

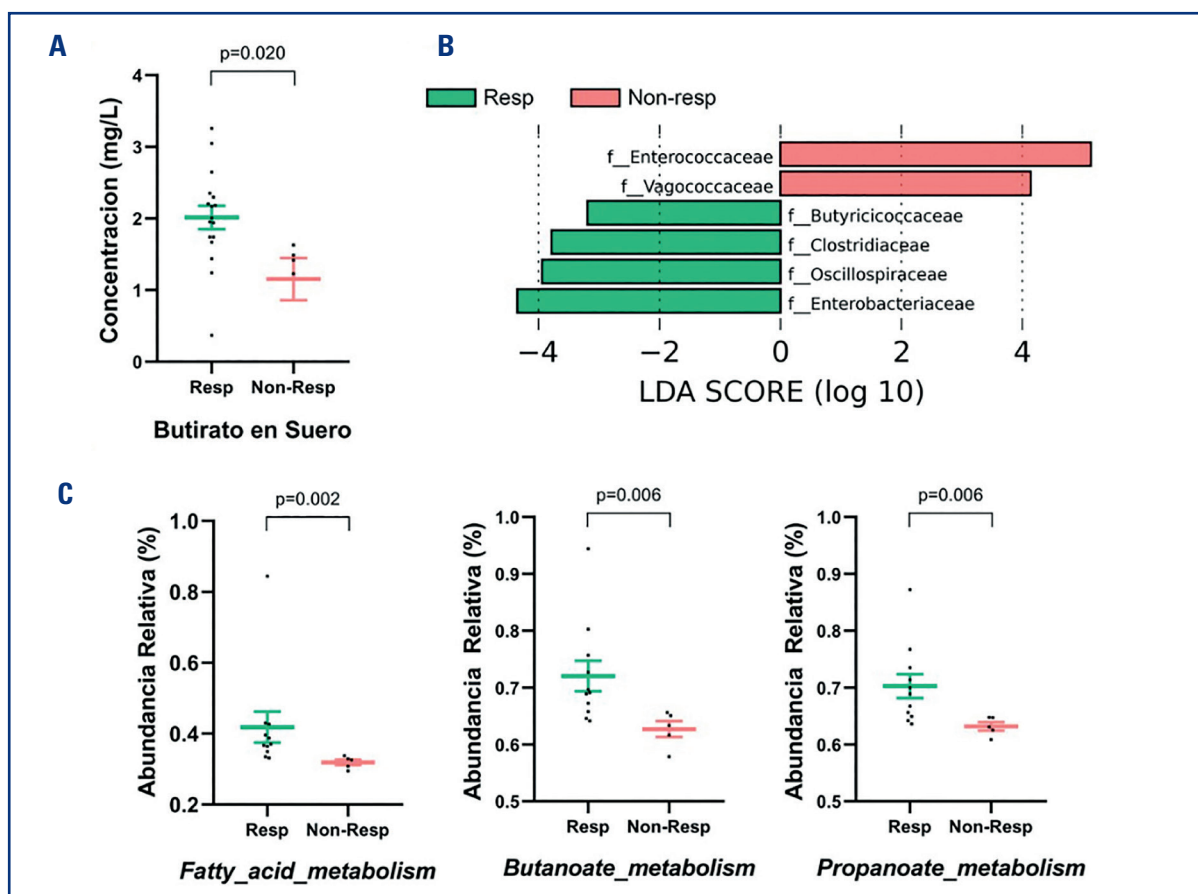
<sup>1</sup>Departamento de Hematología Traslacional. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H120-CNIO. CIBERONC, Madrid. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Vascul y Microbiota. Hospital Clínico San Carlos-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

**Introducción:** Los ácidos grasos de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFAs), como el butirato, son metabolitos producidos por la microbiota intestinal que pueden afectar a la proliferación, activación y apoptosis de células inmunes. Previamente, nuestro

grupo ha encontrado diferencias en la diversidad y composición de la microbiota de pacientes con LNH asociadas a la respuesta primaria al tratamiento con células CAR-T (García-Vicente *et al. Haematologica. 2021;106(S2):63*). Ahora, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar el papel pronóstico y mecanismos de acción de los SCFAs en estos pacientes.

**Métodos:** Se seleccionaron 24 pacientes con LNH tratados con CAR-T CD19 previo a la aféresis, siendo clasificados según su respuesta primaria en respondedores y no respondedores. En muestras de suero se cuantificaron los niveles circulantes de SCFAs mediante LC-MS. Además, se utilizó una muestra fecal para secuenciar el ARNr 16S microbiano y se analizó mediante QIIME2, usando PICRUST2 para predecir funciones metagenómicas. Linfocitos T fueron aislados de PBMCs de donantes sanos, cultivados en placa cubierta con anti-CD3/28 durante 72 horas y posteriormente expuestos a butirato. Finalmente, se realizaron curvas dosis-respuesta en líneas celulares de LNH expuestas a SCFAs durante 48 horas y se realizó una caracterización molecular mediante *western blot* y qPCR.

**Resultados:** El análisis de SCFAs circulantes reveló una mayor concentración de butirato en los pacientes que generaron respuesta al tratamiento (Fig. 1A). De esta forma, hemos podido encontrar



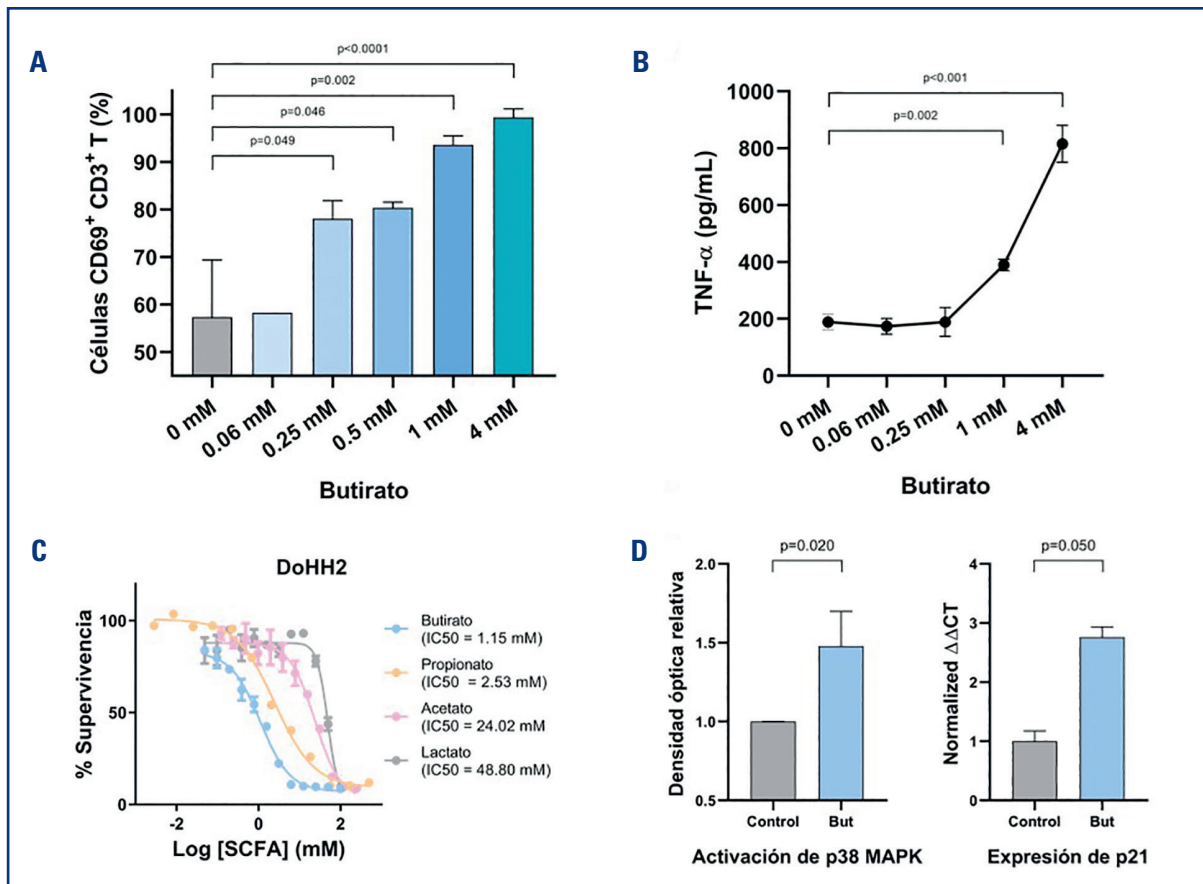
**Figura 1.** A. Concentración de butirato en suero de pacientes (n = 24) antes de la infusión de CAR-T. B. Análisis LEfSe (*Linear Discriminant Analysis Effect Size*) de abundancia de familias en la microbiota (n = 16). C. Abundancia relativa de predicción de vías metabólicas KEGG (n = 16).



diferencias en la microbiota asociadas a la producción de SCFAs según la respuesta. Así, los pacientes respondedores presentaron una mayor abundancia relativa de grupos productores de SCFAs, especialmente butirato, como como *Butyrificoccaceae*, *Clostridiaceae* y *Oscillospiraceae* (Fig. 1B). El análisis metagenómico, que permitió inferir el perfil funcional de la microbiota, concluyó que el microbioma de los respondedores estaba enriquecido en rutas relacionadas con el metabolismo de los SCFAs (Fig. 1C). De forma interesante, encontramos que el butirato potenciaba la activación de cultivos primarios de linfocitos T (Fig. 2A-B). Finalmente, los SCFAs inhibieron la proliferación de líneas celulares tumorales de linfoma en el rango milimolar (Fig. 2C), mediante la desregulación de la vía MAPK y la expresión de p21 (Fig. 2D).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en este trabajo confirman el impacto de la microbiota intestinal sobre la terapia CAR-T en pacientes con LNH. Específicamente, la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, se asocia con una mejor respuesta primaria. Este metabolito con propiedades bioactivas, podría mejorar la eficacia del tratamiento como posible coadyuvante o modificador químico de las células CAR-T.

**Financiación:** Este estudio ha sido financiado por un proyecto "Ideas Semilla" de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y por la Fundación CRIS Contra el Cáncer. R.G.V. disfruta de una Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU19/04933) concedida por Ministerio de Universidades.



**Figura 2.** A. Expresión del marcador de activación CD69 y (B) concentración de TNF-α en el sobrenadante de linfocitos T en presencia de butirato durante 24 horas (n = 3). C. Curvas de dosis-respuesta en línea celular de LNH (DoHH2) para SCFAs. D. Activación de p38 MAPK (fosforilación-p38/p38) y expresión de p21 en células DoHH2 expuestas a butirato 1 mM.

**SP-02. Identificación de subclones responsables de la transformación de Richter en fases iniciales de la leucemia linfática crónica**

Nadeu, F<sup>1</sup>; Royo, R<sup>2</sup>; Massoni-Badosa, R<sup>3</sup>; Playa-Albinyana, H<sup>1</sup>; García-Torre, B<sup>1</sup>; Duran-Ferrer, M<sup>1</sup>; Delgado, J<sup>4</sup>; González, M<sup>5</sup>; Climent, F<sup>6</sup>; Bosch, F<sup>7</sup>; López-Guillermo, A<sup>4</sup>; Rossi, D<sup>8</sup>; Gaidano, G<sup>9</sup>;

Puente, XS<sup>10</sup>; García-Roves, PM<sup>11</sup>; Colomer, D<sup>1</sup>; Heyn, H<sup>3</sup>; Maura, F<sup>12</sup>; Martín-Subero, JI<sup>1</sup>; Campo, E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, España. <sup>2</sup>Barcelona Supercomputing Center (BSC). Barcelona, España. <sup>3</sup>CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG). Barcelona Institute of Science and Technology (BIST). Barcelona, España. <sup>4</sup>Hospital Clínic. Barcelona, España. <sup>5</sup>Biología Molecular e Histocompatibilidad. IBSAL-Hospital Universitario.

Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca, España. <sup>6</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. España. <sup>7</sup>Department of Hematology. Vall d'Hebron Institute of Oncology. Vall d'Hebron University Hospital. Barcelona, España. <sup>8</sup>Oncology Institute of Southern Switzerland. Bellinzona, Switzerland. <sup>9</sup>Division of Hematology. Department of Translational Medicine. University of Eastern Piedmont. Novara, Italy. <sup>10</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto Universitario de Oncología. Universidad de Oviedo. Oviedo, España. <sup>11</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. España. <sup>12</sup>Myeloma Service. Sylvester Comprehensive Cancer Center. University of Miami. Miami, Florida. EE. UU.

**Introducción:** La transformación de Richter (TR) es una evolución tumoral paradigmática en la que la leucemia linfática crónica (LLC), una neoplasia indolente de células B maduras, se transforma en un linfoma de alto grado, generalmente linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), confirmando un pronóstico adverso. Los mecanismos (epi)genómicos que dictan la TR y su dinámica temporal son, en gran parte, desconocidos. Los objetivos de este estudio fueron reconstruir la historia evolutiva de la TR y descifrar los procesos moleculares subyacentes.

**Métodos:** Caracterizamos el genoma completo (WGS), el epigenoma (metilación del ADN, H3K27ac, ATAC-seq) y el transcriptoma (RNA-seq), combinados con análisis de secuenciación de ADN/ARN de célula única y experimentos funcionales, de 19 pacientes con LLC que desarrollaron TR antes ( $n = 3$ ) o después del tratamiento con quimioinmunoterapia ( $n = 6$ ) y terapias dirigidas (inhibidores del receptor de células B (BCR) o BCL2,  $n = 10$ ). Analizamos 54 muestras longitudinales cubriendo hasta 19 años de evolución de la enfermedad.

**Resultados:** El perfil genético de la TR es independiente de los diferentes tipos de tratamiento y se caracteriza por un compendio de alteraciones en genes implicados en vías de ciclo celular, MYC y NF- $\kappa$ B, frecuentemente alterados mediante un único evento catastrófico como cromotripsis y cromoplexia. El genoma de la TR también alberga la huella de procesos mutacionales relacionados con tratamientos de la fase de la LLC, lo que sugiere una diversificación temprana de los subclones que darán lugar a la transformación. En este sentido, la reconstrucción filogenética basada en la WGS y los análisis de secuenciación del ADN/ARN de célula única identificaron una diversificación muy temprana de LLC que condujo a la aparición de células con alteraciones genéticas *drivers* y perfiles transcripcionales de la TR ya en el momento del diagnóstico de la LLC. Estos pequeños subclones se mantuvieron latentes durante 6-19 años hasta su rápida expansión asociada con la transformación clínica. Si bien el metiloma de la TR refleja la identidad de su célula de origen y historia proliferativa, la configuración de la cromatina y su programa transcripcional convergen en la sobreexpresión de reguladores del ciclo celular, receptores tipo Toll y genes relacionadas con las vías de señalización de MYC, MTORC1 y OXPPOS, así como en una regulación a la baja de la vía del BCR. Este cambio fenotípico se relacionó con la activación de un conjunto de factores de transcripción. Experimentos *in vitro* confirmaron que las células de la TR tienen un mayor consumo de oxígeno y una menor señalización del BCR que las células de la LLC. La resistencia de la TR

a la inhibición del BCR es concordante con sus niveles altos de OXPPOS y bajos de BCR, lo que se asemeja al LBDCG-OXPPOS resistente a la inhibición del BCR. Por último, la inhibición de la vía de OXPPOS redujo significativamente la proliferación de las células de la TR en experimentos *in vitro*.

**Conclusiones:** Estos hallazgos demuestran la aparición temprana de subclones de la TR y revelan nuevas dianas terapéuticas para la, una vez expandida, agresiva transformación de Richter.

### SP-03. Ampliando la diversidad del transcriptoma de la hemostasia mediante secuenciación de ARN hepático humano mediante nanoporos

Garrido Rodríguez, P<sup>1</sup>; Padilla Ruiz, J<sup>1</sup>; Ramos Molina, B<sup>2</sup>; Frutos Bernal, MD<sup>3</sup>; Cifuentes Riquelme, R<sup>1</sup>; de la Morena Barrio, ME<sup>1</sup>; Bravo Pérez, C<sup>1</sup>; Vicente, V<sup>1</sup>; Lozano, ML<sup>1</sup>; Corral, J<sup>1</sup>; de la Morena Barrio, B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Grupo de Obesidad y Metabolismo. IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Introducción:** La identificación masiva de transcritos se ha basado hasta ahora en la secuenciación por lecturas cortas de ADNc y posterior ensamblado del transcriptoma con algoritmos específicos. Sin embargo, esto limita la identificación de ciertos transcritos. La secuenciación de cadena larga podría aportar más información sobre la diversidad transcripcional y por ende proteica, lo que afectaría a sistemas tan sensibles como la hemostasia. Este estudio explora las posibilidades de RNA-Seq de cadena larga por nanoporo para definir la diversidad del transcriptoma hepático humano, centrado en la variabilidad de los genes de la hemostasia.

**Métodos:** Se secuenció el ARNm de hígado de 15 pacientes sometidos a cirugía bariátrica con MinION y el kit SQK-RNA002. El ensamblado *de novo* se realizó con FLAIR v1.5.1 y GENCODE v39 como anotación de referencia. El resultado se filtró con SQANTI3 v4.1.3. Se seleccionaron los genes implicados en hemostasia según la ISTH ([https://www.isth.org/page/GinTh\\_GeneLists](https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists)). El estudio de las muestras fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y los pacientes prestaron consentimiento informado.

**Resultados:** La secuenciación generó 4,8M de lecturas con 789 bases de media, asignables a 11155 genes. Se identificaron 4570 nuevos transcritos potenciales, ausentes en GENCODE. Para los 98 genes de hemostasia se reportaron 183 isoformas de 63 genes, todas salvo 3 identificadas en dos o más pacientes. El 55 % presentó más de una isoforma, siendo el más variable el del fibrinógeno gamma (FGG), con 15 (Fig. 1A). La mitad de los transcritos ya estaban descritos, siendo 92 nuevos, de los que 91 se debían a nuevas combinaciones de puntos de corte canónicos (Fig. 1B). De estos, 48 presentaban retención intrónica y 43 distintas combinaciones de exones. Según predicciones, solo 20 de las nuevas formas sufrirían

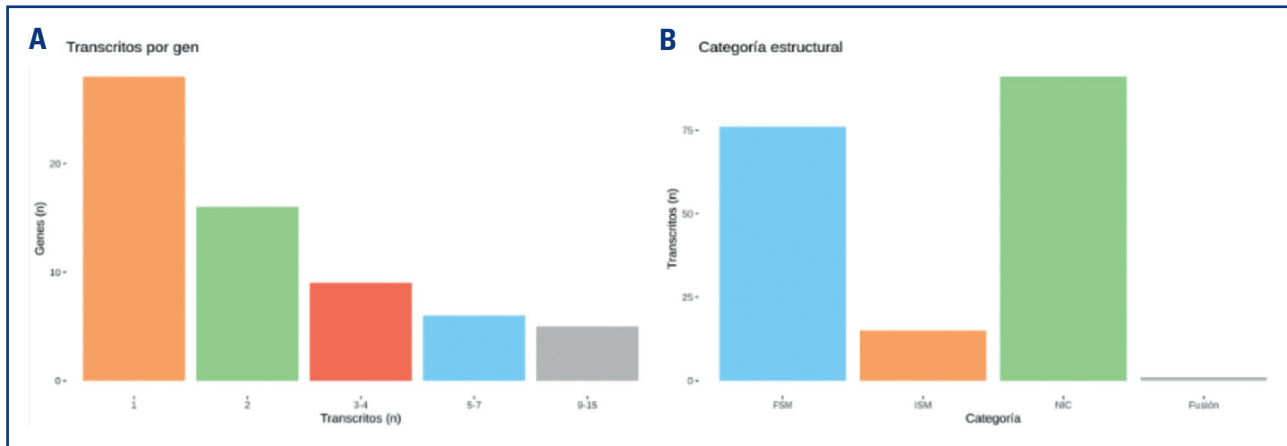
degradación por mutación terminadora. La mayor parte de transcritos mostraron bajo nivel de expresión (114, TPM < 10), pero 69 (22 nuevos) tenían expresión media-alta.

Destacó la identificación de un posible transcrito de fusión de los genes vecinos PRSS53 y VKORC1 (Fig. 2).

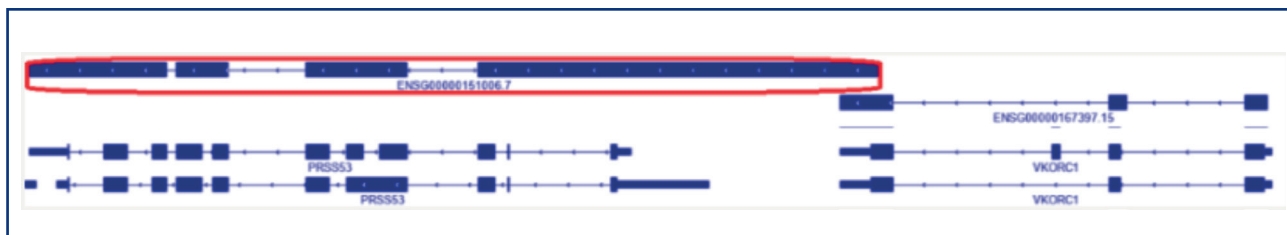
**Conclusiones:** La secuenciación de RNA por nanoporos duplica la diversidad transcripcional de las técnicas convencionales gracias a la secuenciación directa del ARN y las lecturas largas.

Este estudio con 15 muestras de hígado humano identificó nuevos transcritos del sistema hemostático que podrían generar nuevas proteínas, ampliando la variabilidad de este y cuya implicación fisiológica y patológica, así como su impacto en terapias debe explorarse en nuevos estudios.

*Financiación:* PI21/00174; PMP21/00052(ISCIII,FEDER,NG); PI20/00505; CP19/00098.



**Figura 1.** Análisis de transcritos para genes de la hemostasia identificados mediante secuenciación por nanoporos del ARNm de 15 muestras de hígado humano. A. Número de isoformas por gen. B. Tipos de transcritos detectados: FSM (*full-splice match*, correspondencia directa con la referencia), ISM (*incomplete splice match*, fragmento correspondiente a la referencia), NIC (*novel in catalog*, nueva combinación de puntos de corte ya conocidos), fusión (forma que abarca más de un gen).



**Figura 2.** Transcrito de fusión identificado en este estudio que implica a los genes PRSS53 y VKORC1.

#### SP-04. Variantes germinales en ERCC6L2 en síndromes mielodisplásicos en adultos a edad temprana: lesiones somáticas concurrentes e impacto clínico

Carrillo-Tornel, Salvador<sup>1</sup>; Chen-Liang, Tzu Hua<sup>1</sup>; Yeguas, Ana<sup>2</sup>; Santiago, Marta<sup>3</sup>; Pomares, Helena<sup>4</sup>; Bernal, Teresa<sup>5</sup>; Teruel-Montoya, Raúl<sup>1</sup>; López-Cadenas, Félix<sup>2</sup>; Liquori, Alessandro<sup>3</sup>; González, Teresa<sup>2</sup>; Such, Esperanza<sup>3</sup>; López-Andrade, Bernardo<sup>6</sup>; Solé, Francesc<sup>7</sup>; Xicoy, Blanca<sup>8</sup>; Hernández-Mohedo, Francisca<sup>9</sup>; Arnán, Montserrat<sup>4</sup>; Cervera, José<sup>3</sup>; Díez-Campelo, María<sup>2</sup>; Jerez, Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. CRH-IMIB. Universidad de Murcia. Murcia. <sup>2</sup>Complejo

Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politécnic La Fe. CIBERONC. Valencia; <sup>4</sup>Institut Català d'Oncologia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. IUOPA, ISPA. Oviedo. <sup>6</sup>Hospital Universitario Son Espases. IdISBa. Palma de Mallorca. <sup>7</sup>Josep Carreras Leukaemia- Research Institute. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>8</sup>Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Badalona, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

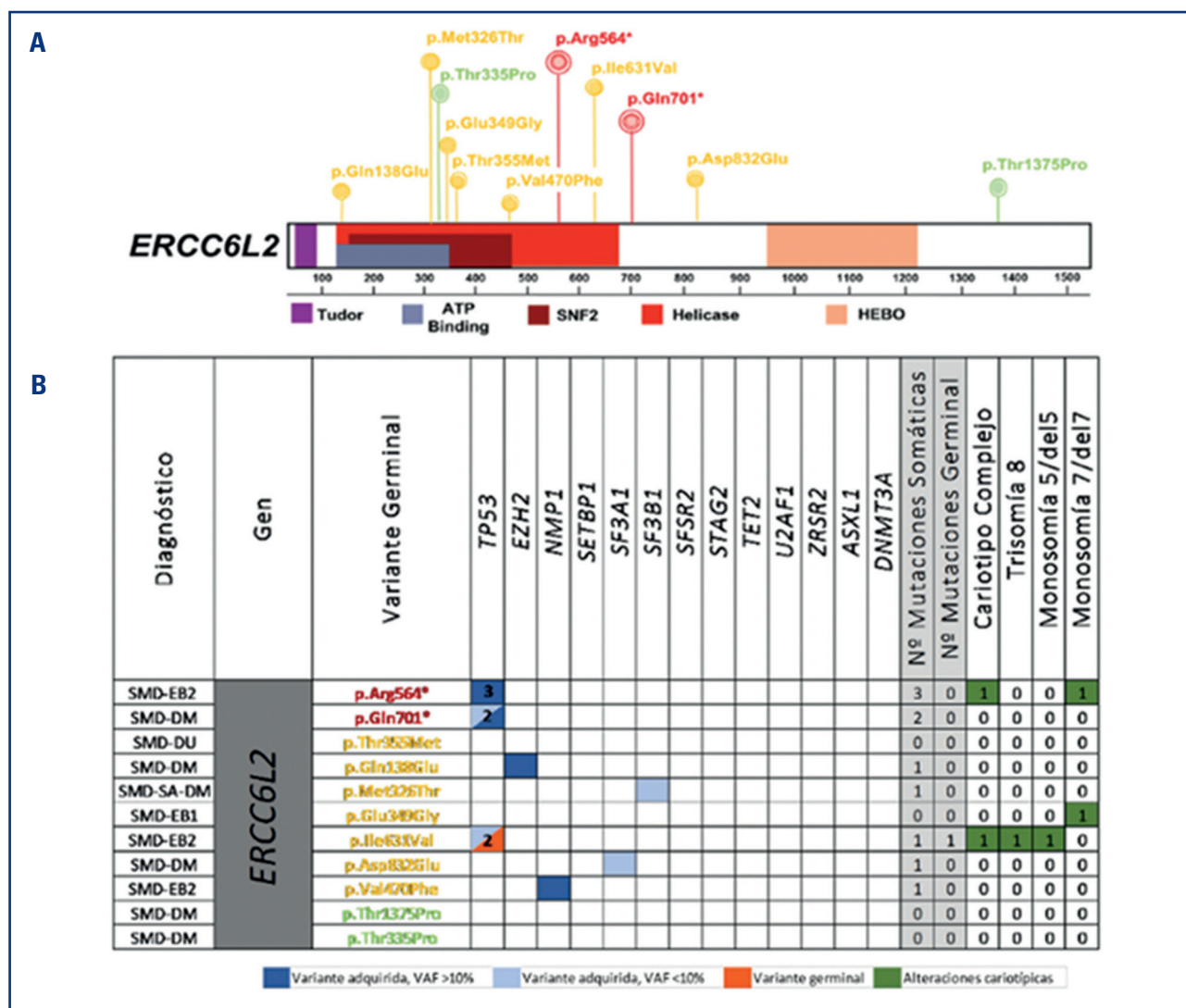
**Introducción:** La enfermedad familiar relacionada con ERCC6L2, gen implicado en la reparación del ADN y en la función mitocondrial, fue descrita en 2018 con un fenotipo clínico complejo, con varios órganos afectados ya en la infancia, incluyendo la insuficiencia medular. Posteriormente, se han descrito 20 casos

de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda mieloide (M6, de manera característica) sin afectación extrahematopoyética, en todos los casos con afectación bialélica, la mayoría en niños y adolescentes. El objetivo de nuestro trabajo consistió en caracterizar las variantes germinales en *ERCC6L2* en una cohorte de 205 pacientes adultos diagnosticados de SMD a edad temprana.

**Métodos:** Se han reclutado 205 desde 2014 por parte de 29 centros del GESMD con diagnóstico *de novo* de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa. Se ha realizado estudio de exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en 205 casos, pareado tumoral-germinal en 154. Profundidad media 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30<sup>></sup> 95 %. Análisis de las variantes mediante *pipeline* propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con

frecuencia en la población > 1 %. Las variantes germinales se categorizaron según criterios ACMG.

**Resultados:** En la cohorte de 205 casos de adultos diagnosticados con SMD a edad temprana (mediana al diagnóstico, 49 años, rango 38-55), describimos 11 pacientes portadores de variantes germinales en *ERCC6L2* (Fig. 1A). En 9 de los 11 casos en heterocigosis, y categorizadas como probablemente patogénica (LP, n = 2), de significado incierto (VUS, n = 7) y probablemente benigna (n = 2). Comparando los 9 casos de variante no benigna con el resto de la cohorte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las características principales al diagnóstico, incluyendo aquellas utilizadas en los índices pronósticos habituales: porcentaje de blastos, citopenias y presencia de alteraciones citogenéticas. Sin embargo, los portadores de variante germinal en *ERCC6L2* presen-



**Figura 1.** A. Resumen esquemático de las 11 variaciones germinales en *ERCC6L2* encontradas, en relación con el sitio funcional de la proteína. Se representan dos variantes clasificadas como “likely-bening” (verde), siete como “VUS” (naranja) y dos como “likely-pathogenic” (rojo). B. Tabla que muestra los perfiles de concurrencia de cada una de las variantes reportadas en *ERCC6L2*, con otras mutaciones en otros genes tanto adquiridas como en línea germinal; así como alteraciones cariotípicas en estos 11 pacientes. EB1: exceso de blastos tipo 1; EB2: exceso de blastos tipo 2; DU: displasia unilínea; DM: displasia multilínea; SA: sideroblastos en anillo.

taban mayor frecuencia de cariotipos complejos, junto con monosomía del cromosoma 7, con tendencia a la significación estadística ( $p = 0.08$ ). A su vez, las mutaciones adquiridas en *TP53*, en la mayoría de los casos *multihit*, fueron significativamente mayores en este subgrupo ( $p = 0.02$ ) (Tabla I). Destacamos que dos portadores de variante germinal, una de ellas en heterocigosis (p.Glu349Gly; VUS) y otra en homocigosis (p.Arg564\*; LP), adquirieron una monosomía del cromosoma 7. Tres pacientes presentaron mutaciones concurrentes adquiridas en *TP53*, en uno de los casos la variante germinal en *ERCC6L2* también fue interpretada como VUS y se presentaba en heterocigosis (Fig. 1B). La presencia de variante germinal en *ERCC6L2* LP/VUS mostró independencia pronóstica ( $p = 0.006$ ,

HR 4.468) respecto al IPSS-R dicotomizado ( $< 3.5$  o  $\geq 3.5$ ) al incluir ambos factores en una regresión Cox bivalente, con la supervivencia global como evento (Fig. 2).

**Conclusión:** Describimos, por vez primera, que las variantes en *ERCC6L2* se asocian a SMD en adultos a edad temprana, con frecuente configuración en heterocigosis, con lesiones adquiridas similares a las descritas en configuración bialélica en niños en un tercio de los casos, y con un impacto clínico desfavorable.

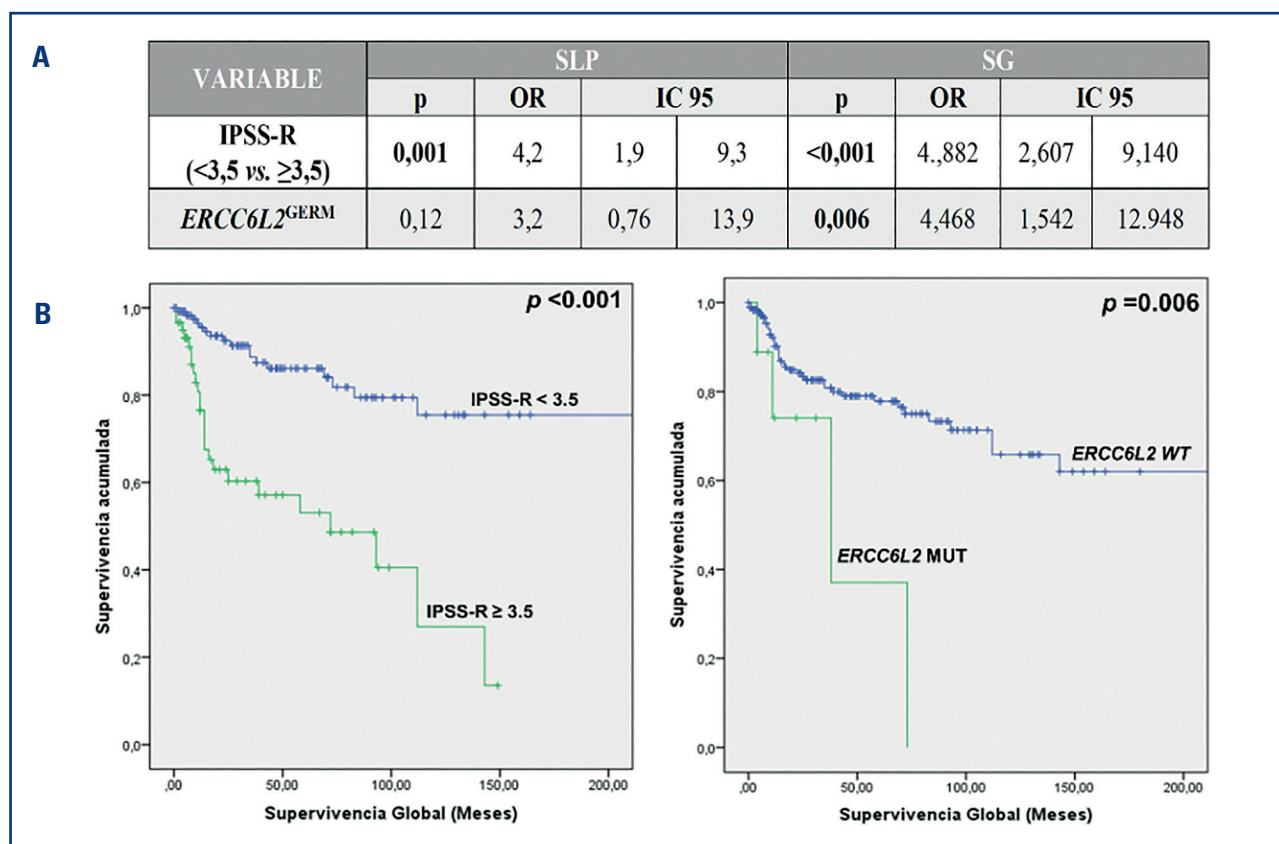
*Financiación:* PI1900374ISCIII, P20/00532 ISCIII, Beca SEHH 2019/2020 y 2021/2022, TV3 228/C/2020, PI18/01472, APOSTD2021/212, AECC.

**Tabla I. Comparación de las variables al diagnóstico entre los pacientes portadores de variante *ERCC6L2*GERM VUS/P (n = 9) y el resto de los pacientes (n = 196)**

Variable	(A) <i>ERCC6L2</i> <sup>GERM</sup> (n = 9)	(B) Resto (n = 196)	p-value (A vs. B)
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIQ)	53 (45-57)	49 (37-54)	0.26
Género (F/M), %	56 / 44	54 / 46	0.96
Leucocitos, x10 <sup>9</sup> /L, mediana (RIQ)	4.5 (2.7-7.4)	3.9 (2.5-5.7)	0.68
Neutrófilos, x10 <sup>9</sup> /L, mediana (RIQ)	2 (1.3-3.8)	1.5 (0.8-2.7)	0.35
Monocitos, x10 <sup>9</sup> /L, mediana (RIQ)	0.5 (0.2-1)	0.35 (0.2-0.6)	0.34
Hemoglobina, g/dL, mediana (RIQ)	11.1 (6.9-13)	10.7 (8.8-12.9)	0.85
VCM, fL, mediana (RIQ)	101 (98-110)	98.7 (89.5-105)	0.10
Plaquetas, x10 <sup>9</sup> /L, mediana (RIQ)	115 (65-241)	105 (58.8-216)	0.66
LDH, UI/L, mediana (RIQ)	385 (252-710)	284 (202-399)	0.10
Ferritina, ug/dL, mediana (RIQ)	602 (158-1929)	250 (106-579)	0.09
Hepatomegalia y/o esplenomegalia, %	11	15	0.22
Antecedentes familiares de neoplasia hematológica, %	22.2	11.4	0.32
Antecedentes familiares SMD y/o LMA, %	11	7.7	0.70
Antecedentes familiares de neoplasia oncológica, %.	22.2	17.4	0.71
Celularidad de MO (hipo vs. normo/hiper), %	11 vs. 89	27 vs. 73	0.28
Blastos en MO, %, mediana (RIQ)	2 (1-10)	3 (1-7)	0.93
Citogenética anormal, %.	33	33	0.99
Cariotipo complejo, %	22	7	0.08
Monosomía 7, %	22	7	0.08
Mutación adquirida en <i>TP53</i> , %	33	11	0.02
IPSS-R, < 3.5 vs. $\geq 3.5$ , %	33 vs. 67	31 vs. 69	0.9

GERM: germinal; RIQ: rango intercuartílico; F: femenino; M: masculino; VCM: volumen corpuscular medio; LDH: lactato deshidrogenasa; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda; MO: médula ósea; IPSS-R: índice pronóstico internacional revisado.





**Figura 2.** A. Resultados del análisis de regresión de Cox, valorando el puntaje pronóstico del IPSS-R y el estado mutacional de *ERCC6L2*, tanto para la supervivencia libre de progresión (SLP) como para la supervivencia global (SG). B. Curvas *Kaplan-Meier* de supervivencia global (meses) del índice pronóstico IPSS-R y de las mutaciones en *ERCC6L2*.

### SP-05. Implicación clínica y funcional de la hepsina en la trombogénesis y tumorigenicidad del cáncer colorrectal

Zaragoza Huesca, David<sup>1</sup>; Nieto Olivares, Andrés<sup>2</sup>; García Molina, Francisco<sup>3</sup>; Peñas Martínez, Julia<sup>1</sup>; Ródenas, María Carmen<sup>1</sup>; Pardo Sánchez, Irene<sup>4</sup>; Ortega Sabater, Carmen<sup>1</sup>; Ricote, Guillermo<sup>2</sup>; Montenegro, Sofía<sup>2</sup>; Sánchez Cánovas, Manuel<sup>2</sup>; Peña García, Jorge<sup>5</sup>; Garrido Rodríguez, Pedro<sup>1</sup>; Vicente, Vicente<sup>1</sup>; Martínez, Francisco<sup>3</sup>; Lozano, María Luisa<sup>2</sup>; Mulero, Victoriano<sup>4</sup>; Pérez Sánchez, Horacio<sup>5</sup>; Carmona Bayonas, Alberto<sup>2</sup>; Martínez Martínez, Irene<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Murcia. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. <sup>4</sup>Universidad de Murcia. Murcia. <sup>5</sup>UCAM - Universidad Católica de Murcia. Guadalupe de Maciascoque, Murcia

**Introducción:** La hepsina (HPN) es una serín-proteasa transmembrana de tipo II que activa el sistema de la coagulación y promueve procesos invasivos en muchos tumores. En cáncer colorrectal (CCR), el papel de HPN es desconocido. Por ello, estu-

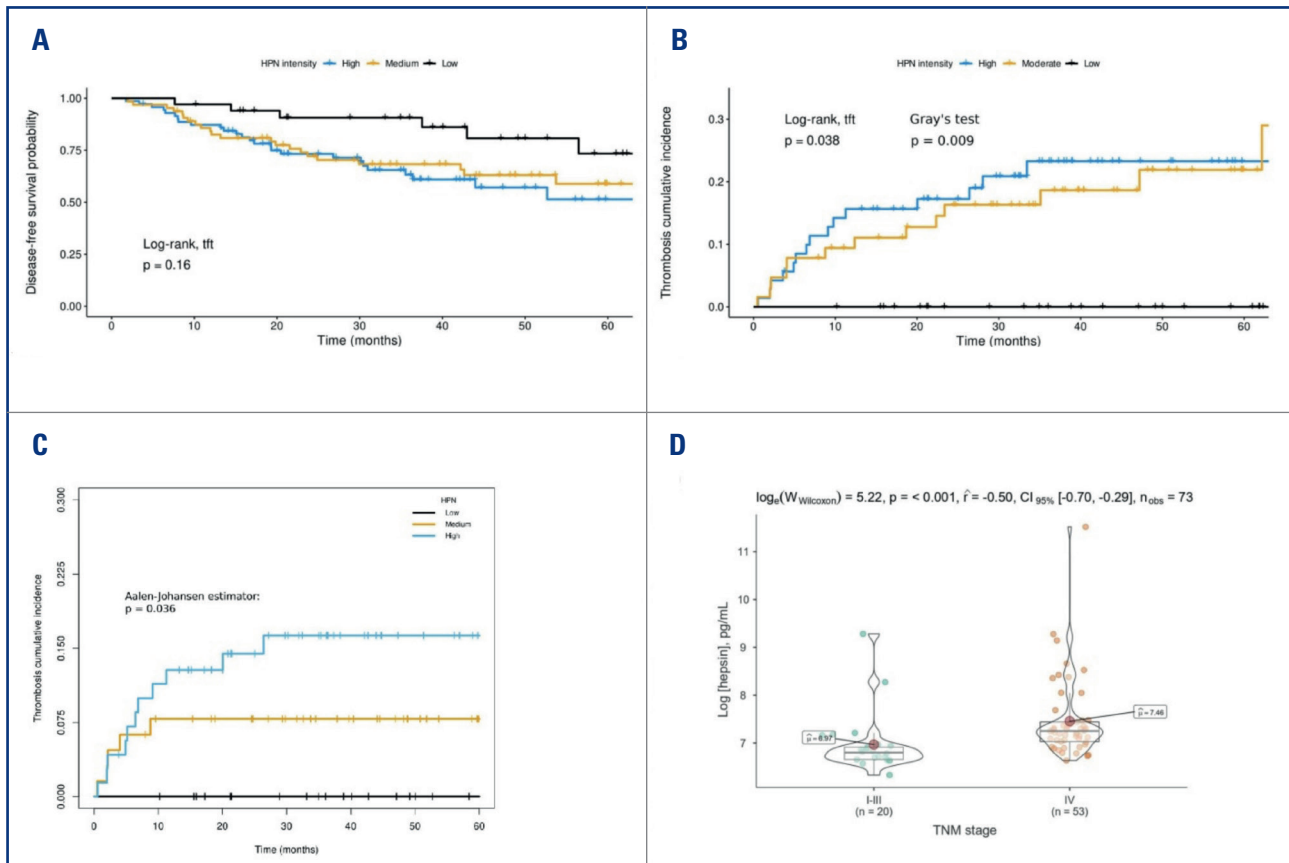
diamos en pacientes con CCR el efecto pronóstico de la expresión de HPN, los mecanismos funcionales subyacentes y su potencial uso como diana terapéutica.

**Métodos:** Analizamos biopsias de tumor primario al diagnóstico de una cohorte de 169 pacientes con CCR localizado y 118 con CCR metastásico. Cuantificamos la tinción inmunohistoquímica de HPN y la correlacionamos con variables de tiempo a evento mediante los test *Kaplan-Meier*, *Gray*, y modelos multivariantes de *Cox* y *Fine&Gray*. En paralelo, recogimos plasma de 20 pacientes con tumor localizado y 53 metastásicos, y analizamos la migración (*wound-healing*), invasión (matriz de gelatina), proliferación (citometría de flujo) y trombogénesis (generación de trombina) de las células de CCR Caco-2 transfectadas con un vector vacío (*Caco-2-empty*) y un vector de expresión de HPN (*Caco-2-HPN*). Usamos el pez cebra para evaluar la diseminación metastásica de dichas células. Mediante virtual screening, identificamos fármacos que inhibiesen la actividad HPN; las células *Caco-2-empty* y *Caco-2-HPN* se incubaron con dichos fármacos y se realizaron los experimentos *in vitro* e *in vivo* anteriormente mencionados.

**Resultados:** En biopsias de CCR localizado, la mayor expresión de HPN se correlacionó con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad (Fig. 1A) (Hazard ratio [HR] para HPN alta y media vs baja de 3.30 [p = 0.01] y 2.83 [p = 0.04], respectivamente) y con un incremento de la incidencia acumulada de trombosis (Fig. 1B) (HR para HPN alta y media vs. baja de 9.02 [p = 0.03] y 7.71 [p = 0.04], respectivamente). Esta segunda asociación fue independiente de la primera (Fig. 1C). En biopsias de pacientes metastásicos, la HPN no se relacionó con pronóstico. Sin embargo, sí hay mayor concentración de HPN plasmática en los pacientes metastásicos vs localizados (Log[HPN] = 7.5 vs 7; p < 0.001) (Fig. 1D). *In vitro*, las Caco-2-HPN mostraban una mayor migración (Fig. 2A) e invasión (Fig. 2B) frente a las Caco-2-empty, aunque la sobreexpresión de HPN no aumentó la proliferación celular (Fig. 2C). Además, el plasma incubado con las Caco-2-HPN mostraba una mayor generación de trombina que con las Caco-2-empty (Fig. 2D). Identificamos Venetoclax y Suramin como nuevos inhibidores de HPN (IC50 = 0.48 y 0.66 µM, res-

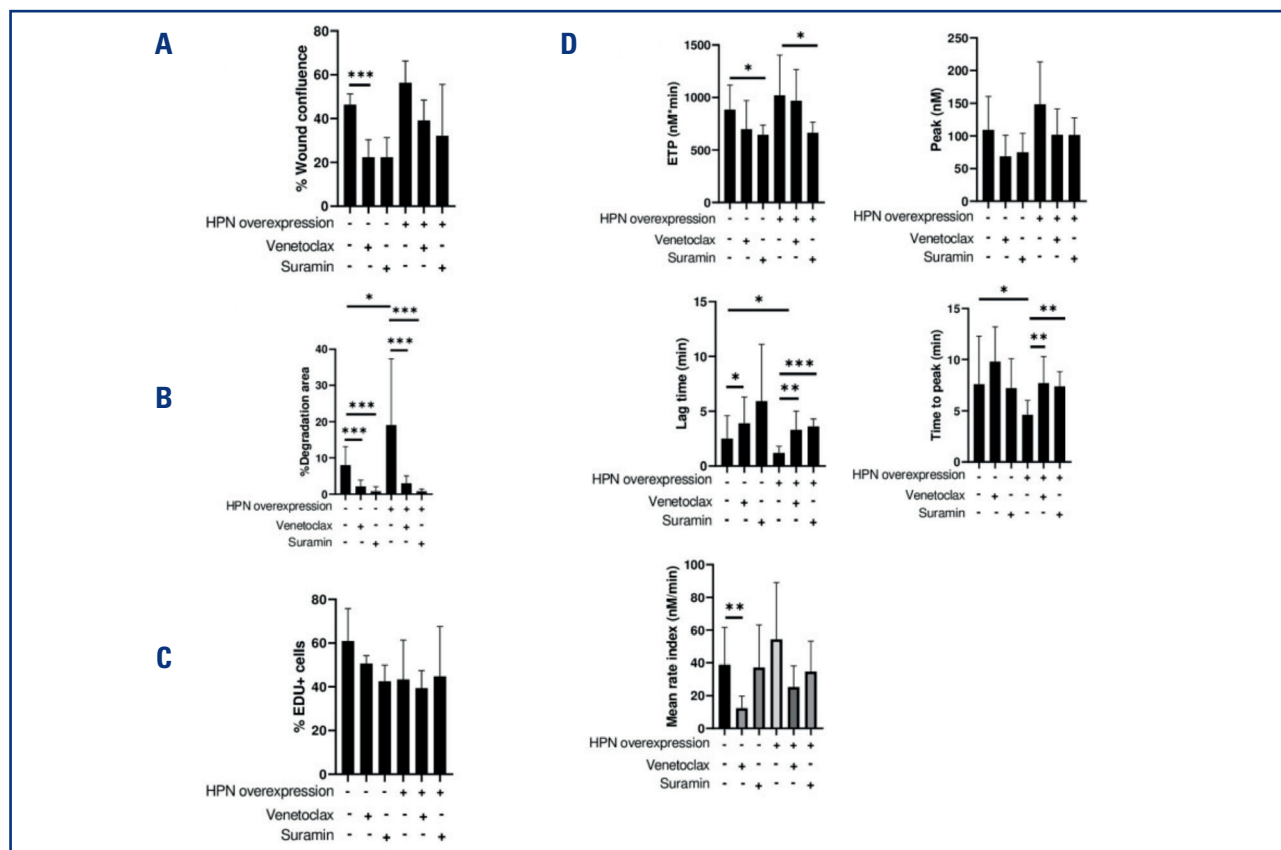
pectivamente). Estos fármacos redujeron la migración, invasión y trombogénesis de ambos tipos celulares (Fig. 2 A-B y D), pero apenas afectaron a la proliferación de Caco-2-HPN (Fig. 2C). *In vivo*, las células Caco-2-HPN metastatizaron (Fig. 3A) en un mayor porcentaje de larvas que las células Caco-2-empty, y la incubación previa con Venetoclax o Suramin redujo su capacidad invasiva al nivel de las Caco-2-empty (Fig. 3B).

**Conclusiones:** La HPN del tumor primario de CCR localizado es un potencial biomarcador metastásico y trombótico. En pacientes metastásicos, estos hallazgos deberían ser evaluados teniendo en cuenta la HPN de las biopsias y la plasmática, ya que en estos pacientes, esta última está más concentrada que en localizados. La HPN en células de CCR provoca una mayor migración, invasión e hipercoagulabilidad *in vitro*, así como una mayor capacidad metastásica *in vivo*. Los inhibidores de HPN Venetoclax y Suramin reducen la capacidad invasiva *in vitro* e *in vivo* asociada a la proteasa, lo que sugeriría su utilidad como agentes útiles en la terapia molecular dirigida para el tratamiento de CCR.

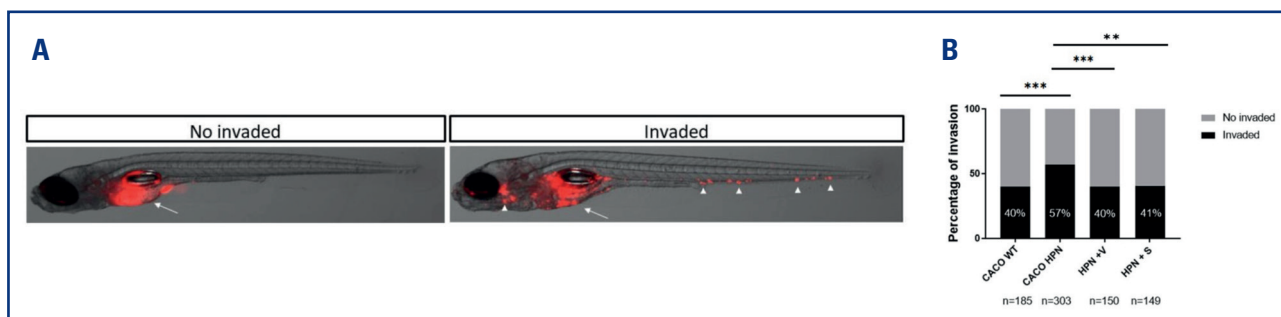


**Figura 1.** Correlación de la hepsina con variables pronósticas y estadio TNM de los pacientes con cáncer colorrectal. A. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer localizado según la expresión de hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X representa el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer. B. Incidencia acumulada de trombosis de los pacientes con cáncer localizado según la expresión de hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X representa el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer. C. Incidencia acumulada de trombosis de los pacientes con cáncer localizado, descartando aquellos que desarrollaron metástasis antes de trombosar, según la expresión de hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X de hepsina entre los pacientes con estadio I, II o III y con estadio IV. HPN: hepsina; tft: test de tendencias; p: p-valor;  $\log_e(W_{Wilcoxon})$ : logaritmo natural del test de Wilcoxon; CI<sub>95%</sub>: intervalo de confianza al 95 %; n<sub>obs</sub>: número de pacientes; I-III: pacientes localizados; IV: pacientes metastásicos.





**Figura 2.** Fenotipos migratorio, invasivo, proliferativo y trombogénico de las células Caco-2 según la expresión de hepsina y la exposición previa a Venetoclax o Suramin. A. Capacidad migratoria de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. B. Capacidad invasiva de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. C. Capacidad proliferativa de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. D. Parámetros del ensayo de generación de trombina que se han evaluado en el plasma previamente incubado con las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de hepsina. Se comparan estos parámetros en ambos tipos celulares Venetoclax / sin exposición a Suramin; +: sobreexpresión de hepsina / exposición a Venetoclax / exposición a Suramin; %EDU+: porcentaje de células positivas para 5-etinil-2-desoxiuridina; ETP: potencial endógeno de trombina para el ensayo de generación de trombina; *peak*: concentración máxima de trombina generada; *velocity*: índice de ratio medio para el ensayo de generación de trombina. Nota: el número de \* indica el grado de significancia de las diferencias entre grupos.



**Figura 3.** Modelo *in vivo* de metástasis de células Caco-2 según la expresión de hepsina y la exposición previa a Venetoclax o Suramin. A. Izquierda: larva de pez cebra en la que no se ha producido invasión tumoral de tejidos distantes respecto al sitio de inyección (saco vitelino) de las Caco-2. Derecha: larva de pez cebra en la que sí se ha producido invasión tumoral de tejidos distantes respecto al sitio de inyección de las Caco-2. B. Porcentaje de larvas en las que se ha producido metástasis por parte de células Caco-2 con niveles basales de hepsina y con sobreexpresión de hepsina que han sido o no expuestas previamente a Venetoclax o Suramin; CACO WT: células Caco-2 con expresión basal de hepsina; CACO HPN: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina; HPN + V: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina previamente incubadas con Venetoclax; HPN + S: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina previamente incubadas con Suramin; n = número de larvas. Nota: el número de \* indica el grado de significancia de las diferencias entre grupos.

**SP-06. Inhibidores de NF-κB, en monoterapia o en combinación con inhibidores JAK, revierten la mieloproliferación y la fibrosis medular *in vivo* en un modelo murino “mielofibrosis-like”**

Cuenca-Zamora, EJ<sup>1</sup>; Guijarro-Carrillo, PJ; López Poveda, MJ<sup>2</sup>; Durán Espín, P; Soler-Espejo, E; Morales, ML; de la Morena, U<sup>1</sup>; Lozano, ML<sup>1</sup>; Álvarez-Larrán, A<sup>3</sup>; Teruel-Montoya, R<sup>1</sup>; Ferrer-Marín, F<sup>4</sup>

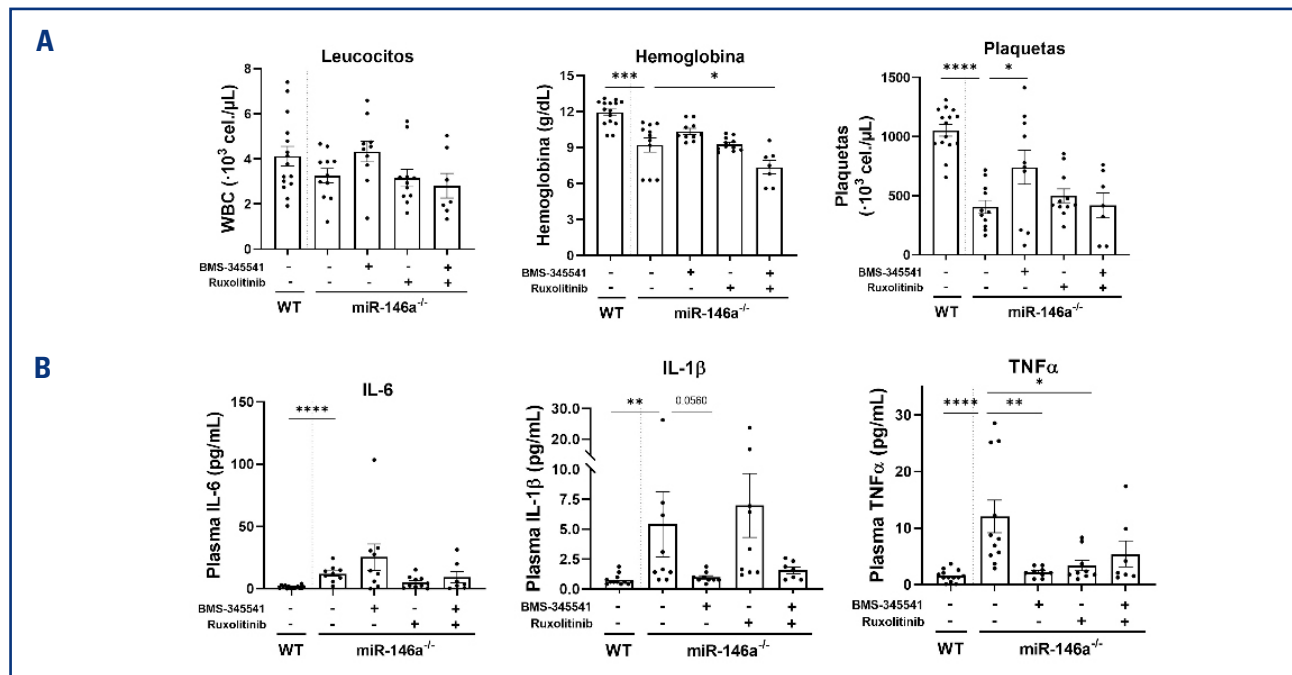
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBERER (U-765). <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>3</sup>Hospital Clínico. Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBERER (U-765). UCAM, Murcia

**Introducción:** En la producción de citoquinas inflamatorias mediada por JAK-STAT3, en las neoplasias mieloproliferativas (NMP), contribuyen tanto el clon maligno como el no maligno. La ruta NF-κB es un mediador de carcinogénesis inducida por inflamación. Nuestro grupo mostró el papel de miR-146a, un represor de NF-κB a través de sus genes diana (*IRAK1/TRAF6*), en la patogenicidad y progresión de las NMPc (Leukemia 2020). Así, el

genotipo rs2431697 TT, asociado a menores niveles de miR-146a, contribuye a la progresión precoz a mielofibrosis (MF) secundaria; y ratones miR146a<sup>-/-</sup> (KO), con fenotipo MF-“like”, presentan un incremento de Stat3 con la edad (Leukemia 2020). En este trabajo postulamos que la inhibición de la señalización NF-κB (con/sin inhibición JAK/STAT), al disminuir el estado inflamatorio, podría revertir la mieloproliferación y la fibrosis medular.

**Métodos:** Ratones miR-146a<sup>-/-</sup> (KO) de 11 meses fueron tratados durante 30 días con ruxolitinib (inhibidor JAK1/2), BMS-345541 (inhibidor IKKα/β, componente de la ruta NF-κB) o ambos, usando como controles ratones KO y silvestres sin tratamiento (n = 8-15 ratones/grupo). Evaluamos contajes celulares en sangre periférica; citoquinas plasmáticas proinflamatorias mediante Luminex (IL1α, IL1β, IL6, KC, MCP1, MIP2 y TNFα), masa/longitud esplénica y poblaciones mieloides y linfoides (Ly6G, CD11b, CD19 y CD41a) del bazo mediante citometría de flujo e histología tanto del bazo (hematoxilina-eosina -HE-) como de médula ósea (MO) (HE y tinción de reticulina). Como modelo de hematopoyesis clonal JAK2V617F, utilizamos un modelo *in vitro* con células SET2.

**Resultados:** Ratones miR-146a<sup>-/-</sup> presentaban anemia y trombocitopenia. Mientras BMS-345541 aumentó significativamente el número de plaquetas, ninguno de los inhibidores mejoró la anemia (Fig. 1A). Acorde con su fenotipo inflamatorio, los niveles de IL6, IL1β y TNFα estaban elevados en ratones KO (Fig. 1B). Mien-



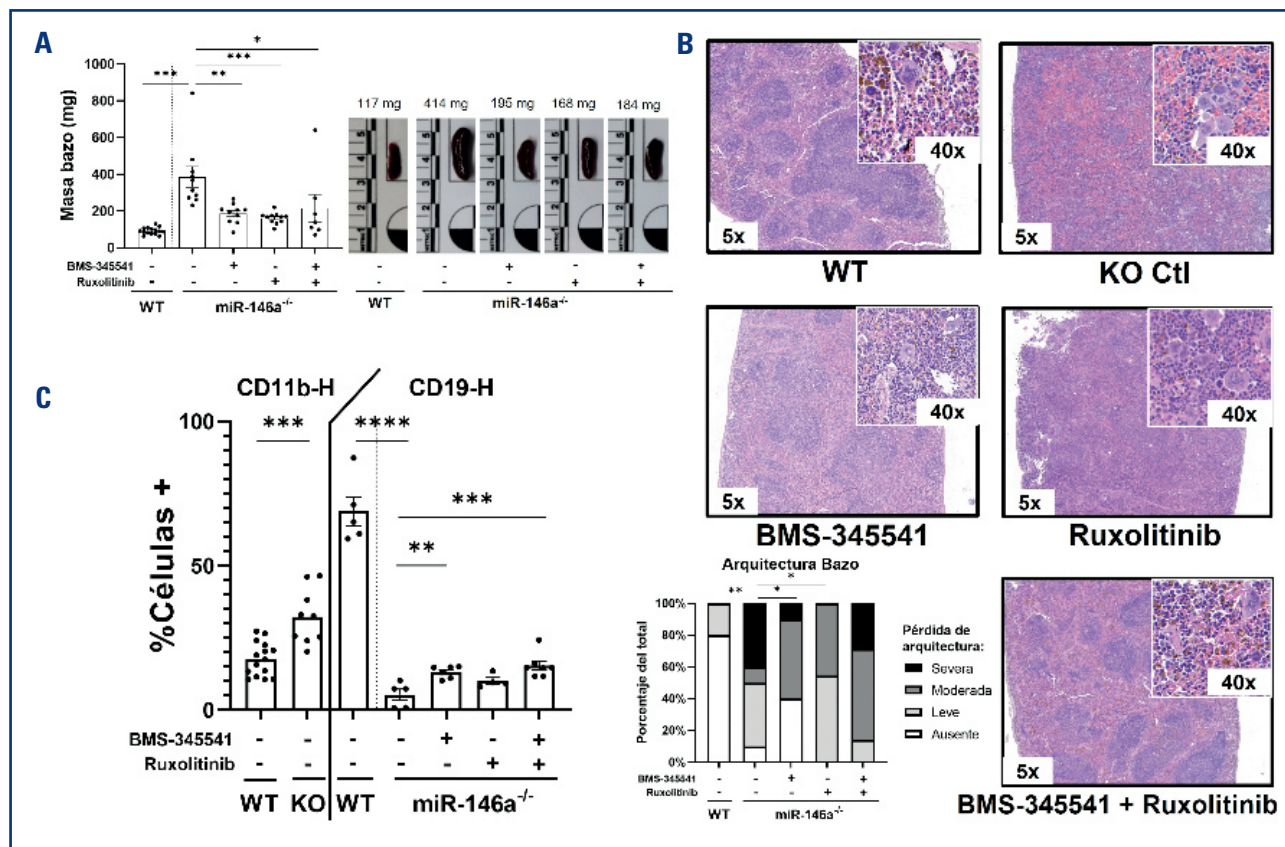
**Figura 1.** Recuentos sanguíneos de ratones C57BL/6J (WT) y miR-146a<sup>-/-</sup> (KO), de 11-12 meses tratados 30 días con ruxolitinib (75 mg/kg/día) y/o BMS-345541 (100 mg/kg/día) y niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (IL6, IL 1β y TNFα). A. Niveles de leucocitos, hemoglobina y plaquetas en sangre periférica tras los diferentes tratamientos. Se aplicó el t-test no apareado de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vía de dos colas, con la prueba de Dunnett como posthoc, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. B. Niveles plasmáticos de IL6, IL 1β y TNFα tras los diferentes tratamientos. Se eliminaron los outliers usando el método ROUT (Q = 0,1 %). Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente la prueba de Kruskal-Wallis de dos colas, con la prueba de Dunn como posthoc para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. Las gráficas representan la media ± ESM. \*p ≤ 0,05, \*\*p ≤ 0,01, \*\*\*p ≤ 0,001, \*\*\*\*p ≤ 0,0001.

tras los niveles elevados de TNF $\alpha$  descendieron significativamente con inhibidores NF- $\kappa$ B y/o inhibidores JAK; los niveles de IL1 $\beta$  descendieron con BMS-345541 ( $p = 0.05$ ) pero no con ruxolitinib, aunque el último tendió a reducir la IL-6 (Fig. 1B). Además de esplenomegalia (Fig. 2A), los ratones KO presentaban pérdida de la arquitectura del bazo, disminución de la pulpa blanca y aumento de la hematopoyesis extramedular (Fig. 2B). Todos los tratamientos aplicados disminuyeron la esplenomegalia, siendo BMS-345541 el que más revirtió la pérdida de la arquitectura esplénica (Fig. 2A-B). En consonancia con la histología, a nivel celular, los ratones KO presentaban en el bazo un aumento de la población mieloide (CD11b+) y una disminución de la linfóide (CD19+) que se normalizó parcialmente con BMS-345541 o con el tratamiento combinado (Fig. 2C). En MO, el incremento de la fibrosis reticulínica y de la osteof ormación en ratones KO se revirtió con BMS-345541 en monoterapia o en combinación con ruxolitinib, pero no con ruxolitinib solo (Fig. 3A). Finalmente, en células humanas JAKV617F+

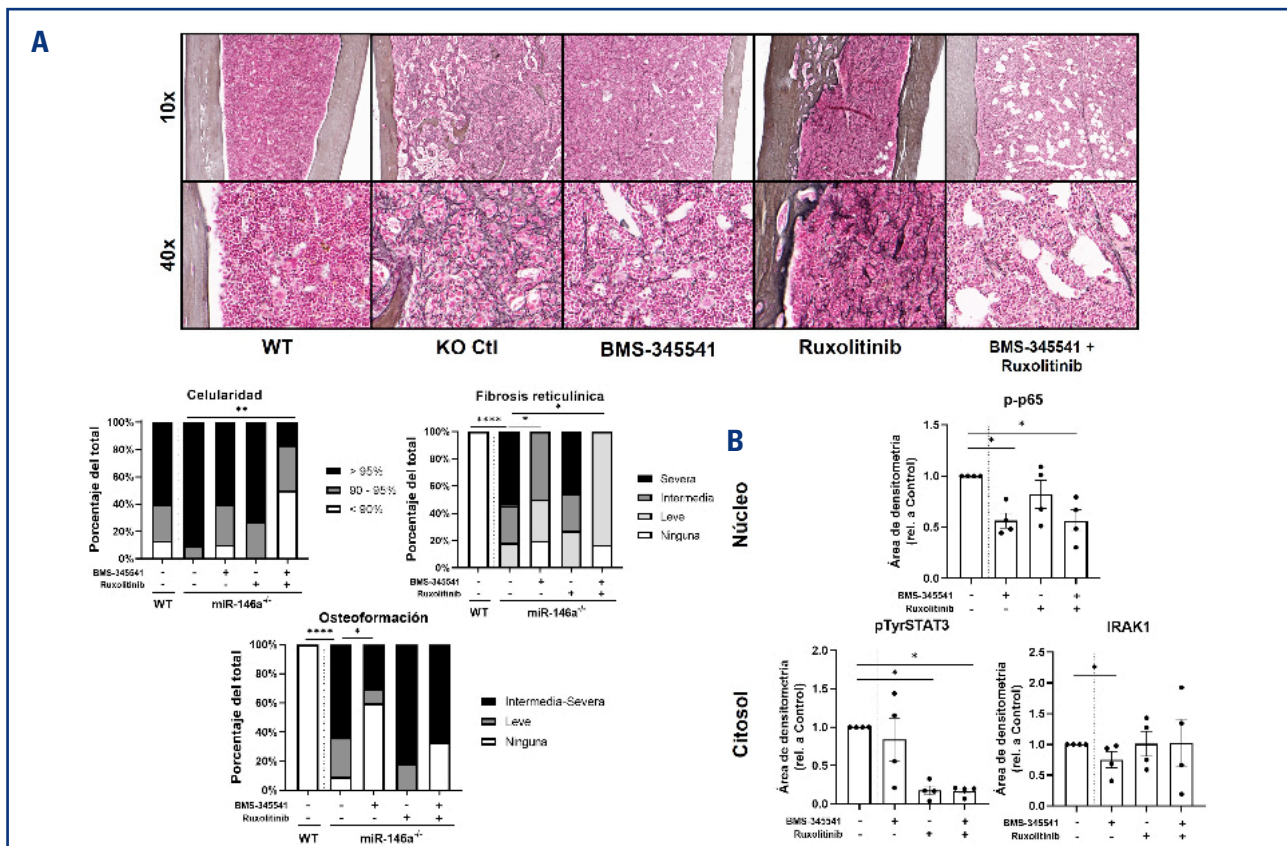
(SET2), BMS-345541 inhibió la vía NF- $\kappa$ B, observándose disminución de la expresión proteica de p-p65 nuclear e IRAK1, mientras que ruxolitinib actuó sobre JAK/STAT, disminuyendo pTyrSTAT3, pero no IRAK/p-p65. El tratamiento combinado redujo los niveles tanto de pTyrSTAT3 como de p-p65 (Fig. 3B).

**Conclusiones:** Ratones deficientes en miR-146a constituyen un modelo de mieloproliferación sin mutación “driver” útil para evaluar el papel de la inflamación en estas neoplasias. En este modelo *in-vivo* de MF-like, inhibidores de NF- $\kappa$ B, solos o en combinación con inhibidores JAK, disminuyen los niveles de citoquinas inflamatorias, mejoran la trombocitopenia, y disminuyen la mieloproliferación y la fibrosis medular. Interesantemente, estos fármacos inhibirían NF- $\kappa$ B en células humanas con JAK2V617F, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas en pacientes con NMP.

*Financiación:* PI18/00316; PI21/00347; 20644/JLI/18; FPU18/03189.



**Figura 2.** Análisis macroscópico y microscópico del bazo de ratones C57BL/6J (WT) y miR 146a<sup>-/-</sup> (KO), de 11-12 meses tratados 30 días con ruxolitinib (75 mg/kg/día) y/o BMS-345541 (100 mg/kg/día). A. Izquierda: Masa del bazo *postmortem* (mínimo 7 ratones/grupo). Se aplicó el t-test no apareado con corrección de Welch de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vida de dos colas, con la prueba de Dunnett como *posthoc*, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. Derecha: Fotografías de los brazos representativas de cada grupo (masa en torno a la media del grupo correspondiente (mínimo 7 ratones/grupo)). B. Análisis histopatológico de la arquitectura del bazo murino. Fotografías con aumento 5x y 40x de secciones longitudinales de bazo con tinción de hematoxilina-eosina, representativas de cada grupo. Scores obtenidos a partir de la observación a ciegas de 2-3 observaciones. Se aplicó la prueba chi-cuadrado entre WT y el KO sin tratamiento, y entre este último y los KO con los diferentes tratamientos. C. Análisis por citometría de flujo, a partir de brazos disgregados, de células CD11b+ y CD19+. Se aplicó el t-test no apareado de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vía de dos colas, con la prueba de Dunnett como *posthoc*, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. Las gráficas representan la media  $\pm$  ESM. \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$ , \*\*\*\* $p \leq 0,0001$ .



**Figura 3.** Análisis de la médula ósea de ratones C57BL/6J (WT) y miR-146A<sup>-/-</sup> (KO) y densitometría de *western blot* de ruta NF-κB y JAK/STAT en células SET2 (JAC2V617F+). A. Fotografías con aumento 10x y 40x de secciones longitudinales de médula ósea de fémur con tinción de reticulina, representativas de cada grupo (mediana de fibrosis reticulínica). Análisis histopatológico de la médula ósea de los fémures de los ratones. Scores obtenidos a partir de la observación a ciegas de 2-3 observadores. Se aplicó la prueba de chi-cuadrado entre WT y el KO sin tratamiento, y entre este último y los KO con los diferentes tratamientos. B. Análisis de densitometría de *western blot* de proteínas citosólicas (pTyrSTAT3 e IRAK1) y nucleares (p-p65) de lisados de SET2 incubadas con BMS-345541 (10 μM) y/o ruxolitinib (3 μM) durante 24 horas (n = 4 experimentos). Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas entre el control sin tratar y los diferentes tratamientos. Las gráficas representan la media ± ESM. \*p ≤ 0,05, \*\*p ≤ 0,01, \*\*\*p ≤ 0,001, \*\*\*\*p ≤ 0,0001.

# **Comunicaciones orales**





## PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

### CO-168. La tirosina fosfatasa PTPRZ1 está presente en plaquetas y controla la reorganización del citoesqueleto y la liberación de gránulos densos

Moscardó Martínez, Antonio<sup>1</sup>; Latorre Campos, Ana<sup>2</sup>; Gómez-Cambronero, Luis<sup>1</sup>; Mateu, María Ángeles<sup>1</sup>; Filiberto, María Luisa<sup>1</sup>; Blanquer, Amando<sup>1</sup>; Ferrando, Fernando<sup>1</sup>; Bosch, Pau<sup>1</sup>; Cid, Ana<sup>1</sup>; Haya, Saturnino<sup>1</sup>; Gimeno, Cristina<sup>1</sup>; Bonanad, Santiago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** La fosforilación de proteínas juega un papel clave en la regulación de la función plaquetaria, regulada por las actividades de cinasas y fosfatasa. Aunque las cinasas se han estudiado extensivamente en las plaquetas, mucho menos sabemos de la regulación de las fosfatasa en las plaquetas, aunque hay cada vez más evidencias de su nivel de complejidad.

**Objetivos:** Estudiar la presencia y funciones del receptor con actividad tirosina fosfatasa PTPRZ1 en plaquetas humanas.

**Métodos:** Empleamos plaquetas lavadas humanas. La presencia de PTPRZ y la fosforilación de distintas proteínas implicadas en su transmisión de señales se estudió mediante inmunodetección. Para evaluar el papel del receptor se empleó su sustrato pleiotrofina y los inhibidores myr10 y myr33. La agregación y liberación de ATP plaquetaria se evaluaron mediante lumifluorimetría óptica estimulando con distintos agonistas plaquetarios.

**Resultados:** Demostramos la presencia en plaquetas humanas del receptor PTPRZ1 mediante inmunodetección. Inhibidores de la actividad fosfatasa de PTPRZ1 redujeron parcial pero significativamente la agregación plaquetaria inducida por TRAP, ADP y principalmente el análogo del TXA2 U46619. Además, produjeron una potente inhibición de la liberación de gránulos densos. El empleo de pleiotrofina, agonista de PTPRZ1 también se tradujo en disminución de la función plaquetaria. Esta discrepancia puede explicarse ya que en otros tipos celulares PTPRZ1 está constitutivamente activo, y la pleiotrofina produce su desactivación. Los inhibidores y la pleiotrofina afectaron ligeramente la fosforilación de distintas proteínas (Akt, GSK3, p38). Por el contrario, encontramos que la inhibición de PTPRZ1 redujo ligeramente la reorganización del citoesqueleto, pero produjo un rápido y marcado incremento de la incorporación al mismo de proteínas fosforiladas en tirosina, así como de las cinasas src y FAK.

**Conclusiones:** Demostramos por primera vez la presencia de la fosfatasa PTPRZ1 en las plaquetas, así como algunos aspectos de su participación en la función plaquetaria. La inhibición de PTPRZ1 con inhibidores específicos o con su sustrato pleiotrofina, parece desestabilizar los mecanismos que regulan la fosforilación de proteínas y su incorporación al citoesqueleto, lo que se traduce en la inhibición de la liberación de gránulos densos.

La pleiotrofina (1) se encuentra alterada en la inflamación o el cáncer, por lo que estos resultados sugieren la implicación del eje pleiotrofina-PTPRZ1-plaquetas en estos procesos.

### Bibliografía:

1. Wang X. Adv Clin Chem 2020;98:51-89.

### CO-169. NET y fase terminal del complemento como potenciales biomarcadores de la desregulación del complemento en las vasculitis asociadas a ANCA

Molina, Patricia<sup>1</sup>; Guillén-Olmos, Elena<sup>2</sup>; Palomo, Marta<sup>1</sup>; Alba, Marco<sup>3</sup>; Hernández-Rodríguez, José<sup>3</sup>; Cid, María C<sup>3</sup>; Espí-gol-Frigolé, Georgina<sup>3</sup>; Xipell, Marc<sup>2</sup>; Quintana, Luis F<sup>2</sup>; Blasco, Miquel<sup>2</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Hospital Clínic de Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología y Trasplante Renal; y <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Vasculitis. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

**Introducción:** Existen evidencias que indican que la vía alternativa del complemento (VAC) juega un papel fundamental en la patogénesis de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo (ANCA). Por otra parte, las NET (*neutrophil extracellular traps*) podrían ser el nexo de unión entre la activación de los neutrófilos inducida por los ANCA y la VAC. Sin embargo, el papel de la fase terminal del complemento (FTC) en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) no ha sido evaluado hasta el momento.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en que se analizaron primeros episodios y recidivas de pacientes con VAA y afectación renal, con seguimiento mínimo de 6 meses. Las muestras sanguíneas fueron recogidas al diagnóstico (AAV-t1) y tras alcanzar la remisión (AAV-t2). La población control fueron pacientes pareados por edad y sexo con función renal normal. La activación del complemento se evaluó mediante el análisis del depósito del complejo de ataque a la membrana (C5b-9) sobre células endoteliales en cultivo (CEC), mediante inmunofluorescencia, tras ser expuestas a plasma activado (a-plasma: obtenido mediante la mezcla de plasma citrato de los sujetos a estudio con suero de un pool de sujetos sanos, 1:1). Los depósitos de C5b-9 inducidos por a-plasma se calcularon como el porcentaje del área cubierta con respecto al área total analizada. Los resultados se expresaron como incremento del área cubierta por C5b-9 de los sujetos a estudio con respecto a la inducida por el a-plasma del pool de sujetos sanos (media  $\pm$  SEM), considerando significativos incrementos = 2x. Además, los niveles plasmáticos de factores solubles de la FTC (sC5b-9) y de la VAC (sFBb) fueron medidos (media  $\pm$  SEM). Las NET circulantes fueron medidas, de forma indirecta, mediante la cuantificación de la concentración plasmática de dsDNA circulante (media  $\pm$  SEM).



**Resultados:** Se exponen resultados de 13 pacientes que alcanzaron remisión completa (38 % hombres, edad  $63 \pm 14$  años) y de 10 controles (45 % hombres, edad  $66 \pm 6$  años). En AAV-t1, hubo un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) del depósito de C5b-9 sobre CEC expuestas al  $\alpha$ -plasma de los pacientes ( $x 5,3 \pm 1,3$ ) en comparación con muestras de la población control ( $x 1,2 \pm 0,2$ ). Las muestras obtenidas en AAV-t2 indujeron menos depósito de C5b-9 que en AAV-t1 ( $x 0,9 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), con valores similares a controles. Respecto a los factores solubles, los niveles tanto de sC5b-9 como de sFBb eran significativamente más altos en AAV-t1 ( $1882 \pm 418$  ng/mL y  $3,2 \pm 0,4$   $\mu$ g/mL, respectivamente;  $p < 0,05$ ) en comparación con AAV-t2 ( $852 \pm 104$  ng /mL y  $1,9 \pm 0,2$   $\mu$ g/mL, respectivamente,  $p < 0,05$ ), y en AAV-t2 los niveles fueron similares a los controles (sC5b-9:  $708 \pm 42$  ng/ml, sFBb:  $2,4 \pm 0,2$   $\mu$ g/ml).

Los niveles de NET circulantes también fueron mayores en AAV-t1 ( $22,2 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml) comparando con AAV-t2 y los controles ( $13,6 \pm 1,1$   $\mu$ g/ml y  $13,7 \pm 0,3$   $\mu$ g/ml, respectivamente;  $p < 0,05$ ). Además, los niveles de NET en AAV-t1 presentaron una correlación significativa con los niveles de sFBb, tanto en AAV-t1 ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) como en AAV-t2 ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ) (Fig. 1).

**Conclusiones:** Existe una relación entre las NET, la actividad de las VAA y los niveles de sFBb, lo cual reafirma el papel de la VAC y las NET en la patogénesis de las VAA. Además, las diferencias observadas en el depósito de C5b-9 entre las dos fases de la enfermedad sugieren que la FTC puede estar desregulada en las VAA, por lo que una mejor caracterización de estos biomarcadores podría ser de utilidad para el diagnóstico y el seguimiento de las VAA.

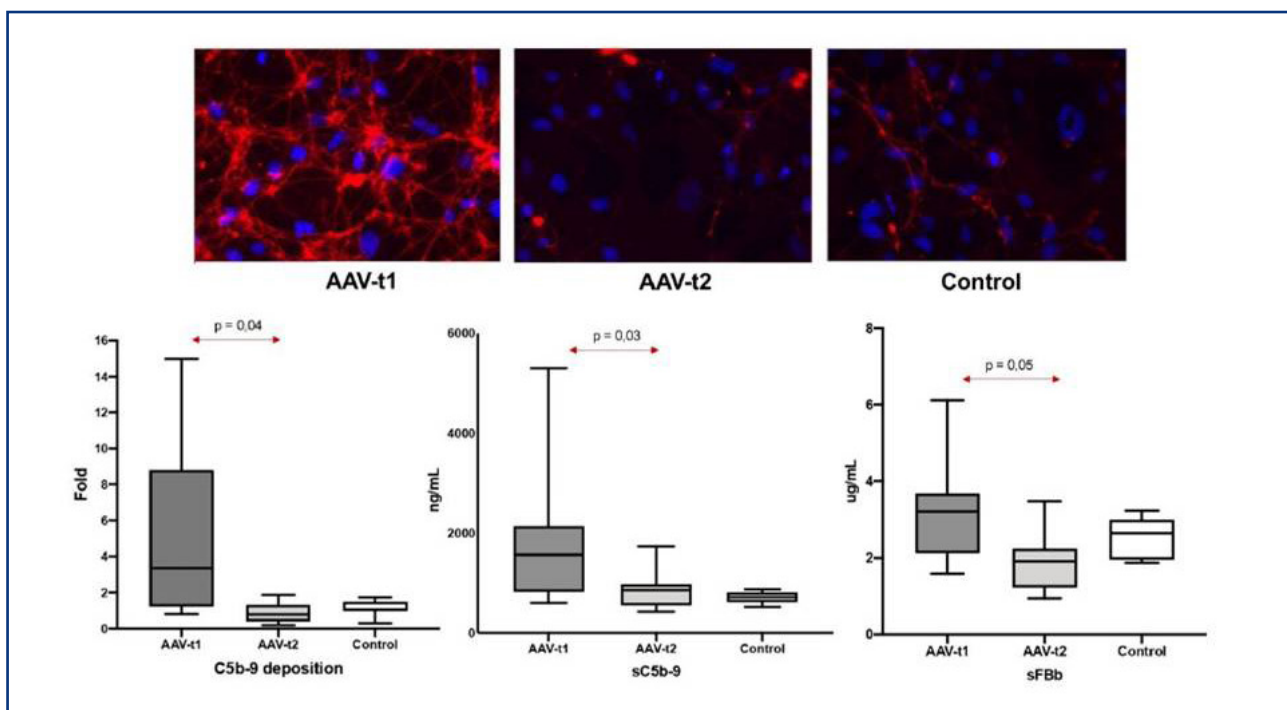


Figura 1.

### CO-170. La deficiencia parcial de miR-146a asociada a rs2431697 en humanos promueve hiperreactividad plaquetaria

Águila, Sonia<sup>1</sup>; García-Barberá, Nuria<sup>1</sup>; de los Reyes-García, Ascensión M<sup>1</sup>; Zapata-Martínez, Laura<sup>1</sup>; Guijarro, Pedro J<sup>1</sup>; Torrecillas, Alexandra<sup>1</sup>; Lozano, María L.<sup>2</sup>; Rivera, José<sup>2</sup>; González-Conejero, Rocío<sup>1</sup>; Martínez, Constantino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca. Murcia. <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBER Enfermedades raras (CIBERER)

**Introducción:** El miR-146a es crítico para frenar la inflamación vía NF- $\kappa$ B. La reducción de sus niveles de expresión en humanos debido a rs2431697 (~50 % de reducción con alelo T) ha sido asociada a enfermedades tromboinflamatorias como la fibrilación auricular o la sepsis, pero su papel en plaquetas era desconocido hasta la fecha. Nuestro grupo ha descrito que las plaquetas de ratones deficientes en miR-146a son hiperreactivas tanto *ex vivo* como *in vivo*, dando lugar a un fenotipo protrombótico en este modelo murino. Sin embargo, el efecto de la reducción de los niveles de miR-146a en plaquetas humanas no ha sido estudiado.

**Métodos:** Reclutamos 10 controles sanos (40,9 años; M: 63,3 %) homocigotos CC para rs2431697 y 10 controles TT (50,6 años; M: 42,9 %). El genotipo rs2431697 de miR-146a

se realizó utilizando sondas TaqMan. La sangre periférica se extrajo en tubos de citrato y en BAPA (Benzilsulfonil-D-Arg-Pro-4-amidinobenzilamida) para realizar estudios de funcionalidad plaquetaria (citometría de flujo, agregometría, T-TAS). El T-TAS es un sistema de análisis de la formación del trombo bajo flujo, donde la presión del flujo en un chip cubierto con colágeno (PL-Chip) desencadena la formación del trombo permitiendo calcular los siguientes parámetros: el área bajo la curva (AUC), el tiempo de inicio de la oclusión (OST) y el tiempo de oclusión (OT).

**Resultados:** Se observó una mayor unión de fibrinógeno marcado, medida indirecta de la activación de  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , y un incremento de la exposición de selectina-P tras la activación con TRAP-6 (agonista del receptor de PAR-1) en sujetos TT comparados con CC. El resto de agonistas (ADP, PAR-4-AP, CRP y PMA) no tuvieron efecto en el ensayo de citometría. En los estudios de agregometría, ningún agonista tuvo efecto diferencial entre plaquetas CC y TT. Los controles TT presentaron un tiempo de inicio de la oclusión (OST) más corto que los CC (118 vs. 149 s) no habiendo diferencias significativas en OT y AUC. Estos resultados son compatibles con los observados en ensayos bajo flujo en plaquetas de ratones deficientes en miR-146a formando agregados plaquetarios de mayor tamaño y de forma más rápida que las plaquetas de ratones WT.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran que la presencia del alelo T de rs2431697 produce un fenotipo que confiere una sensible hiperreactividad plaquetaria promoviendo un fenotipo protrombótico en humanos. El aumento de la casuística junto con estudios funcionales adicionales, ayudarán a demostrar la existencia de una interacción funcional de la triada rs2431697-hiperreactividad plaquetaria-tromboinflamación.

*Financiación: PI20/00136; CD18/00044: SA; PFIS18/0045: AMR-G).*

### CO-171. Discontinuación de agonistas del receptor de trombopoyetina: 10 años de experiencia en vida real en un hospital terciario de Madrid

Ramírez López, Andrés; Álvarez-Román, María Teresa; Martín Salces, Mónica; Rivas Pollmar, María Isabel; Monzón Manzano, Elena; Arias-Salgado, Elena G; Acuña, Paula; Jiménez Yuste, Víctor; Butta, Nora Viviana

Hospital Universitario La Paz. Madrid. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Introducción:** Los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) se han posicionado como la segunda línea de tratamiento para pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune (PTI). Pese a que están indicados como tratamiento continuo, algunos pacientes alcanzan una respuesta sostenida que permite su discontinuación. Se desconocen aún los factores que pueden predecir el mantenimiento de la respuesta o la recaída tras la discontinuación. Nuestro objetivo fue recoger la experiencia en vida real de los primeros 10 años de tratamiento con AR-TPO en la cohorte de pacientes diagnosticados de PTI de un hospital terciario de la Comunidad de Madrid.

**Métodos:** Se ha realizado un registro con todos los pacientes diagnosticados de PTI que han recibido tratamiento con AR-TPO desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2020, estableciendo un período de seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2021. Se ha recogido su edad, género, respuesta a AR-TPO, número de pacientes que pudieron discontinuarlos manteniendo respuestas y necesidad de retratamiento tras ella.

**Resultados:** Se trataron un total de 151 pacientes. Para el análisis final se excluyeron aquellos de los que no se disponía de información completa sobre la respuesta al tratamiento, discontinuación y/o recaídas posteriores, analizando un total de 133 pacientes. Trece pacientes recibieron Romiplostim, 7 hombres y 4 mujeres, con una mediana de edad de 66 años (3-98). Todos alcanzaron una respuesta clínica según los criterios internacionales, y en 4 de ellos fue posible la discontinuación de Romiplostim, sin necesidad de más tratamiento en ninguno de ellos. Setenta y cinco pacientes fueron tratados con Eltrombopag, 35 hombres y 40 mujeres, con una mediana de edad de 49 años (1-98). Setenta y un pacientes consiguieron una respuesta clínica, permitiendo la discontinuación del AR-TPO en 43 de ellos, de los que 25 mantuvieron la respuesta. También se incluyeron 45 pacientes diagnosticados de PTI, 21 hombres y 24 mujeres, con una mediana de edad de 53 años (2-93), que recibieron los 2 AR-TPO debido a falta de respuesta o a la intolerancia al primero de ellos (en 4 pacientes fue Romiplostim y en 41 Eltrombopag). Treinta y cuatro pacientes alcanzaron una respuesta clínica, y de ellos, 17 discontinuaron el AR-TPO, y 7 de ellos necesitaron volver a tratarse. En resumen, 39 pacientes de 133 discontinuaron los AR-TPO sin necesidad de un nuevo tratamiento, lo que supone un 29 % del total de pacientes diagnosticados de PTI que han recibido tratamiento con AR-TPO. La mediana de tiempo desde la discontinuación hasta el cierre del estudio fue de 28,4 meses (1,9-75). Los resultados están resumidos en la tabla I.

Tabla I.	Romiplostim	Eltrombopag	Romipolstim + Eltrombopag	Total
Número de pacientes	13	75	45	133
Hombre / Mujer	7/6	35/40	21/24	63/70
Edad	66 (3-98)	49 (1-98)	53 (2-93)	49 (1-98)
Respuesta clínica	13 (100 %)	71 (94 %)	34 (75 %)	118 (88 %)

*Continúa en la página siguiente*

Tabla I (Cont.).				
	Romiplostim	Eltrombopag	Romipolstim + Eltrombopag	Total
Discontinuación (1)	4 (30 %)	43 (60 %)	17 (50 %)	64 (54 %)
Respuesta sostenida (2)	4 (100 %)	25 (58 %)	10 (58 %)	39 (60 %)
Necesidad de retratamiento (2)	0 (0 %)	18 (42 %)	7 (42 %)	25 (40 %)
Tiempo de seguimiento tras discontinuación (3)	17,4 (13,6-39,5)	40,5 (9,9-60,3)	23,4 (1,9-7,5)	28,4 (1,9-75)

(1) Porcentajes referidos al total de la población de cada grupo. (2) Porcentajes referidos al total de la población que consigue discontinuación. (3) Tiempo de seguimiento tras discontinuación sin necesidad de retratamiento.

**Conclusiones:** Un 29 % de los pacientes diagnosticados de PTI tratados con AR-TPO han podido discontinuar el AR-TPO sin necesidad de retratamiento con una mediana de tiempo de 28,4 meses. Con estos resultados, se plantea la realización de un análisis multivariante para buscar posibles factores predictivos de respuesta a AR-TPO entre los pacientes diagnosticados de PTI, así como de discontinuación del tratamiento sin recaídas.

Financiado por ISCIII-Fondos FEDER PI19/00772 y la PDSA.

### CO-172. Discontinuación del tratamiento con análogos de la trombopoyetina en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (PTI)

Mena Santano, Ana María<sup>1</sup>; Tejuca González, Patricia<sup>1</sup>; López-Jaime, Francisco-José<sup>1</sup>; Clavero López, Rubén<sup>1</sup>; Montaña, Adrián<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga. <sup>2</sup>Universidad de Salamanca. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es un trastorno caracterizado por un bajo recuento de plaquetas (9/L), con una incidencia de 0,2-0,4 casos por cada 10.000 habitantes al año. Con la aparición de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), como romiplostim y eltrombopag, se han logrado alcanzar altas tasas de respuesta de en torno al 60-80 %. Hasta la fecha, la retirada del tratamiento debía ser tomada con cautela, ya que se asumía que esto podía conllevar a una recaída inminente. Sin embargo, cada vez existen más evidencias de que la discontinuación del tratamiento es segura, permitiendo mantener una respuesta mantenida en el tiempo. Desafortunadamente, no disponemos de predictores de respuesta que nos sirvan para indicar la supresión del tratamiento. Las guías actuales establecen como criterios indispensables un recuento de plaquetas entre 50-100 × 10<sup>9</sup>/L mantenidas durante más de 6 meses, o bien, más de 100 × 10<sup>9</sup>/L plaquetas durante más de 3 meses. No obstante, la experiencia reportada es muy escasa, por lo que se necesita de un mayor número de estudios que valoren la eficacia y la seguridad de la discontinuación del tratamiento con TPO-RA en pacientes con PTI.

**Objetivos:** Examinar la eficacia y seguridad de la discontinuación del tratamiento con TPO-RA en pacientes con PTI.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico de pacientes adultos diagnosticados entre 2018 y 2021 de PTI que se sometieron a discontinuación de TPO-RA. Para la discontinuación del tratamiento se tuvo en cuenta como criterio un recuento de plaquetas > 50 × 10<sup>9</sup>/L durante más de 6 meses.

**Resultados:** Un total de 23 pacientes de PTI (52,2 % mujeres) fueron sometidos a la discontinuación de TPO-RA. La mediana de edad fue de 50 años. El 60,9 % de los pacientes recibió tratamiento solo con TPO-RA; el 26,1 % con TPO-RA más corticoides; y el 13 % con TPO-RA más azatioprina, aunque en el momento de la discontinuación el 100 % de los pacientes se encontraba en tratamiento exclusivamente con TPO-RA. La mediana de la cifra de plaquetas en el momento de la suspensión del tratamiento fue de 201 × 10<sup>9</sup>/L (77-841 × 10<sup>9</sup>/L). En el 86,4 % de los pacientes la discontinuación del tratamiento se llevó a cabo con éxito y ninguno presentó complicaciones hemorrágicas tras la suspensión. Únicamente tres pacientes tuvieron que reiniciar el tratamiento, tras 365, 730 y 880 días desde la discontinuación, debido a una trombocitopenia severa (9/L). Solo uno de ellos presentó clínica hemorrágica (sangrado oral). Los tres pacientes respondieron con éxito al tratamiento de rescate con el mismo análogo. En total, la mediana de días de discontinuación en los pacientes fue de 670 días (30-2920), manteniendo un recuento plaquetario de 145 × 10<sup>9</sup>/L (54 - 571 × 10<sup>9</sup>/L). No se evidenció la presencia de eventos trombóticos entre los pacientes.

**Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan que la discontinuación de TPO-RA es una práctica segura y eficaz, que permite aumentar la autonomía del paciente. Las variables tomadas como criterios de inclusión parecen ser útiles a la hora de predecir la respuesta, aunque hacen falta más estudios que lo avalen.

Financiado por la Unión Europea – NextGenerationEU.

### CO-173. Diagnóstico integrado en dos hermanas con albinismo y sospecha de síndrome de Hermansky-Pudlak

Zamora-Cánovas, Ana<sup>1</sup>; Palma-Barqueros, Verónica<sup>1</sup>; Fernández-Mosteirin, Nuria<sup>2</sup>; Zaninetti, Carlo<sup>3</sup>; Pardillas-Barón, Nieves<sup>4</sup>; Sánchez-Fuentes<sup>1</sup>; Revilla, Nuria<sup>5</sup>; Rodríguez-Alén, Agustín<sup>6</sup>; Marín-

**Quílez, Ana<sup>2</sup>; Torrecillas, Alexandra<sup>1</sup>; Padilla, José<sup>1</sup>; López-Asenjo, Lorena<sup>2</sup>; Miguel-García, Cristina<sup>2</sup>; Vicente, Vicente<sup>1</sup>; Lozano, María L<sup>1</sup>; Greinacher, Andreas<sup>3</sup>; Bastida, José María<sup>8,9</sup>; Rivera, José<sup>1,9</sup>**

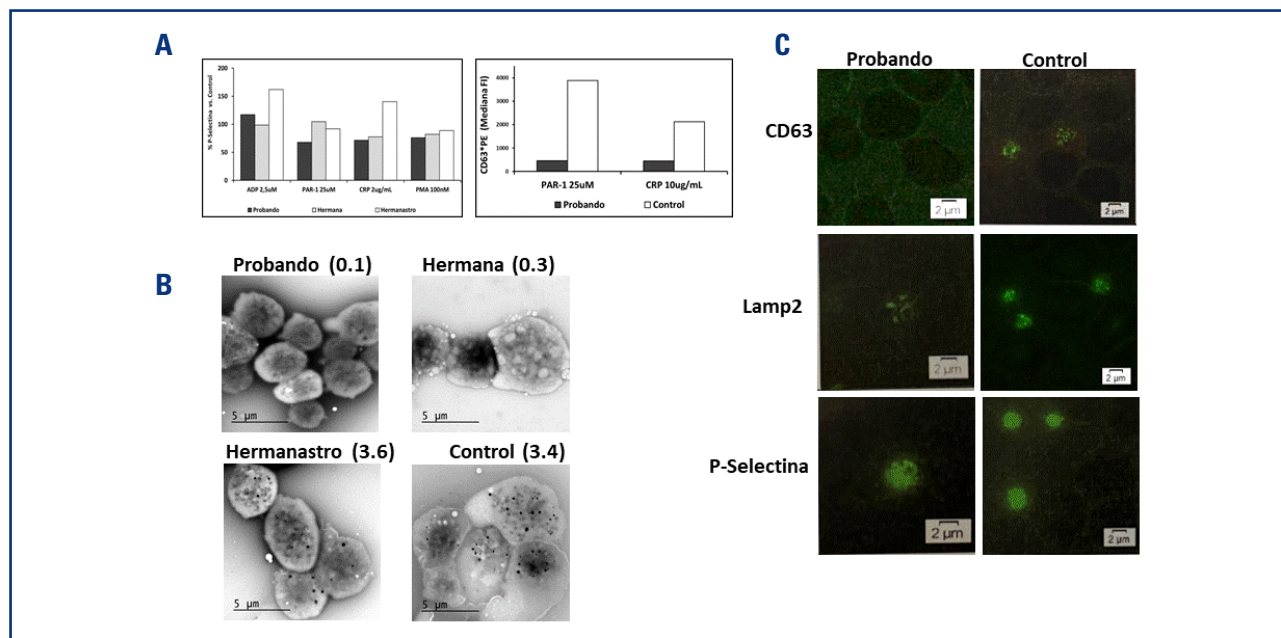
<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. CIBERER-U765. Murcia, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. <sup>3</sup>Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin. Universitätsmedizin Greifswald Hospital. Greifswald, Alemania. <sup>4</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>8</sup>Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>9</sup>Coordinadores del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

**Introducción:** El síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) comprende once trastornos multisistémicos autosómicos recesivos que comparten la diátesis hemorrágica y el albinismo, causados por alteraciones en once genes (*HPS1* a *HPS11*) implicados en la biogénesis y función de orgánulos similares a lisosoma (LRO), como los gránulos densos de las plaquetas. Conocer el subtipo de HPS es importante tanto para el pronóstico como para el manejo clínico de los pacientes, ya que en esta enfermedad hay relación genotipo-fenotipo y ciertas manifestaciones clínicamente relevantes en distintos órganos se asocian preferentemente a mutaciones en ciertos genes HPS.

**Objetivos:** Evaluar el fenotipo plaquetario y el diagnóstico genético en dos hermanas que se presentan con albinismo y clínica de sangrado moderado.

**Metodología:** Se reclutó, en el marco del Proyecto Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos, a una mujer de 25 años (IC) con albinismo oculocutáneo, hipoplasia macular en ambos ojos, transluminación del iris, epistaxis frecuente de larga duración y menstruación irregular (ISTH-BAT = 4). Su hermana, presentaba albinismo leve y epistaxis ocasionales (ISTH-BAT = 1). Las enfermas no manifestaban otras características clínicas relevantes. Se realizó: recuento sanguíneo completo y frotis convencional, inmunotinción en frotis de una batería de proteínas plaquetarias (P-IF), agregación plaquetaria, expresión de glicoproteínas (GPs), secreción de P-selectina y CD63 inducida por agonistas mediante citometría de flujo, microscopía electrónica simple en plasma rico en plaquetas (PRP) por técnica Whole-Mount (WM). Se analizaron sus ADN mediante secuenciación de alto rendimiento de un panel de 90 genes (HTS-panel). Las variantes candidatas se confirmaron por Sanger.

**Resultados:** Las pacientes mostraron recuentos y volumen plaquetarios normales. La agregación plaquetaria era deficiente (20-25 %) con ácido araquidónico, TRAP y colágeno, pero normal con ADP y ristocetina. Las plaquetas mostraron niveles normales de GPs (Ib/IX, IIb/IIIa, Ia, VI). La secreción de P-selectina estaba ligeramente reducida (10-50 %), mientras que la liberación de CD63 fue ausente. La probando mostro en P-IF ausencia de tinción de CD63, pero tinción normal de CD62 y Lamp2. (Fig. 1A). El análisis WM demostró un grave defecto en el número de gránulos densos en ambas hermanas. El análisis de ADN identificó la variante candidata heterocigótica c.632G > C



**Figura 1.** A. Secreción de P-selectina y CD63 en dos hermanas con albinismo, portadoras de la variante sin sentido c.632G > C [p.Gly211Ala] en HPS6, y en el hermanastro sano no portador. B. Inmunotinción de CD63, LAMP2 y Lamp2 en el caso índice con albinismo, diátesis hemorrágica leve y portador de la variante p.Gly211Ala. C. Microscopía electrónica Whole-Mount en las hermanas con albinismo portadoras de la mutación en HPS6 y su hermanastro no portador (6000X; \*número medio de gránulos densos/plaquetas; n ≥ 10 diferentes plaquetas).



[p.Gly211Ala] en *HPS6* en ambas hermanas. El hermanastro sano no mostró disfunción plaquetar, ni deficiencia de gránulos, y no es portador de la mutación.

**Conclusión:** El fenotipo plaquetario y la HTS-panel son variables en el diagnóstico de los pacientes con albinismo y sospecha de HPS. La P-IF de frotis es un método simple que también puede ser útil en el diagnóstico de laboratorio de estos enfermos. La mutación *missense* en *HPS6* c.632G > C [p.Gly211Ala], aun en heterocigosis, podría tener un papel en el desarrollo de HPS tipo 6. Al ser relativamente frecuente (MAF = 0.0052) tiene mayor probabilidad de aparecer en homocigosis.

*Financiación:* ISCIII&Feder-PI20/00926-PMP21/00052; GRS2314/A/2021; FMM-AP172142019; SETH.

**CO-174. Efecto de la variante de ganancia de función en R1213\* en el gen DIAPH1, en la organización del citoesqueleto de actina en megacariocitos**

Zamora-Cánovas, Ana<sup>1</sup>; Palma-Barqueros, Verónica<sup>1</sup>; Bury, Loredana<sup>2</sup>; Kuchi Bhotla, Hary<sup>2</sup>; Sevivas, Teresa<sup>3</sup>; Sánchez-Fuentes, Ana<sup>1</sup>; Revilla, Nuria<sup>4</sup>; Rodríguez-Alén, Agustín<sup>5</sup>; Marín-Quílez, Ana<sup>6</sup>; Torrecillas, Alexandra<sup>1</sup>; Vicente, Vicente<sup>1</sup>; Lozano, María L<sup>1</sup>; Gresele, Paolo<sup>2</sup>; Bastida, José María<sup>7,8</sup>; Rivera, José<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. <sup>2</sup>Department of Medicine and Surgery. University of Perugia. Perugia, Italy. <sup>3</sup>Serviço de Sangue, Medicina Transfusional e Imunohemoterapia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España. <sup>6</sup>Departmento

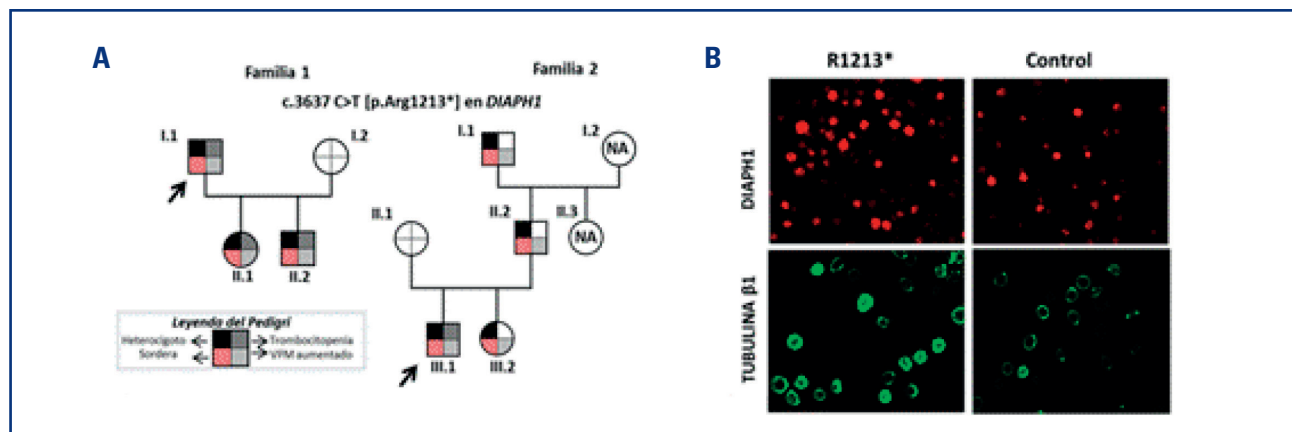
de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>7</sup>Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>8</sup>Coordinadores del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

**Introducción:** Hasta la fecha se han identificado solo 5 familias portadoras de la variante de ganancia de función R1213\* en DIAPH1, que presentan macrotrombocitopenia (MTP), neutropenia (NT) y pérdida auditiva neurosensorial (SN). Se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes por los que esta variante causa MTP.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la variante R1213\* en megacariocitos (Mks)-plaquetas, en 7 pacientes de dos familias no relacionadas reclutadas en el proyecto multicéntrico del Grupo Español de Trastornos plaquetarios Congénitos (GEAPC).

**Metodología:** Los pacientes se encontraban seguimiento clínico debido a la presencia de macrotrombocitopenia (79-125x10<sup>9</sup>/L; VPM: 13.4-14.3 fL) y de neutropenia (0.82-2.2x10<sup>9</sup>/L), sin antecedentes de hemorragias o infecciones relevantes (Fig. 1A). Se evaluó en ellos: hemograma; agregación plaquetaria; expresión de glicoproteínas plaquetarias (GPs), activación y secreción plaquetaria por citometría de flujo (FC); ultraestructura plaquetaria por microscopía electrónica (ME); inmunofluorescencia (IF), *immunoblotting* y expresión de ARNm de proteínas citoesqueléticas en plaquetas ultrapurificadas. Aislamos células CD34+ de la sangre de los pacientes y los diferenciamos *in vitro* en Mks-plaquetas que fueron evaluados por IF.

**Resultados:** Los pacientes mostraron una expresión normal de GPs y una agregación plaquetaria, unión a fibrinógeno y secreción de gránulos normales en respuesta a múltiples agonistas. Los niveles de ARNm y proteínas de actina y DIAPH1 estaban alterados, pero no los de  $\beta$ 1-tubulina, filamina o  $\alpha$ 1-actinina.



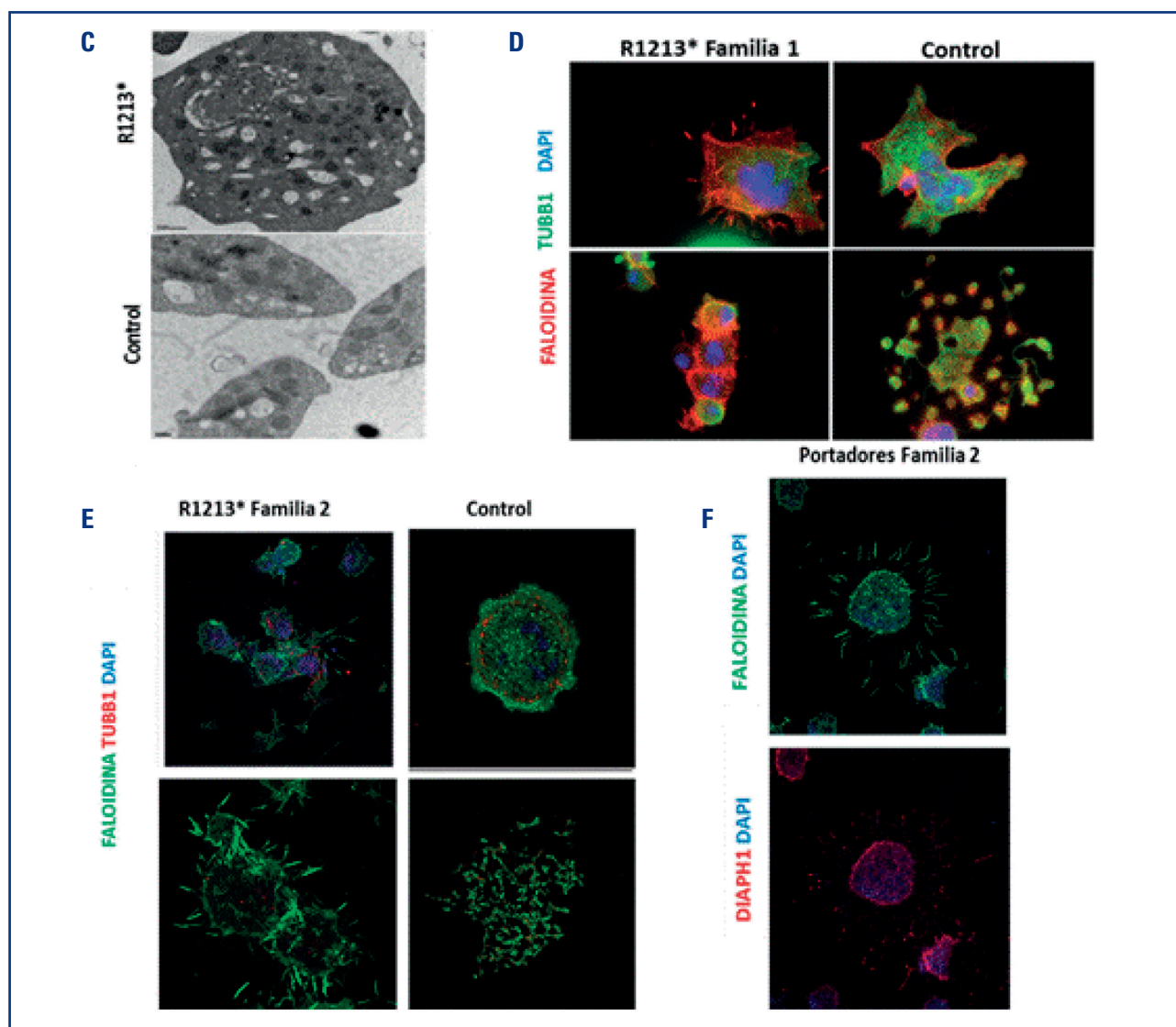
**Figura 1.** A. Familias afectadas con DIAPH1-RD. Los casos índices se indican con flechas negras. Leyenda de los símbolos: la porción superior derecha en gris oscuro indica trombocitopenia; la derecha inferior en gris claro un incrementado VPM; y la porción izquierda superior en negro heterocigosis para la variante R1213\*; la porción inferior izquierda en rojo hipoacusia.; NA: familiar no disponible para el estudio; B. Patrón de expresión de DIAPH1 y TUBB1 en plaquetas, en estado basal o de *resting*, de un control y de un portador de R1213\*. En muchas plaquetas del paciente no se distingue el anillo de tubulina- $\beta$ 1 característico de la banda marginal, mientras que la localización citosólica de DIAPH1 es similar a la de las plaquetas control.

La  $\beta$ 1-tubulina plaquetaria estaba desorganizada (Fig. 1B), mientras que otras proteínas del citoesqueleto parecían inalteradas. Las plaquetas del paciente se extendían normalmente. La ME mostró plaquetas redondeadas con un contenido normal de organelas (Fig. 1C). Ambas familias mostraron un defecto severo en la formación de proplaquetas (Mks formando proplaquetas: < 1 % vs. 30 % en controles) (Fig. 1D-E). Sorprendentemente, la mayoría de las Mks formaban racimos. La característica más llamativa fue una exacerbación de la polimerización de la actina F, que forma estructuras aberrantes que sobresalen de la célula y localizan con DIAPH1 (Fig. 1F). La actina era la única responsable del agrupamiento ce-

lular, ya que la citocalasina B (agente despolimerizador de la actina) no variaba el patrón descrito. Cabe destacar que la actina y la  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 se encontraron en la interfaz de la unión celular.

**Conclusiones:** La variante GOF R1213\* en DIAPH1 se asocia con alteraciones relevantes del citoesqueleto, con un aumento de la polimerización de la actina que podría conducir, junto con otros elementos, a la agrupación de Mks y al subsiguiente defecto de la formación de proplaquetas y trombocitopenia.

*Financiación:* ISCIII&Feder PI20/00926&PMP21/00052, GRS2314/A/2021, FMM-AP172142019, SETH.



**Figura 1 (Cont.).** C. Microscopía electrónica de plaquetas de paciente con R1213\* vs. Control. El tamaño plaquetar está aumentado, pero no se observan diferencias a nivel de contenido de organelas. D, E y F. Inmunofluorescencia de megacariocitos diferenciados a partir de células CD34+ aisladas de sangre periférica de pacientes y controles. El número de megacariocitos que se encuentran en *spreading* en pacientes es inferior al del de los controles (D). lo que parece debido a la formación de *clusters*. Otro hallazgo llamativo en los cultivos de los pacientes es una exacerbación en la polimerización de actina-F, la cual forma unas estructuras aberrantes que protruyen de la célula generando una elongación de la microvili celular (E y F). Estas protusiones de la actina-F se encuentran también en la interfase de unión entre las células de los *clusters* (F).

### CO-175. Eficacia hemostática de un agente hemostático liofilizado derivado de plaquetas humanas (Thrombosomes®) en muestras trombopénicas. Utilidad del T-TAS®

Pino, Marc<sup>1</sup>; Samanbar, Sahar<sup>1</sup>; Moreno-Castaño, Ana B.<sup>1</sup>; Piñeyroa, Juan<sup>2</sup>; Torramadé-Moix, Sergi<sup>1</sup>; Martínez-Sánchez, Julia<sup>3</sup>; Moskowitz, Keith<sup>4</sup>; Carreras, Enric<sup>5</sup>; Escolar, Ginés<sup>1</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematología. Servicio de Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España. <sup>3</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. <sup>4</sup>Cellphire Inc. Cellphire Therapeutics, Inc. Rockville, Maryland. EE. UU. <sup>5</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona, España

**Antecedentes:** El sistema “Total thrombus-formation analysis system” (T-TAS®) es una nueva herramienta que permite explorar la hemostasia en condiciones reológicas, incluso en muestras trombocitopénicas. T-TAS® podría constituir una estrategia útil para evaluar el efecto hemostático de los hemoderivados.

**Objetivos:** Explorar la eficacia hemostática de Thrombosomes®, un agente hemostático liofilizado derivado de plaquetas humanas propuesto para el tratamiento del sangrado en la trombocitopenia.

**Métodos:** Muestras de sangre de pacientes hematológicos con trombocitopenia (recuento de plaquetas < 30 x 10<sup>3</sup> plaquetas/μl) fueron obtenidas antes (n = 29, AT) y después (n = 19, DT) de la transfusión de plaquetas. La hemostasia fue evaluada mediante el T-TAS®, con chips específicos (HD) que contienen canales microcapilares (50 μm de profundidad) recubiertos con colágeno y factor tisular. Los parámetros área bajo la curva (AUC) y tiempo de oclusión (OT, min) fueron registrados para ambas muestras (AT y DT), en ausencia y presencia de Thrombosomes® añadidos *in vitro* (50 x 10<sup>3</sup>/μl).

**Resultados:** Los recuentos de plaquetas y los hematocritos (media ± SEM) en las muestras AT y DT fueron de 10 ± 1,2 y 24 ± 2 (x10<sup>3</sup> plaquetas/μl) y de 24 ± 0,6 % y 27 ± 1 %, respectivamente. Los parámetros AUC y OT mostraron mejoras significativas después de la transfusión de plaquetas (Tabla I). La adición de Thrombosomes® aumentó el AUC y acortó el OT en el 65 % de las muestras AT y en el 85 % de las muestras DT.

**Conclusión:** El sistema T-TAS®, utilizando un microchip modificado (HD), fue útil para evaluar la capacidad hemostática de las plaquetas transfundidas a pacientes hematológicos trombocitopénicos. La adición *in vitro* de Thrombosomes® mejoró la respuesta hemostática incluso en muestras en las que estaba seriamente comprometida, especialmente en las que procedían de pacientes que habían recibido una transfusión de plaquetas. T-TAS® constituye una herramienta de laboratorio útil para evaluar el efecto hemostático de los hemoderivados.

**Tabla I. Parámetros del T-TAS (AUC y OT; media ± SEM) obtenidos en muestras de pacientes trombocitopénicos antes (AT) y después (DT) de recibir una transfusión de plaquetas. Efecto de la adición *in vitro* de Thrombosomes®**

Media ± SEM	AT	AT + Thrombosomes®	DT	DT + Thrombosomes®
AUC	35 ± 6	307 ± 62**	155 ± 86	425 ± 84**
Tiempo de oclusión (OT)	29.9 ± 0.1	23.4 ± 1.5**	28.3 ± 5.2	21.4 ± 7.5**
Recuento de plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μl)		11 ± 0.8		22 ± 1.8
HCT (%)		26 ± 0.7 %		27 ± 1 %

\*\*p < 0.01.

### CO-176. Identificación de la base molecular responsable de trombocitopenia en una paciente con monosomía en mosaico del cromosoma 21

Bandini, P<sup>1</sup>; Mateo, J<sup>2</sup>; Borràs, N<sup>1</sup>; Martín-Fernández, L<sup>1</sup>; Vilalta, N<sup>2</sup>; Tirado, I<sup>2</sup>; Hobeich, C<sup>1</sup>; Ramírez, L<sup>1</sup>; Comes, N<sup>1</sup>; Vidal, F<sup>2</sup>; Corrales, I<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>3</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

**Introducción:** Las trombocitopenias congénitas son un grupo de enfermedades raras que se caracterizan por un recuento bajo de plaquetas en sangre (< 150 x 10<sup>9</sup>/L) y más de la mitad se asocia a manifestaciones sindrómicas y/o predisposición al desarrollo de malignidades. Actualmente, el diagnóstico molecular de estas enfermedades se basa en la secuenciación masiva de paneles de múltiples genes o del exoma completo (WES). En este estudio se presenta el caso de una paciente de 24 años con fenotipo sindrómico (rasgos dismórficos, discapacidad intelectual y epilepsia) asociado al diagnóstico de monosomía en mosaico del cromosoma 21 para la que se solicita el análisis molecular de trombocitopenia (70 x 10<sup>9</sup>/L) con déficit de gránulos alfa.

**Material y métodos:** Se aplicó el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* para llevar a cabo la WES en un *NextSeq500* (Illumina). El análisis bioinformático para identificar y anotar variantes se realizó con los programas *BWA Enrichment* y *Variant*

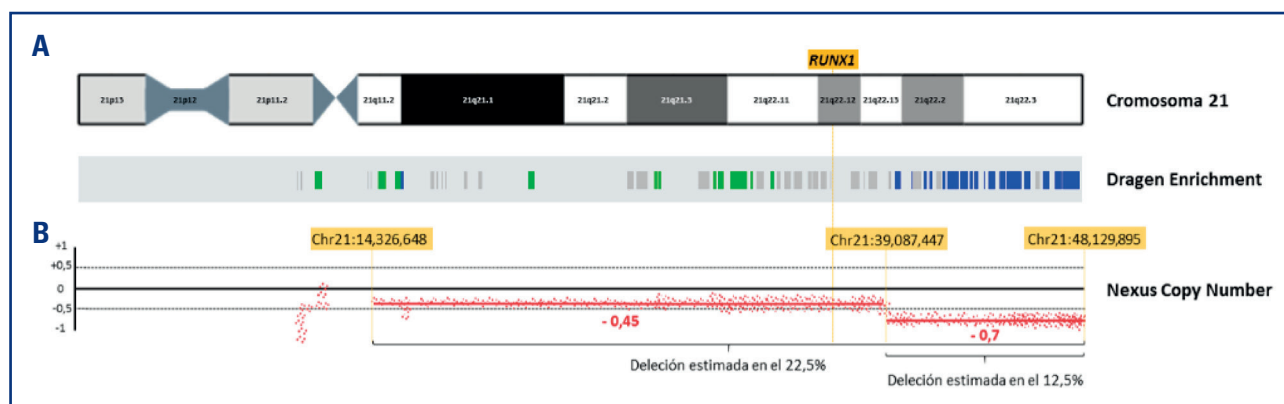


*Interpreter* (Illumina). Se aplicaron filtros de frecuencia poblacional y calidad, además de una selección de genes relacionados con trombocitopenia. Se investigaron variantes estructurales, especialmente del número de copias (CNVs), con los programas *Dragen Enrichment* (Illumina) y *Nexus Copy Number* (Biodiscovery). La visualización de resultados de *Dragen Enrichment* se llevó a cabo con el *Integrative Genomics Viewer* (Broad Institute).

**Resultados:** El análisis de los resultados de la WES no reveló ninguna variante puntual candidata. Esto hizo sospechar que la monosomía del cromosoma 21 podía estar implicada en la trombocitopenia presentada por la paciente, por lo que se profundizó en su caracterización a partir de los datos generados por la WES. El estudio de los CNVs con el programa *Dragen Enrichment* determinó la pérdida de una copia desde el final de la banda q22.13 hasta el extremo telomérico del brazo largo del cromosoma 21 (Fig. 1A). Por otro lado, el análisis mediante el software *Nexus Copy Number* permitió estimar la pérdida de más de 0,7 copias de esta misma región y de aproximadamente 0,45 copias desde la banda q22.13 hasta el centrómero. Esto sugiere la presencia en mosaico del 22,5 % de células con la delección de todo el brazo q y del 12,5 % con la delección de la región q22.13 hasta el extremo telomérico (Fig. 1B). En la región q22.11, afectada por una delección en mosaico del 22,5 %, se localiza el gen *RUNX1* (*RUNX1*), codificante para un factor de transcripción esencial para la trombopoyesis. Está bien establecido que mutaciones en este gen causan el trastorno plaquetario familiar asociado a malignidad mielóide (TPFMM) con herencia autosómica dominante. Aunque no se detecta mutación en *RUNX1* en la paciente, se han descrito casos con TPFMM y haploinsuficiencia parcial o total de este gen. Es por ello que proponemos la haploinsuficiencia de *RUNX1*, causada por la delección en mosaico, como el mecanismo etiopatogénico de la trombocitopenia en la paciente.

**Conclusiones:** El estudio WES se impone cada vez con mayor fuerza como herramienta básica de análisis genético de rutina ya que permite no únicamente detectar la presencia de mutaciones puntuales sino también, como en este caso, realizar el estudio de CNVs para confirmar la monosomía en mosaico del cromosoma 21 y estimar una disminución de la dosis génica de *RUNX1* que explicaría la trombocitopenia en la paciente.

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



**Figura 1.** Representación de la variación del número de copias del cromosoma 21 de la paciente. A. El software *Dragen Enrichment*, en base a las lecturas obtenidas para cada gen, sugiere la pérdida de 1 copia en el extremo distal del cromosoma 21 (azul). B. Con el software *Nexus Copy Number* se observan dos zonas con diferente número de copias en el cr21q:  $\log_2$  (P/R) de 0,45 hasta la zona distal del 21q22.13 (chr21:39,087,447) y  $\log_2$  (P/R) de 0,7 desde esa zona hasta el brazo q. Esto sugiere la presencia de dos eventos: delección de la región chr21:14,326,648-48,129,895 con una frecuencia estimada del 22,5 % y delección del extremo chr21:39,087,447-48,129,895 con una frecuencia estimada del 12,5 %, lo que supone una reducción observada del 35 % de copias de este fragmento.

## CO-177. Estudio de la activación del sistema complemento en sangre fetal y materna en la preeclampsia grave

Ramos, Alex<sup>1</sup>; Youssef, Lina<sup>2</sup>; Molina, Patricia<sup>1</sup>; Martínez-Sánchez, Júlía<sup>3</sup>; Moreno, Ana Belén<sup>1</sup>; Carreras, Enric<sup>3</sup>; Escolar, Ginés<sup>1</sup>; Gratacos, Eduard<sup>2</sup>; Crispí, Fátima<sup>2</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>1</sup>; Palomo, Marta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Eritropatología, CDB. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBPAS. Universidad de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>BCNatal | Fetal Medicine Research Center (Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat

de Barcelona. Barcelona. <sup>3</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** La preeclampsia (PE) es una complicación del embarazo y una de las principales causas de morbilidad perinatal y materna y de parto prematuro. Aunque la etiología no es del todo conocida, el desarrollo de daño endotelial junto con una desregulación del sistema complemento se postulan como sustrato fisiopatológico. Son numerosos los análisis sobre el sistema del complemento realizados en mujeres embarazadas, pero hay pocos datos en fetos. Es por ello, que el objetivo del presente estudio es conocer el estado del sistema del complemento en los fetos de estas pacientes.

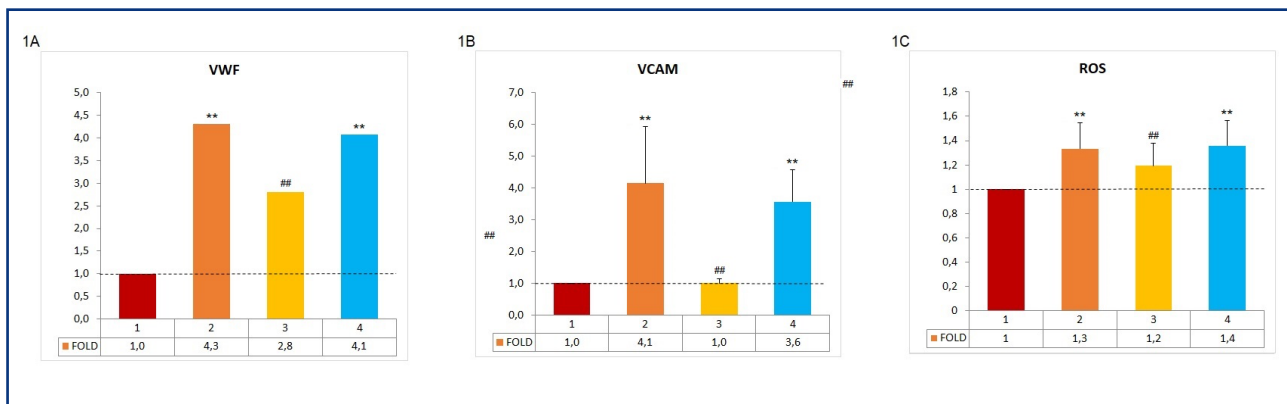
**Métodos:** En este estudio fueron recogidas 14 muestras de sangre de fetos de embarazos con PE grave y 14 controles. También se incluyeron 12 muestras maternas con PE grave y 21 controles. La activación del sistema complemento, se midió mediante la exposición de células endoteliales a los plasmas estudiados (4 horas) a plasma de sangre de cordón umbilical, recogida en el momento del parto, y plasma materno. El depósito de C5b9 fue evaluado mediante inmunofluorescencia, cuantificado como área cubierta y expresado como incremento respecto a un pool de plasma de pacientes sanos.

**Resultados:** El depósito de c5b9 inducido por el plasma fetal PE fue significativamente más bajos que su grupo control [mediana de incremento 0,1 (0-0,2) vs 0,6 (0,1-1,9),  $p < 0,05$ ]. El plasma materno PE incrementó de manera significativa el depósi-

to de c5b9 respecto al plasma control materno 3,3 (2,2-8,7) vs 1,2 (0,5-1,9),  $p < 0,05$ ). El depósito de C5b9 en las células endoteliales expuestas a plasma fetal PE fue significativamente más bajo que el plasma materno PE [mediana de incremento 0,1 (0,1-0,2) vs 3,3 (2,2-8,7),  $p < 0,05$ ] (Fig. 1).

**Conclusiones:** Los fetos de embarazos con PE tienen una menor activación del sistema del complemento que los fetos de embarazos sanos. Este resultado en los fetos PE contrasta con la activación del sistema del complemento detectada en sus madres. En futuros estudios se investigará los mecanismos subyacentes y las posibles implicaciones del sistema del complemento.

*Financiación: Fundació Marató de TV3 (202026\_10).*



**Figura 1.** Marcadores de daño endotelial en los diferentes grupos estudiados. Los resultados son expresados como incrementos (x) frente al pool control. Las barras verticales indican la desviación estándar. \*\* $p < 0,05$  respecto al control, ## $p < 0,05$  respecto a PE.

### CO-178. Importancia del estudio de la cinética plaquetaria para predecir la respuesta a la esplenectomía

Mendoza Martínez, Ana; Butta Coll, Nora; Rivas Pollmar, María Isabel; García Arias-Salgado, Elena; Acuña Butta, Paula; Monzón Manzano, Elena; Gómez Serrano, Leticia; Martín de Bustamante González-Iglesias, José Manuel; Martínez de Miguel, Bárbara; Martínez Montalbán, Elena; Dobra, Elena; Jiménez Yuste, Víctor; Álvarez Román, María Teresa

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** Aproximadamente un 50 % de pacientes adultos con trombocitopenia inmune (PTI) primaria crónica no responden o recaen tras el tratamiento de 1ª línea. La esplenectomía es una opción terapéutica válida en estos casos con respuestas mantenidas hasta en el 80 %, pero tiene posibles complicaciones secundarias. Para optimizar su indicación se han estudiado factores que pueden influir en la respuesta a la esplenectomía. En este sentido, la gammagrafía con plaquetas autólogas marcadas con Indio111 ( $In^{111}$ ) ha demostrado capacidad para determinar la cinética de eliminación plaquetaria. Se ha postulado el secuestro esplénico de las plaquetas como factor predictivo de la respuesta, con resultados dispares en la literatura.

**Métodos:** Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con PTI en recaída o sin respuesta con indicación de esplenectomía o embolización esplénica como terapia de rescate. Recogimos todos los casos con gammagrafía con  $In^{111}$ , entre enero de 2005 y diciembre de 2021. Los patrones de cinética plaquetaria se definieron en función del ratio de eliminación bazo:hígado (B:H): esplénico (B:H > 2,0), predominantemente esplénico (B:H = 2 y > 1,4), mixto (B:H = 1,4 y > 0,8) y hepático (B:H = 0,8). La respuesta a la esplenectomía se evaluó según las cifras plaquetarias alcanzadas a los 3, 6 y 12 meses de la misma, de acuerdo con las guías del Grupo Español de PTI (GEPTI, 2020). Para el análisis de los datos utilizamos pruebas de contraste univariante y análisis multivariante, con nivel de significación  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se analizaron 80 pacientes con PTI crónica, con una mediana de 3,5 (2-6) líneas de tratamiento previas. No hubo diferencias en las características demográficas entre los pacientes con y sin esplenectomía (Tabla I). El 75 % de los pacientes (n = 60) presentaron un patrón de secuestro esplénico o predominantemente esplénico. La esplenectomía se realizó en 51 pacientes, 40 de ellos tenían eliminación esplénica y en los 11 restantes se realizó por deseo del paciente. Entre los no esplenectomizados, solo en un 27,6 % (n = 8) fue debido a un patrón de eliminación no esplénica. El patrón de elimina-

ción plaquetaria no modificó la frecuencia de complicaciones por la esplenectomía (6 % del total de esplenectomizados). En toda la cohorte solo hubo 1 *exitus*, en el grupo de esplenectomía, pero sin relación con la misma. En la **tabla II** se recogen las características de los pacientes sometidos a esplenectomía en función de la respuesta a la misma (86.2 % con respuesta). Se demostró mediante una prueba Chi-cuadrado una asociación estadísticamente significativa entre el patrón de eliminación esplénico y la respuesta mantenida hasta los 12 meses. Mediante un modelo de regresión logística se confirmó esta correlación independiente, sin evidenciar asociación con el resto de variables analizadas. En la **figura 1** se representa la correlación entre la cinética plaquetaria y la respuesta a la esplenectomía.

**Tabla I. Características de los pacientes con estudio de cinética plaquetaria mediante gammagrafía con <sup>111</sup>In (n, %)**

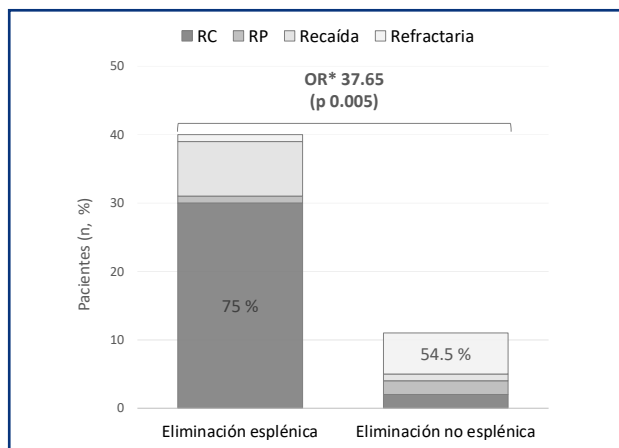
		No esplenectomía (n = 29)	Esplenectomía (n = 51)
Edad (años)	< 40	11 (37.9 %)	27 (52.9 %)
	40-70	16 (55.2 %)	22 (43.1 %)
	> 70	2 (6.9 %)	2 (3.9 %)
Comorbilidad	No	14 (48.3 %)	32 (62.7 %)
	Sí	15 (51.7 %)	19 (37.3 %)
Líneas tratamiento	1-feb	19 (65.5 %)	18 (35.3 %)
	> 2	10 (34.5 %)	33 (64.7 %)
Respuesta previa	No	5 (17.2 %)	21 (41.2 %)
	Sí	24 (82.8 %)	30 (58.8 %)
Respuesta actual*	RC	19 (65.5 %)	32 (62.7 %)
	RP	9 (31 %)	3 (5.9 %)
	Recaída	1 (3.4 %)	9 (17.6 %)
	Refractaria	-	7 (13.7 %)
Patrón eliminación**	Esplénico	14 (48.3 %)	39 (76.5 %)
	Predominante esplénico	6 (20.7 %)	1 (2 %)
	Mixto	3 (10.3 %)	5 (9.8 %)
	Hepático	6 (20.7 %)	6 (11.8 %)
Complicaciones tratamiento	No	26 (89.7 %)	46 (90.2 %)
	Sí	3 (10.3 %)	5 (9.8 %)
<i>Exitus</i>	No	29 (100 %)	50 (98 %)
	Sí	0	1 (2 %)

\*RC (respuesta completa): > 100.000 plaquetas/ $\mu$ l sin clínica hemorrágica /RP (respuesta parcial): 30-100.000 plaquetas/ $\mu$ l si duplica cifra basal / Recaída: <30.000 plaquetas/ $\mu$ l con respuesta previa /Refractaria: <30.000 plaquetas/ $\mu$ l sin respuesta.  
 \*\*Patrón esplénico: índice B:H > 2.0 / Predominantemente esplénico: índice B:H  $\leq$  2 y > 1.4 /Mixto: índice B:H  $\leq$  1.4 y > 0.8 /Hepático: índice B:H  $\leq$  0.8.

**Tabla II. Características basales y respuesta en pacientes con esplenectomía (n, %)**

		No respuesta (n = 7)	Respuesta (n = 44)	P
Edad (años)	< 40	3 (42.9 %)	24 (54.5 %)	0.656
	40-70	4 (57.1 %)	18 (40.9 %)	
	> 70	0	2 (4.5 %)	
Comorbilidad	No	4 (57.1 %)	28 (63.6 %)	0.741
	Sí	3 (42.9 %)	16 (36.4 %)	
Líneas tratamiento	1-feb	2 (28.6 %)	16 (36.4 %)	0.689
	> 2	5 (71.4 %)	28 (63.6 %)	
Respuesta previa	No	4 (57.1 %)	17 (38.6 %)	0.355
	Sí	3 (42.9 %)	27 (61.4 %)	
Respuesta a Ig	No			0.4
	Sí			
Patrón eliminación*	Esplénico	1 (14.3 %)	39 (88.6 %)	0.000
	No esplénico	6 (85.7 %)	5 (11.4 %)	

\*Patrón esplénico: esplénico y predominantemente esplénico / Patrón no esplénico: mixto y hepático.



**Figura 1.** Correlación entre cinética plaquetaria y respuesta a esplenectomía. (OR: odds ratio).

**Conclusión:** El patrón de secuestro esplénico se asoció con una mayor probabilidad de respuesta mantenida tras la esplenectomía. Ninguna de las otras variables analizadas se asoció con la respuesta. Estos hallazgos son relevantes por facilitar la identificación de los pacientes con PTI que se beneficiarían de esplenectomía, de cara a aumentar su eficacia y seguridad limitando su utilización en aquellos con baja probabilidad de respuesta.

Trabajo financiado por el ISCIII-Fondos FEDER (PI19/00772).

### CO-179. Tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina en paciente con PTI de reciente diagnóstico. Experiencia de un centro de tercer nivel

Gómez de Antonio, Rubén; Fernández Villalobos, Manuel Jorge; Pérez Rus, Gloria; Díez-Martín, José Luis; Pascual-Izquierdo, Cristina

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) están aprobados en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica refractarios o dependientes a corticoides. Actualmente, es de especial interés el papel de los AR-TPO en pacientes con PTI de reciente diagnóstico (menos de 3 meses), aunque hay escasos datos publicados. El objetivo de nuestro estudio fue analizar las respuestas al tratamiento con AR-TPO en pacientes con PTI de reciente diagnóstico en nuestro centro.

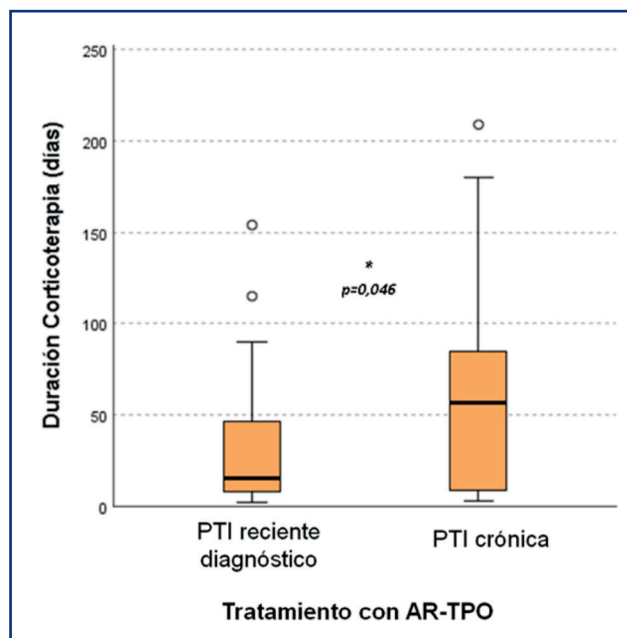
**Métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes de vida real con PTI tratados con AR-TPO en los primeros 3 meses del diagnóstico, desde 2011 hasta 2022. Se incluyeron características basales al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento y la respuesta. Se incluyó una cohorte histórica de nuestro centro de pacientes con PTI crónica o persistente tratados con AR-TPO para comparar los resultados de respuesta al tratamiento. Los resultados se muestran en porcentajes, mediana y rangos intercuartílicos, se usaron los test de chi cuadrado y U de Mann Whitney para la comparación de resultados.

**Resultados:** Se incluyeron 40 pacientes con PTI de reciente diagnóstico tratados con AR-TPO (Tabla I). La mediana de edad fue 70 años (43-83), la mayoría fueron varones (52 %, 21/40); el 40 % (16/40) presentaban comorbilidad relevante asociada. Todos los pacientes recibieron inicialmente tratamiento con corticoides (38/40) o gammaglobulinas intravenosas (2/40); el 85 % (34/40) recibieron ambos. Tras una mediana de 29 días (8-76) del inicio de la primera línea de tratamiento, el 67 % inició eltrombopag (27/40) y el 33 % romiplostin (13/40). El motivo más frecuente de inicio de AR-TPO fue corticodependencia o corticorrefractariedad (75 %; 30/40). La tasa de respuestas globales fue del 87,5 % (35/40), con un 67,5 % (27/40) de respuestas completas y un 20 % (8/40) de respuestas parciales; la mediana de tiempo a respuesta fue de 14 días (7-31). No hubo diferencias en la tasa de respuestas globales entre los pacientes tratados con romiplostin y eltrombopag (92 % vs. 85 %;  $p = 0,47$ ), aunque bajo romiplostin hubo una tendencia a obtener una respuesta más rápidamente (7 días vs. 21 días;  $p = 0,07$ ). Se observó hipertransaminasemia en 2 pacientes (5 %) y hemorragia mucocutánea leve en el 12,5 % (5/40); no se registraron eventos de trombosis. Se compararon los resultados con una cohorte histórica de nuestro centro de 46 pacientes con PTI crónica tratados con AR-TPO. Las características basales fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias en la tasa de respuestas completas a AR-TPO (68 % vs. 71 %;  $p = 0,82$ ) ni en tiempo hasta la respuesta (14 días vs. 19,5 días;  $p = 0,56$ ). La duración de la terapia con corticoides fue significativamente menor en el grupo de paciente con PTI de reciente diagnóstico (15 días vs. 57 días,  $p = 0,04$ ) (Fig. 1).

Tabla I. Tipo de AR-TPO

Variables	Romiplostin n = 13	Eltromboapag n = 27	p valor
Sexo, mujeres, n (%)	7 (54)	15 (55)	ns
Edad (años), mediana (Q1-Q3)	75 (41-86)	65 (42-83)	ns
<i>Factores de riesgo cardiovasculares, n (%)</i>			
Hipertensión arterial	9 (69)	12 (44)	
Diabetes mellitus	2 (15)	2 (7)	
Dislipemia	7 (54)	5 (18)	
Cifra de plaquetas al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ), mediana (Q1-Q3)	5 (3-13)	13 (8-23)	ns
Cifra de plaquetas al diagnóstico $< 10 \times 10^9/L$ , n (%)	9 (69)	11 (41)	
Hemorragia al diagnóstico, n (%)	5 (38)	11 (41)	ns
<i>Tratamientos previos, n (%)</i>			
Corticoides	12 (92)	29 (96)	
GGIV	13 (100)	1 (4)	
Corticoides y GGIV	12 (92)	21 (78)	
<i>Tasa de respuestas, n (%)</i>			
Respuestas globales	12 (92)	23 (85)	$p = 0,47$
Respuesta completa	10 (77)	17 (63)	$p = 0,31$
Respuesta parcial	2 (15)	6 (22)	
Días en obtener la respuesta (días), mediana (Q1-Q3)	7 (5-17)	21 (14-44)	$p = 0,074^*$
Plaquetas obtenidas en la respuesta ( $\times 10^9/L$ ), mediana (Q1-Q3)	115 (54-171)	143 (50-200)	ns

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; GGIV: gammaglobulinas intravenosas; ns: no significativo.



**Figura 1.** Comparación de la duración de la corticoterapia en pacientes tratados con AR-TPO, estratificados según la duración de su PTI (PTI: trombocitopenia inmune primaria; AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina).

**Conclusiones:** Según nuestros resultados, la terapia con AR-TPO en pacientes con PTI de reciente diagnóstico es efectiva, con tasas similares de respuesta a los pacientes tratados por PTI crónica. En nuestra cohorte, el uso de AR-TPO en pacientes con PTI de reciente diagnóstico se ha relacionado con una disminución significativa de días de corticoterapia respecto a pacientes tratados por PTI crónica. Este hecho permitiría optimizar la estrategia terapéutica en aquellos pacientes con PTI de reciente diagnóstico corticorefractarios o con mala tolerancia a la corticoterapia disminuyendo así su toxicidad. Nuevos estudios con mayor número de pacientes son necesarios para corroborar estos resultados.

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

### CO-180. Efecto antitumoral de la antitrombina sobre un modelo 3D de organoides de cerebro humano y células madre de glioma derivadas de pacientes

Peñas-Martínez, J<sup>1</sup>; Mariappan, A<sup>2</sup>; Zaragoza-Huesca, D<sup>1</sup>; Garrido-Rodríguez, P<sup>1</sup>; Vicente, V<sup>3</sup>; Lozano, ML<sup>3</sup>; Gopalakrishnan, J<sup>2</sup>; Martínez-Martínez, I<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. <sup>2</sup>Institute of Human Genetics. University Hospital Düsseldorf. Heinrich-Heine-Universität. Düsseldorf, Alemania. <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales

Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, U-765-CIBERER Murcia, España

**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 las ATs nativa y prelatente reducen la migración, invasión y proliferación de células de glioblastoma multiforme (GBM) U87. El GBM, es el tumor maligno primario más agresivo y letal del sistema nervioso central en adultos. A pesar de los agresivos tratamientos que conlleva (cirugía, radio- y quimioterapia), la mediana de supervivencia sigue siendo de 12-15 meses tras el diagnóstico. Esto se debe a la falta de un sistema experimental adecuado que recapitule tanto la heterogeneidad molecular de este tumor, como el microambiente y comportamiento invasivo de las células madre de glioma (GSCs). Así, el objetivo de este estudio fue demostrar la capacidad antiinvasiva de la AT en un sistema 3D de GBM basado en el uso de organoides de cerebro humano y de neuroesferas que contienen GSCs derivadas de un paciente con GBM.

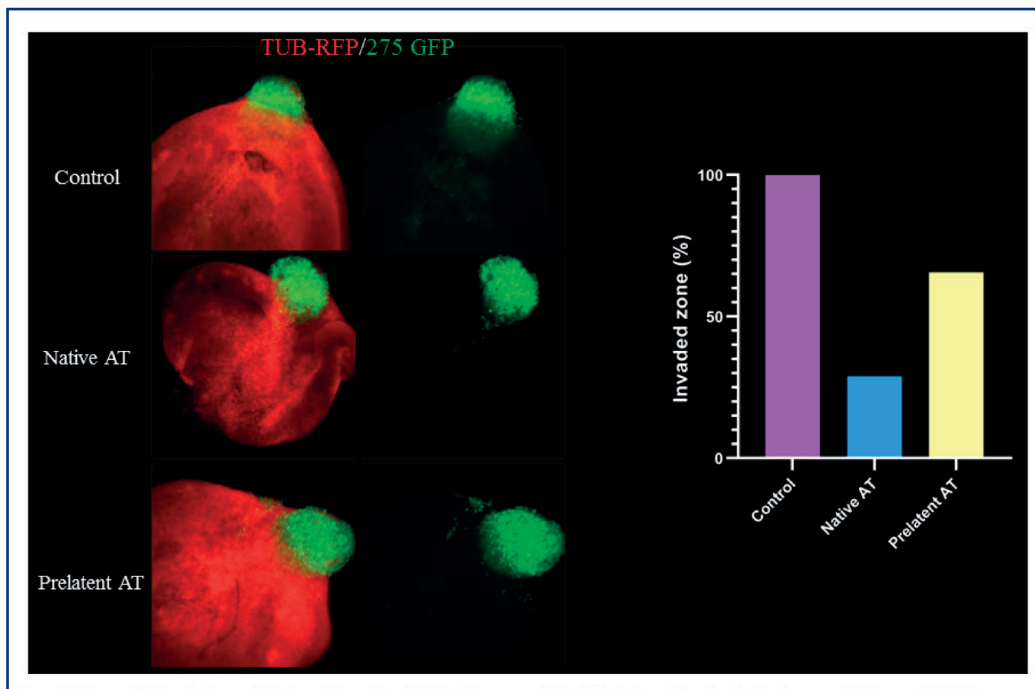
**Métodos:** Las ATs nativa y prelatente se purificaron de plasma de donantes sanos. Se generaron organoides-RFP (*red fluorescence protein*) de cerebro humano sano a partir de células madre pluripotentes inducidas. Las neuroesferas-GFP (*green FP*) 275 se generaron a partir de la biopsia al diagnóstico de un paciente con GBM, mientras que las 275-BIS-GFP se generaron a partir de la biopsia en la recaída del mismo paciente. Organoides de 25 días (n = 3) se incubaron con las neuroesferas (n = 3) y se trataron durante 10 días, en días alternos, con 10  $\mu$ M de AT nativa o prelatente o con PBS (control). Los resultados se analizaron mediante inmunofluorescencia y se midió la capacidad de invasión de las neuroesferas empleando el software Fiji. Para identificar los genes candidatos que podrían estar implicados en la invasión, se realizó un array de expresión tras tratar a las células U87 con AT prelatente o con PBS (control) (n = 8; p valor < 0.05) y empleando el chip Human Clariom D, tras lo cual se llevó a cabo un análisis de sobrerrepresentación de anotaciones.

**Resultados:** Tanto la AT nativa como la AT prelatente redujeron la capacidad de invasión de las neuroesferas 275 (100 % vs 28.89 %, 100 % vs 65.64 %, respectivamente, figura 1). Esta inhibición fue notablemente mayor en el caso de las neuroesferas 275-BIS en comparación con el control, tanto para la AT nativa como para la AT prelatente (100 % vs 5 %, en ambos casos, figura 2). Este mayor efecto en las neuroesferas derivadas del paciente en recaída con respecto a las neuroesferas realizadas a partir de la biopsia al diagnóstico podría explicarse por el diferente patrón de expresión molecular entre estos estadios de la enfermedad. Tras el análisis *in silico*, se encontró significativa la ruta de señalización de GBM con 64 genes alterados. Tras un análisis bibliográfico, observamos que 35 de dichos genes están relacionados con la invasión en el GBM (Fig. 3).

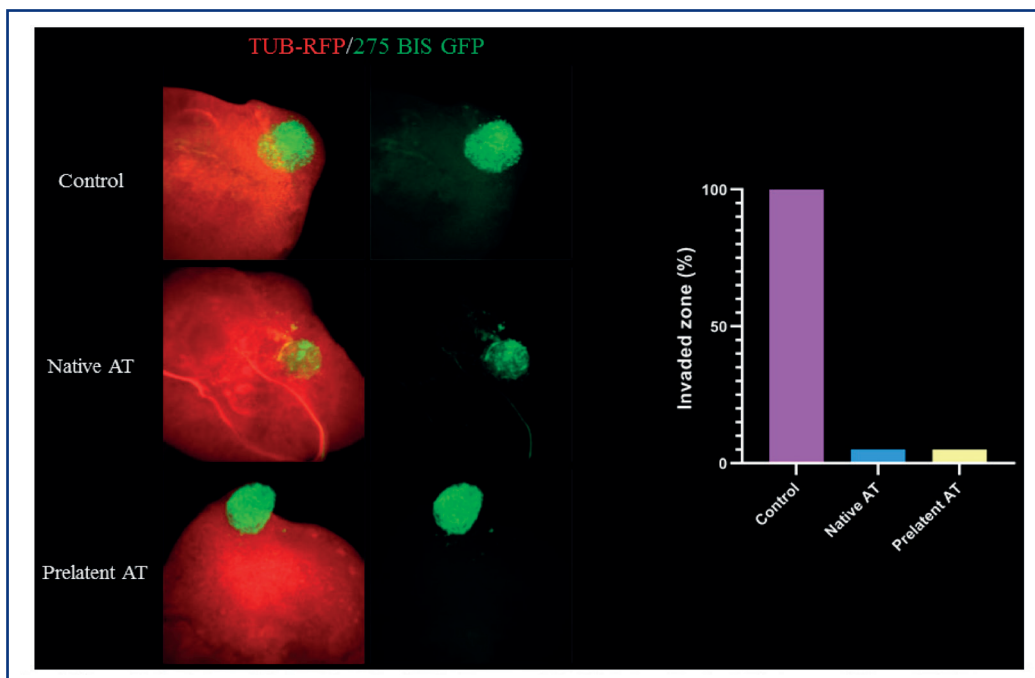
**Conclusiones:** Este sistema 3D recapitula la heterogeneidad, patrones de invasión de GSCs, y microambiente tumoral del GBM, pudiendo emplearse como un modelo de estudio preclínico que permita realizar estudios de terapia personalizada. La AT podría ser un potencial fármaco en el tratamiento del GBM, especialmente en pacientes en recaída para los que las estrategias terapéuticas son muy escasas.

*Financiación: PI21/00210 & FEDER.*





**Figura 1.** Capacidad antitumoral de la antitrombina (AT) sobre un modelo 3D de invasión de glioblastoma multiforme (GBM). En verde se observan neuroesferas generadas a partir de células el tumor primario (275) de un paciente con GBM. En rojo se muestran los organoides de cerebro humano generados a partir de células madre pluripotentes inducidas. A la izquierda se observan imágenes de fluorescencia representativas de los resultados. A la derecha se muestra el porcentaje de invasión de cada neuroesfera.



**Figura 2.** Capacidad antitumoral de la antitrombina (AT) sobre un modelo 3D de invasión de glioblastoma multiforme (GBM). En verde se observan neuroesferas generadas a partir de células del tumor primario (275 BIS) de un paciente con GBM. En rojo se muestran los organoides de cerebro humano generados a partir de células madre pluripotentes inducidas. A la izquierda se observan imágenes de fluorescencia representativas de los resultados. A la derecha se muestra el porcentaje de invasión de cada neuroesfera.



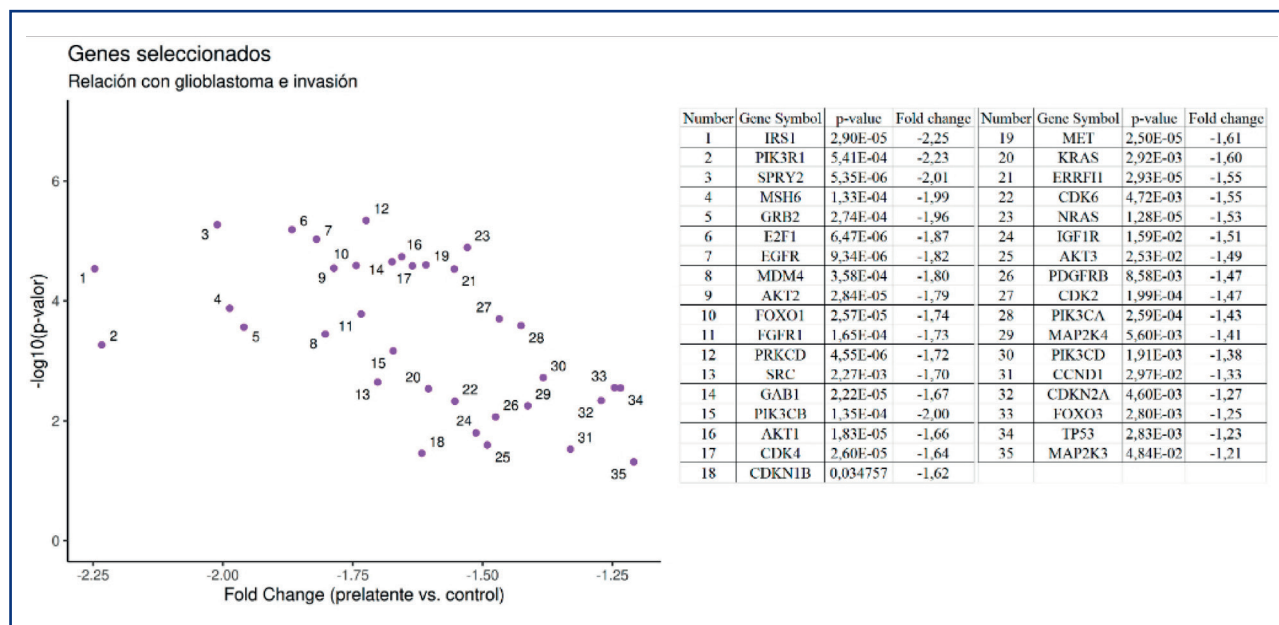


Figura 3. Volcano plot de genes implicados en la invasión celular del glioblastoma (GBM).

### CO-181. Generación de modelos celulares para el estudio del efecto patogénico de variantes detectadas por exoma completo

Díaz-Ajenjo, L<sup>1</sup>; Marín-Quílez, A<sup>1</sup>; Vuelta, E<sup>1</sup>; Tocino-Antonio, S<sup>1</sup>; Santos-Mínguez, S<sup>1</sup>; Miguel-García, C<sup>1</sup>; Isidro-Hernández, I.M<sup>2</sup>; Gutiérrez-Moreta, V<sup>2</sup>; Benito, R<sup>1</sup>; Rivera, J<sup>3</sup>; Hernández-Rivas, J.M<sup>4</sup>; González-Porras, J.R<sup>4</sup>; García-Tuñón, I<sup>1</sup>; Bastida, J.M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer – CSIC. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca. <sup>2</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca.

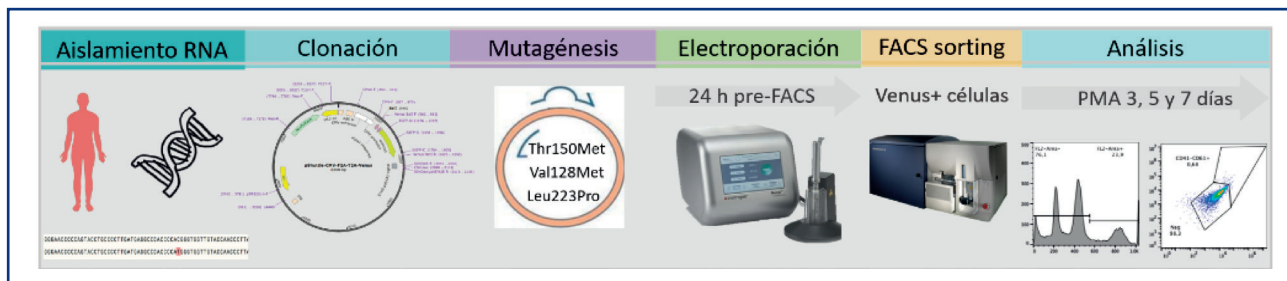
<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. CIBERER-U765. Murcia. <sup>4</sup>Centro de Investigación del Cáncer – CSIC. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca. Salamanca

**Introducción:** Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras que predisponen al sangrado y/o a alteraciones sindrómicas. Estos trastornos presentan una prevalencia desconocida y son infradiagnosticados debido a su gran heterogeneidad tanto clínica como molecular. El empleo de la secuenciación de exoma completo (WES) ha permitido el descubrimiento de nuevos genes implicados en estas enfermedades. No obstante, la identificación de un nuevo gen como posible candidato de un TPC ha de ser investigado a nivel experimental.

**Objetivos:** Generación de un modelo celular que reproduzca las alteraciones moleculares detectadas por WES en pacientes con trombocitopenia sindrómica y caracterización de sus mecanismos etiopatogénicos.

**Metodología:** Se empleó la secuenciación de exoma completo en 3 pacientes de dos familias no relacionadas y no consanguíneas que presentan trombocitopenia grave, sangrado y alteraciones neurológicas, cardíacas y hepáticas. Por mutagénesis dirigida se generaron las distintas variantes encontradas en el gen candidato y se construyó un sistema de sobreexpresión en la línea celular humana K562. Se evaluó por citometría de flujo la expresión de los marcadores de superficie CD41, CD61 y CD42b, así como la ploidía mediante tinción de yoduro de propidio, a distintos tiempos tras 7 días de tratamiento con PMA (Fig. 1).

**Resultados:** Se identificaron 4 variantes en el gen *GALE* (p. Lys78ValfsX32, p. Thr150Met y p. Val128Met, p. Leu223Pro), tres de ellas variantes *missense* de significado incierto que requieren de caracterización funcional para validar su patogenicidad. La sobreexpresión de las tres variantes en la línea celular hK562 se validó por qPCR y Western Blot. El modelo *in vitro* demostró que las células portadoras de las variantes *GALE-150Met* y *GALE-128Met* mostraban una menor expresión del marcador CD42b a día 5 y 7 del tratamiento con PMA mientras que a día 3 no había diferencias significativas con respecto a las células que sobreexpresaban la versión WT (*GALE-WT*). Las células que sobreexpresaron la variante *GALE-223Pro* mostraron una menor expresión del marcador CD42b a día 5 mientras que a día 7 esta diferencia significativa desapareció con respecto a las células portadoras de la versión WT. Por otro lado, las variantes *GALE-150Met*, *GALE-128Met* y *GALE-223Pro* mostraron una ploidía similar a las células portadoras de la versión *GALE-WT* y a las células control sin *GALE* sobreexpresado.



**Figura 1.** Flujo de trabajo seguido para la generación del modelo de sobreexpresión *in vitro* empleado para la caracterización de las variantes genéticas encontradas.

**Conclusión:** Nuestro modelo de sobreexpresión de variantes *missense* en la línea celular hK562 ha demostrado ser óptimo para definir la patogenicidad de las variantes identificadas por WES, por lo que se plantea como una potente herramienta para la caracterización de nuevos genes de forma rápida y sencilla.

*Financiación:* GRS2135/A/2020, GRS2314/A/2021, FMM AP172142019, PI20/00926, JCYL-EDU/556/2019.

### CO-182. Identificación de la primera variante estructural compleja en *ITGB3* con efecto fundador responsable de trombostenia de Glanzmann en dos pacientes no relacionados, mediante secuenciación de última generación por nanoporo

Zamora-Cánovas, Ana<sup>1</sup>; de la Morena-Barrio, Belén<sup>1</sup>; Sierras, Cristina<sup>2</sup>; Male, Christoph<sup>3</sup>; Padilla, José<sup>1</sup>; de la Morena-Barrio, María Eugenia<sup>1</sup>; Palma-Barqueros, Verónica<sup>1</sup>; Sánchez-Fuentes, Ana<sup>1</sup>; Rodríguez-Alen, Agustín<sup>4</sup>; Marín-Quílez, Ana<sup>5</sup>; Revilla, Nuria<sup>6</sup>; Torrecillas, Alexandra<sup>7</sup>; Vicente, Vicente<sup>1</sup>; Lozano, María L<sup>1</sup>; Bastida, José María<sup>5,7</sup>; Corral, Javier<sup>1</sup>; Rivera, José<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arraxaca, CIBERER-U765. Murcia, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Bilbao. España. <sup>3</sup>Department of Paediatrics. Medical University of Vienna. Viena, Austria. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España. <sup>5</sup>Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España. <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España. <sup>7</sup>Coordinadores del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

**Introducción:** La trombostenia de Glanzmann (TG) es un trastorno plaquetario congénito de herencia autosómica recesiva, que afecta a ~1-5:10<sup>6</sup> personas (según la consanguinidad poblacional) caracterizado por frecuentes y relevantes hemorragias por el severo defecto de agregación plaquetaria. La enfermedad está causada por variantes genéticas en los genes *ITGA2B* o *ITGB3*, que codifican la integrina αIIb/β3. Su secuenciación en cientos

de casos, mediante Sanger o por secuenciación del alto rendimiento de secuencias cortas (HTSsr), ha identificado ~200 mutaciones causales de todo tipo (*missense*, *nonsense*, deleciones, inserciones, duplicaciones, de *splicing*). En series grandes de TG, no se identificaron variantes casuales en el 14 % de los casos, y en el 8 % solo una mutación heterocigota. En nuestra serie de 40 enfermos de GT del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC), este tipo de secuenciación tampoco permitió la caracterización molecular en dos pacientes.

**Objetivo:** Explorar la secuenciación de secuencias largas por nanoporo en el diagnóstico genético de casos de TG, cuando no se alcanza por secuenciación convencional de *ITGA2B* o *ITGB3*.

**Método:** Reclutamos dos varones de 45 (TG-1) y 4 años (TG-2) con diátesis hemorrágica mucocutánea (ISTH-BAT 5 y 3) y sospecha de TG. En ellos evaluamos: hemograma; agregación plaquetaria (LTA); glicoproteínas plaquetarias (GPs), unión fibrinógeno y/o PAC1 a αIIb/β3, y secreción plaquetar de CD62 y CD63 por citometría de flujo. Purificamos ADN total, y ARN plaquetario (solo TG-1). Secuenciamos exones y zonas flanqueantes de *ITGA2B* o *ITGB3*, tantopor Sanger como por HTSsr (panel de genes). Finalmente, secuenciamos mediante nanoporos (Oxford Nanopore Technologies), las regiones chr17:46479510-48087045 y chr17:43664909-45074506 que incluyen *ITGB3* e *ITGA2B*, respectivamente, mediante enriquecimiento informático usando el dispositivo MinION. Analizamos las secuencias con pipelines propias, que incluyen alineamiento al genoma de referencia con minimap2 y la llamada de variantes estructurales usando Sniffles.

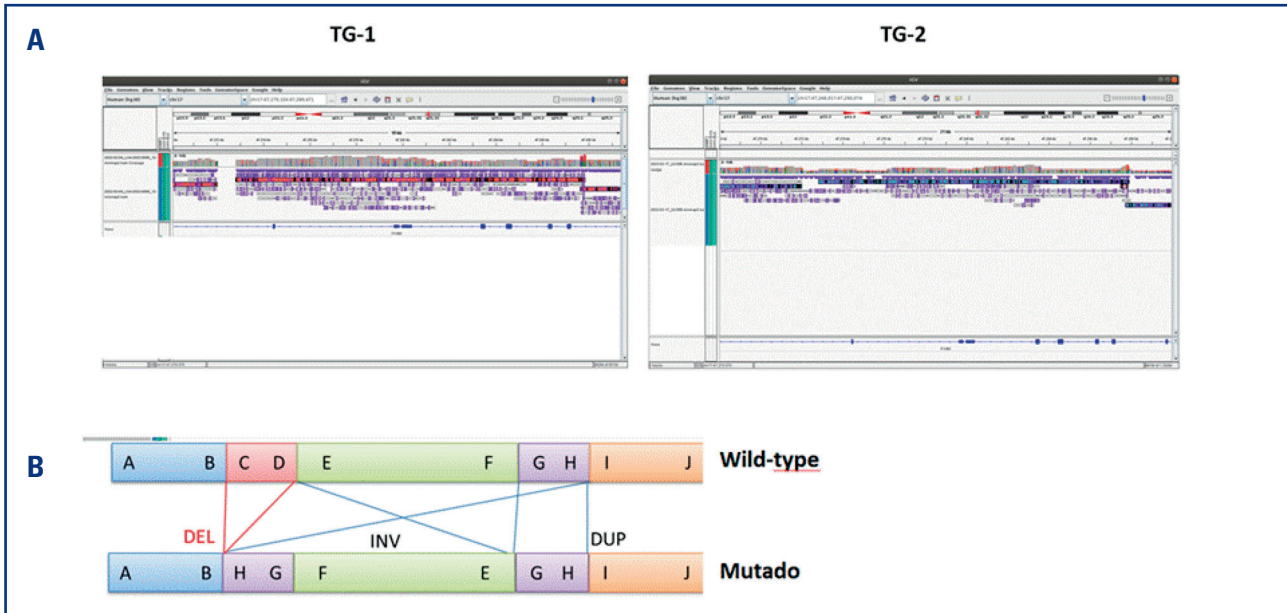
**Resultados:** Ambos pacientes mostraron un fenotipo plaquetario diagnóstico de TG tipo I: a) Recuento y morfología plaquetaria normal; b) < 10 % de αIIb/β3 y > 90 % de GP Ib/IX, GPIa y GPVI; < 10 % de LTA con araquidónico, ADP, epinefrina, colágeno y TRAP, y > 50 % con ristocetina. En TG-1 no se obtuvo cDNA de *ITGB3* a partir de su RNA plaquetario, indicando que no se expresa. La secuenciación de *ITGB3* e *ITGA2B* por Sanger y por HTSsr, no identificó mutaciones candidatas en TG-1, mientras que en TG-2 identificó la variante de *splicing* c.2301+1G > C en *ITGB3* en heterocigosis, heredada de su madre también heterocigota pero sana. En el padre no se encontró ninguna mutación. La secuenciación por nanoporo reveló en TG-1 y TG-2 la misma variante estructural compleja (VEC) en *ITGB3*, consistente en una deleción (788 pb), más una inversión (15446 pb) y una duplicación (174 pb), que afecta a exones 2- 6 (Fig. 1). Con la secuencia de los puntos de ruptura diseñamos y una PCR específica para y segregar la VEC en las familias. La VEC está en homocigosis

en TG-1, heredada de su madre (padre fallecido), y en heterocigosis en TG-2 heredada de su padre (Fig. 2). Las secuencias de nanoporo y HTSsr mostraron que los portadores de la VEC comparten haplotipo de variantes comunes en *ITGB3*.

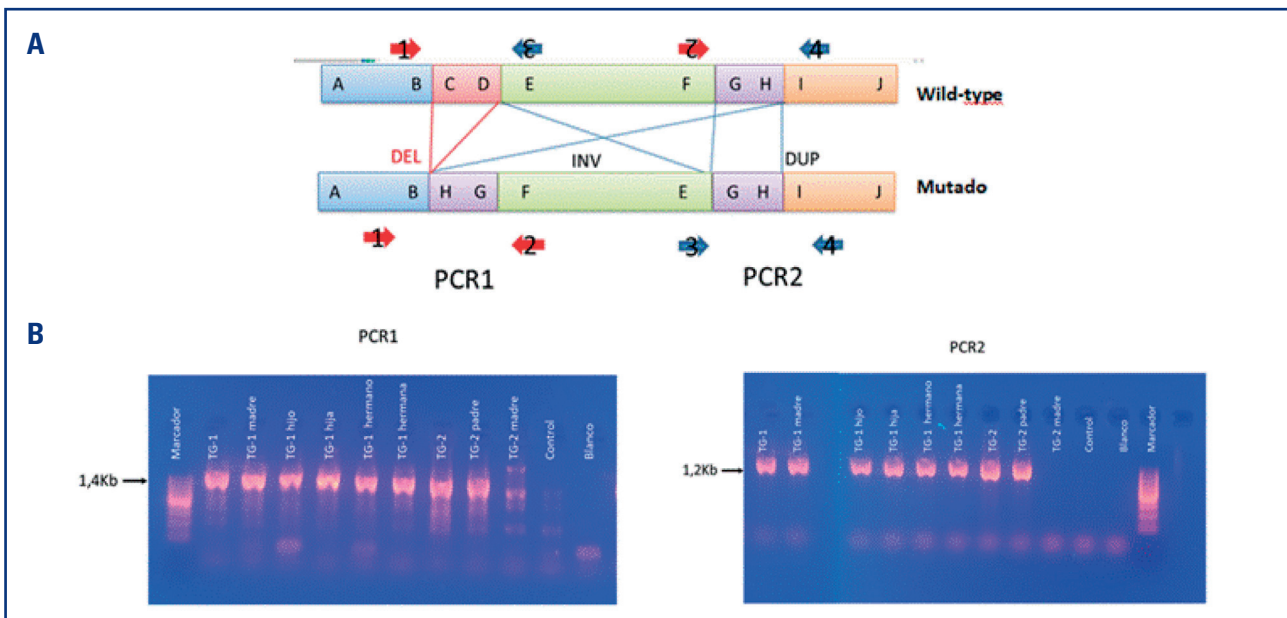
**Conclusiones:** La secuenciación por nanoporo resolvió el diagnóstico genético en dos casos de TG, previamente negativos por se-

cuenciación convencional, demostrando el valor diagnóstico de esta nueva tecnología molecular. La identificación de una nueva VEC en *ITGB3* de efecto fundador, realza la diversidad genética de la TG.

*Financiación:* ISCIII&Feder-PI20/00926-PMP21/00052; GRS2314/A/2021; FMM-AP172142019; SETH.



**Figura 1.** A. Identificación de una variante estructural compleja que afecta el gen *ITGB3* en homocigosis en el paciente TG-1 y en heterocigosis en TG-2. B. Representación esquemática del cambio estructural complejo de la arquitectura del gen *ITGB3*.



**Figura 2.** A. Localización y orientación de los *primers* para amplificaciones específicas de los puntos de ruptura de la variante estructural compleja identificada en los pacientes; flechas en rojo para Forward y azul para reverse. B Cribados familiares de la variante mediante las PCR diseñadas para ambos puntos de corte.

### CO-183. Análisis de generación de trombina en portadores homocigotos del polimorfismo C46T del gen FXII

Vidal Laso, Rosa; Velasco-Rodríguez, Diego; Martínez-Alfonso, Inés; Martín Herrero, Sara; Blas, Carlos; García-Raso, Aránzazu; Jiménez, Elena; Reyes, Laura; Capellán García, Raquel; Revilla, Nuria; Llamas Sillero, Pilar

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Introducción:** Está bien establecido que la deficiencia del factor XII no se asocia a riesgo hemorrágico, sin embargo, el mecanismo de cómo contribuye a la formación del coágulo de fibrina sigue sin estar claro. La variante en el gen del FXII (F12) C46T en homocigosis provoca una leve disminución de los niveles plasmáticos de este factor de coagulación. Existe una gran controversia sobre la relación de este polimorfismo y el aumento del riesgo trombotico. La evaluación de este polimorfismo desde una perspectiva diferente, mediante test de generación de trombina (TGT), podría proporcionar información sobre cómo afecta a la formación del coágulo y si se asocia a un estado de hipercoagulabilidad desde el punto de vista de estas pruebas globales hemostáticas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial trombogénico del polimorfismo homocigoto C 46T en el gen F12 mediante TGT en comparación con un grupo control.

**Pacientes y métodos:** Análisis de portadores homocigotos del polimorfismo C46T en el gen F12 (TT) reclutados desde julio-2018 hasta julio-2019 en un único centro, identificados por

deficiencia de FXII en estudio rutinario de tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTPa) prolongado. Se excluyeron los sujetos con antecedentes de trombosis o trastornos hemorrágicos previos y usuarias de contraceptivos hormonales combinados. Así mismo se reclutó un grupo control en el que se descartó el genotipo TT. Se realizaron estudios de trombofilia (factor V Leiden, Protrombina G20210A, antitrombina, proteínas C y S, anticoagulante lúpico) y TGT en el analizador STG-Genesia® (Stago), utilizando el reactivo BleedScreen®. Se analizaron los siguientes parámetros del TGT: *Lag time* (tiempo hasta inicio de formación de las primeras trazas de trombina); *Peak height* (cantidad máxima de trombina generada); *Time to peak* (tiempo en alcanzar el pico máximo); *Vel.index* (velocidad máxima de producción); ETP (potencial endógeno de trombina) y *Start tail* (tiempo en el que se acaba de inhibir toda la trombina generada). Se consideró hipercoagulabilidad un aumento en cualquiera de los parámetros salvo en el *Time to peak* (disminución). El estudio estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se analizaron 27 portadores homocigotos (TT), comparados con 27 controles (3 heterocigotos -CT y 24 no portadores -CC). Las características basales se resumen en la [tabla I](#). Se descartó trombofilia concomitante en ambos grupos. Los portadores homocigotos (TT) tienen un TTPa significativamente más prolongado que los controles (ratio 1,22 vs 1,04;  $p < 0,001$ ) así como menor dosificación de factor XII (51,5 % vs 130 %,  $p < 0,001$ ). Se observó menor generación de trombina respecto a los controles mostrando diferencias significativas en todos los parámetros [ETP 86,8 % vs 109 %,  $p < 0,001$ ; *Peak height* (ratio) 77,5 vs 131,6,  $p < 0,001$ ; *Vel.Index* 64 % vs 134 %,  $p < 0,001$ ;

Tabla I. Características de portadores homocigotos del polimorfismo 46CT en el gen F12 y el grupo control

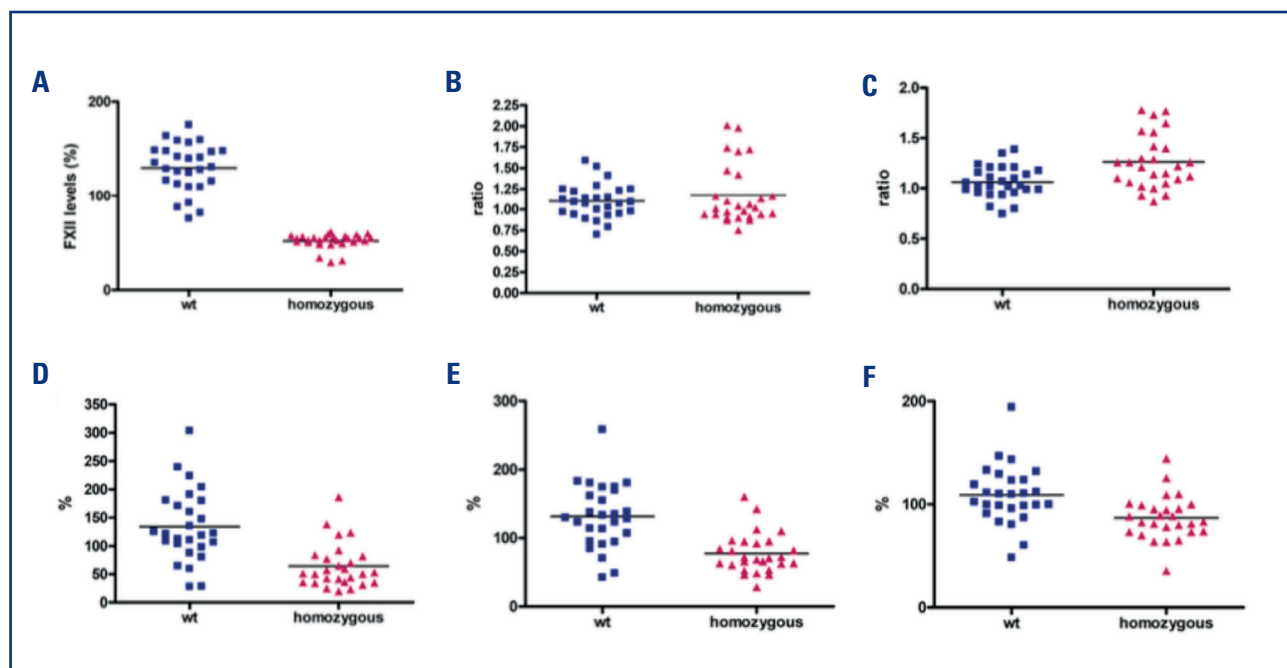
	Pacientes n = 27	Controles n = 27	P
<i>Mut. FXII, n (%)</i>			
TT	27 (100)	0	
CT	0	3 (11.1)	
CC	0	24 (88.9)	
Edad (años), mediana (RIQ)	42 (31-54)	37 (29-52)	0.592
<i>Sexo, n (%)</i>			
Hombre	9 (33.3)	17 (63)	0.056
Mujer	18 (66.7)	10 (37)	
<i>Raza</i>			
Caucásica	22 (81.5)	27 (27)	
Asiática	5 (18.5)		
TTPa, media (rango)	38.4 (32.1-50.0)	30.2 (26.3-36)	0.001
TTPa ratio, media (rango)	1.22 (1.02-1.58)	1.04 (0.85-1.27)	0.001
TP, media (rango)	11.9 (10.4-14.1)	11.4 (10.2-13.4)	0.085
INR, media (rango)	1.06 (0.92-1.25)	1.01 (0.90-1.20)	0.060
Fibrinógeno (mg/dl), media (rango)	416 (287-622)	378 (263-592)	0.134
FXII (%), media (rango)	51.8 (30-62)	130 (76-176)	0.001



*Time to peak* (ratio) 7,72 vs 6,30,  $p = 0,003$ ] (Tabla II y Fig. 1). No se observaron diferencias en el *lag time* (ratio) 1,13 vs 1,09,  $p = 0,856$ , probablemente porque el sistema de activación del test incluye como activador factor tisular aunque a muy baja concentración.

**Conclusiones:** Los portadores homocigotos del polimorfismo C46T en el gen F12 presentaron una significativa menor generación de trombina respecto al grupo control medida con el reactivo BleedScreen. Estos resultados no apoyan que este polimorfismo se asocie a un estado de hipercoagulabilidad.

Tabla II. Comparación de GT en portadores homocigotos del polimorfismo 46CT en el gen F12 y controles			
	Pacientes n = 27	Controles n = 27	p
Lag_Time (min)	3.45 (2.20-6.03)	3.24 (2.08-4.71)	0.736
lag_Time (ratio)	1.13 (0.75-2.01)	1.09 (0.70-1.59)	0.856
Peak_Height (nM)	107.4 (37.5-216.9)	188.9 (60.1-370.8)	< 0.001
Peak_Height (ratio)	77.5 (28.6-160.3)	131.6 (42.9-258.5)	< 0.001
Time_to_peak (min)	7.72 (5.31-11.13)	6.39 (4.49-8.48)	0.003
Time_to_peak (ratio)	1.26 (0.87-1.78)	1.06 (0.75-1.39)	0.003
ETP (nM/min)	943 (373-1520)	1210 (530-2137)	< 0.001
ETP (%)	86.8 (35.5-144.4)	109.1 (48.4-194.4)	0.001
Vel,Index (nM/min)	38 (10.6-106.4)	82.6 (17.3-187.6)	< 0.001
Vel,Index (%)	64 (19.8-186.1)	134 (28.1-303.7)	< 0.001
Start_tail (min)	26.7 (19.1-35.7)	20.5 (15.2-28.8)	< 0.001
Start_tail (ratio)	1.15 (0.83-1.59)	0.89 (0.67-1.24)	< 0.001



**Figura 1.** Comparación de parámetros de generación de trombina entre grupo control y portadores del polimorfismo C46T en homocigosis. A. Niveles plasmáticos de FXII; B. Lag Time; C. Time to peak; D. *Vel,Index*; E. *Peak height*; F. ETP.

### CO-184. Caracterización de mutaciones en el gen *SERPINC1* de difícil diagnóstico funcional asociadas con riesgo trombótico

Cifuentes-Riquelme, Rosa; de la Morena-Barrio, María Eugenia; Padilla, José; de la Morena-Barrio, Belén; Bravo-Pérez, Carlos; Garrido, Pedro; Miñano, Antonia; García-Barberá, Nuria; Águila, Sonia; Vicente, Vicente; Lozano, María Luisa; Corral, Javier

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

**Introducción:** La reciente detección por nuestro grupo de mutaciones en *SERPINC1*, el gen que codifica antitrombina, que los sistemas rutinarios de diagnóstico de este desorden (anti-FXa) no son capaces de identificar, junto con la escasa incidencia de deficiencia de antitrombina en pacientes con trombosis (1 %), ha llevado a plantear que este desorden pudiera estar subestimado.

**Objetivo:** Caracterización del efecto funcional y patológico de nuevas mutaciones en *SERPINC1* identificadas mediante secuenciación no dirigida en cohortes de pacientes con trombosis, empleando un modelo recombinante.

**Métodos:** Búsqueda retrospectiva de trabajos que empleando secuenciación masiva (exoma completo o paneles de genes) de

pacientes con trombosis, describen mutaciones que afectan a *SERPINC1*. Estas variantes fueron generadas por mutagénesis dirigida en el plásmido *pCEP4* con el *cDNA* de *SERPINC1* para evaluar su efecto en la secreción y función de la antitrombina en un modelo recombinante eucariota (*HEK-EBNA*) analizando la antitrombina secretada al medio de cultivo y la intracelular mediante Western blot, inmunoelectroforesis cruzada y pruebas funcionales (anti-FXa, anti-FIIa y anti-FVIIa). También se evaluó el impacto de las proteínas variantes sobre la generación de trombina y la formación y lisis del coagulo de fibrina de un plasma normal. Como control empleamos el *cDNA* de la antitrombina silvestre.

**Resultados:** En 3 estudios de secuenciación masiva se describen 9 mutaciones en *SERPINC1*, todas en pacientes con trombosis (Tabla I). La variante sinónima p.Val396Val no tiene ningún efecto ni en secreción ni función, que son completamente normales (Fig. 1). Sin embargo, las variantes p.Cys279Arg y p.Leu302Pro no se secretan ni se retienen intracelularmente, y p.Lys260\_PheinsGlu, y p.Met313Thr presentan menores tasas de secreción y, además, no son funcionales (Fig. 1). Entre las variantes que se secretan normalmente, dos son completamente funcionales no tienen aumento de formas con baja afinidad por heparina, ni efecto en la generación de trombina, ni en la formación y degradación de la fibrina: p.Pro58Leu y p.Asp232Asn.

Tabla I. Características de secreción y funcionalidad de las mutaciones de antitrombina evaluadas en el modelo recombinante

Mutación	Referencia	MAF	Predictor patoge-neidad (ACMG)	Secreción	AntiFXa	AntiFIIa	Anti FVIIa	Observaciones
WT	--	--		Sí	Sí	Sí	Sí	
p.L302P	Halvorsen (2017) EBioMedicine 17, 95	--	Patogénico	No	--	--	--	
p.V396V	Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	0.000003977	Probablemente benigno	Sí	Sí	Sí	Sí	
p.C279R	Halvorsen (2017) EBioMedicine 17, 95	--	Significado incierto (12/7)	No	--	--	--	
p.K260_FinsE	Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	--	Patogénico	Menor	No	No	No	
p.M313T	Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	0.00008755	Probablemente patogénico	Menor	No	No	No	
p.P58L	Lotta (2012) BMC Med Genomics 5,7	0.00002785	Significado incierto (12/7)	Sí	Sí	Sí	Sí	No efectos deletéreos
p.D232N	-Halvorsen (2017) EBioMedicine 17, 95 -Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	0.000003977	Significado incierto (13/6)	Sí	Sí	Sí	Sí	No efectos deletéreos
p.S426W	-Halvorsen (2017) EBioMedicine 17, 95 -Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	0.00000657	Patogénico	Sí	No	No	No	Menor movilidad en SDS
p.A436V	Lee EJ (2017) Blood Adv 1, 16	--	Patogénico	Sí	No	Sí	Sí	No efectos deletéreos



La variante p.Ala436Val se secreta eficazmente y tiene una actividad antitrombina o anti-FVIIa normal, pero no es capaz de inhibir al FXa (Fig. 2). Finalmente, la variante p.Ser426Trp tiene

menor movilidad electroforética no dependiente de N-glicosilación, como mostró el estudio con PNGaseF, y pierde totalmente su capacidad anticoagulante (Fig. 2).

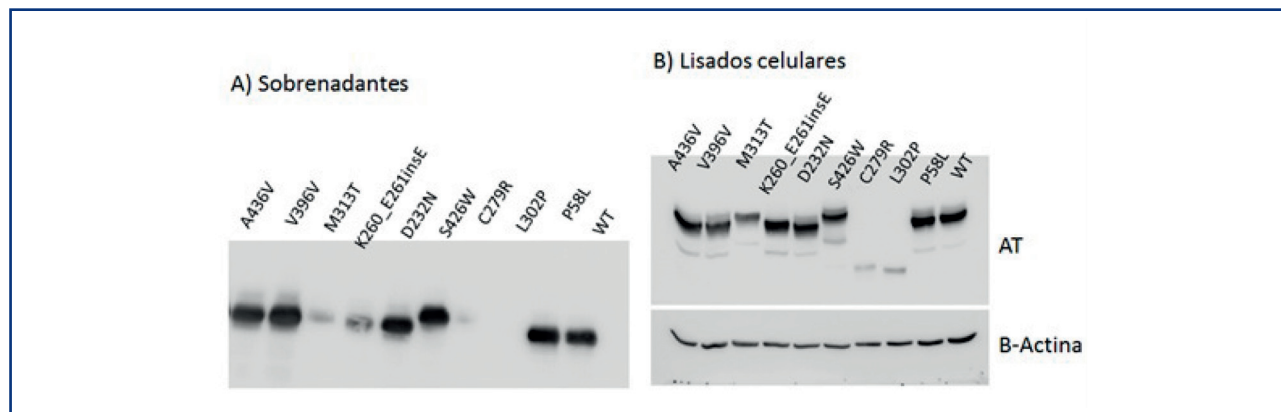


Figura 1. Análisis de secreción y contenido intracelular de las variantes de antitrombina transfectadas a células HEK-EBNA.

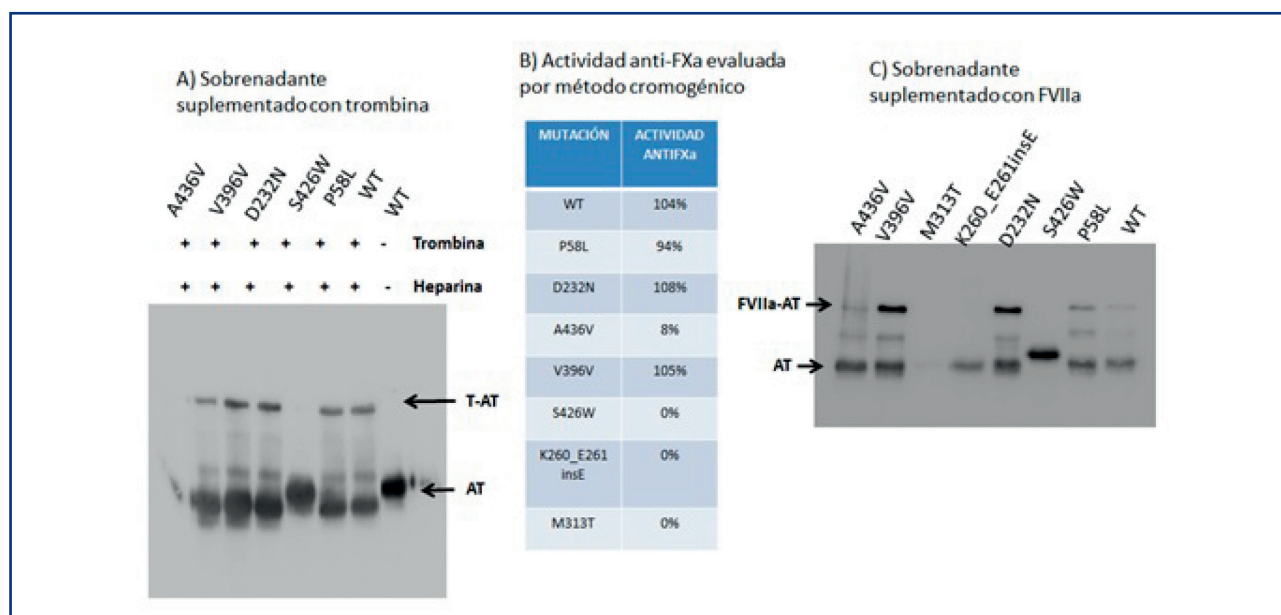


Figura 2. Análisis de la actividad anticoagulante de las variantes de antitrombina secretadas.

**Conclusiones:** Se han evaluado nueve nuevas mutaciones de *SERPINC1* identificadas mediante secuenciación no dirigida. El estudio de mutagénesis dirigida en un modelo recombinante revela que en la mayor parte de las mutaciones causan deficiencias tipo I o II patogénicas. Solo la variante p.Ala436Val generaría una deficiencia tipo II RS de difícil diagnóstico funcional. Destaca el resultado observado con la mutación p.Ser426Trp, que sin afectar la secreción provoca un aumento de tamaño de la proteína con graves consecuencias funcionales, cuyo mecanismo debe ser analizado mediante proteómica. Las variantes p.Pro58Leu y

p.Asp232Asn parecen benignas, pero su baja frecuencia en la población, las predicciones de patogenicidad, y su identificación en pacientes con trombosis animan a estudiar otros posibles efectos protrombóticos de estas variantes.

Este estudio muestra la utilidad del modelo recombinante para la validación funcional de mutaciones identificadas en procesos de secuenciación masiva.

Financiación: PI21/00174, FI19/00048, CM20/00094 (ISCIII&FEDER).

### CO-185. Panel de marcadores predictivos de daño endotelial en respuesta a la fotoaféresis extracorpórea en pacientes con enfermedad del injerto contra receptor (EICR) aguda resistentes a corticosteroides

Martínez-Sánchez, Julia<sup>1</sup>; Palomo, Marta<sup>1</sup>; Penack, Olaf<sup>2</sup>; Moreno-Castaño, Ana Belen<sup>3</sup>; Torramade-Moix, Sergi<sup>3</sup>; Ramos, Alex<sup>4</sup>; Ventosa, Helena<sup>5</sup>; Rovira, Montserrat<sup>4</sup>; Escolar, Gines<sup>5</sup>; Carreras, Enric<sup>1</sup>; Cid, Joan<sup>6</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Campus Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Hematología, Oncología e Inmunología Tumoral. Charité Universitätsmedizin Berlin. Berlín, Alemania. <sup>3</sup>Departamento de Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Hematología. Unidad de Trasplante de Médula Ósea. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona, España. <sup>5</sup>Departamento de Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, España. <sup>6</sup>Departamento de Hemoterapia y Hemostasia. Unidad de Aféresis y Terapia Celular. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un procedimiento eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con enfermedad del injerto contra receptor (EICR). La FEC se utiliza como tratamiento de segunda línea para aquellos pacientes con EICR aguda (EICR-a) que son refractarios a los esteroides. Evidencias clínicas y experimentales demuestran que la lesión endotelial

asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos está involucrada en la EICR-a. Por lo tanto, la disfunción endotelial sostenida puede ser un sustrato fisiopatológico para los pacientes con EICR-a refractarios a los esteroides. El objetivo del presente estudio fue el de medir biomarcadores de daño endotelial circulantes para: i) analizar el grado de la lesión endotelial antes de iniciar la FEC; ii) investigar el efecto de la FEC en el estado de activación endotelial, y iii) explorar diferencias según la respuesta a la FEC.

**Métodos:** Los pacientes con EICR-a tratados con FEC (n = 35) se clasificaron en buenos (BR) y malos (MR) respondedores según su mejoría clínica después de la FEC. Muestras de plasma fueron recogidas al inicio (PRE) y al mes (1 MES) del tratamiento con FEC. Analizamos biomarcadores, en plasma, de activación endotelial: la molécula de adhesión VCAM-1 soluble (sVCAM-1), el receptor 1 de TNF soluble (sTNFR1), la trombomodulina (TM), el factor de von Willebrand (FVW: antígeno y actividad) y la angiopoyetina 2 (ANG2); marcadores de EICR, como REG3alfa, ST2 y TIM3; C5b9 soluble (sC5b9) para la activación del complemento; y ADN circulante para trampas extracelulares de neutrófilos ("neutrophil extracellular traps", NET). Los resultados fueron comparados en cada grupo y entre ambos grupos.

**Resultados:** La asociación de los niveles de biomarcadores en las muestras PRE con AUC > 0,55 (curvas ROC), como son ST2, FVW antígeno, NET, TIM3 y ANG2, resultó en un VPP de 69 % y un VPN de 74 % para la ausencia de respuesta a la FEC (p < 0,05). Al comparar resultados entre BR y MR, en las muestras PRE los niveles de TM, FVW (antígeno y actividad), NET, ST2 y TIM3 fueron inferiores en pacientes BR vs. MR (Tablas I y II). Al comparar los valores al 1 MES vs. PRE de cada grupo, los niveles de TM y TIM3 fueron significativamente inferiores

**Tabla I. Biomarcadores de daño endotelial en pacientes con EICR-a resistentes a corticosteroides buenos respondedores (BR) a la fotoaféresis extracorpórea (FEC)**

Marcadores	Pre BR	1 mes BR	T-test*
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p value
sVCAM1	250 (113-308)	255 (159-336)	0.3
sTNFR1	2729 (1940-3479)	2912 (2237-4784)	0.2
TM	15 (11-24)	8 (6-11)	< 0.01
FVW antígeno	286 (247-451)	259 (228-493)	0.4
FVW actividad	289 (221-485)	288 (201-497)	0.6
NET	15 (13-17)	16 (11-24)	0.3
REG3alfa	10 (5-16)	5 (3-10)	0.02
ST2	42 (32-44)	43 (41-44)	0.3
TIM3	6027 (3945-10764)	17525 (12962-20215)	< 0.01
ANG2	1883 (916-3364)	448 (308-958)	< 0.01
sC5b9	686 (551-883)	390 (286-631)	< 0.01

Valores expresados como mediana (IQR, rango intercuartil), n = 17, \*1 mes vs. pre.

**Tabla II. Biomarcadores de daño endotelial en pacientes con EICR-a resistentes a corticosteroides malos respondedores (MR) a la fotoaféresis extracorpórea (FEC)**

Marcadores	Pre MR	1 mes MR	T-test*
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p value
sVCAM1	210 (98-371)	233 (117-357)	0.6
sTNFR1	2729 (1925-4599)	4114 (2823-5717)	< 0.01
TM	16 (9-22)	9 (8-20)	0.05
FVW antígeno	394 (293-445)	369 (240-468)	0.6
FVW actividad	343 (247-462)	327 (238-471)	0.8
NET	16 (13-25)	19 (15-28)	0.4
REG3alfa	8 (5-14)	10 (4-13)	0.6
ST2	44 (42-46)	44 (42-44)	0.4
TIM3	6627 (2944-16151)	15666 (6302-19725)	< 0.01
ANG2	1333 (567-2613)	881 (387-1873)	0.9
sC5b9	667 (458-936)	526 (393-886)	0.5

Valores expresados como mediana (IQR, rango intercuartil), n = 18, \*1 mes vs. pre.

y superiores, respectivamente, en ambos grupos. Los niveles de REG3alfa, ANG2 y sC5b9 disminuyeron significativamente solo en el grupo BR. Los niveles de sTNFR1 aumentaron significativamente solo en el grupo MR.

**Conclusiones:** Proponemos un panel de biomarcadores de daño endotelial en pacientes con EICR-a resistentes a los esteroides que podría predecir la respuesta clínica a la FEC.

*Fuentes de financiación:* Instituto de Salud Carlos III (FIS P119/00888), Fundació Marató de TV3 (202026\_10, German José Carreras Leukaemia Foundation (03R/ 2019), Generalitat de Catalunya (2017-SGR675, CERCA), Contrato Clínico de investigación “Emili Letang - Josep Font”.

## HEMOSTASIA COVID-19

### CO-186. Caracterización del fenotipo proinflamatorio y protrombótico del endotelio en un modelo *in vitro* de COVID-19 crítico

Ventosa-Capell, Helena<sup>1</sup>; Moreno-Castaño, Ana Belén<sup>2</sup>; Martínez-Sánchez, Julia<sup>3</sup>; Nicolás Marco, Daniel<sup>1</sup>; Torramadé-Moix, Sergi<sup>2</sup>; Fernández, Sara<sup>1</sup>; Palomo, Marta<sup>2</sup>; Escolar, Ginés<sup>2</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>2</sup>; Castro, Pedro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Vigilancia Intensiva, Medicina Interna, ICMID. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. <sup>2</sup>Hematopatología, Anatomía Patológica. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. <sup>3</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona

**Antecedentes:** Los pacientes con COVID-19 presentan daño endotelial proporcional a la gravedad de la enfermedad, como evidencian los niveles de biomarcadores circulantes. Sin embargo, los mecanismos precisos de la disfunción endotelial no han sido identificados.

**Objetivo:** Caracterizar la disfunción endotelial asociada al paciente crítico afecto de COVID-19 mediante una aproximación *in vitro*, basada en el cultivo de células endoteliales. Estudiar la evolución del fenotipo endotelial durante el ingreso hospitalario (3 tiempos).

**Métodos:** Células endoteliales HMEC-1 (CE) en cultivo fueron expuestas al suero de pacientes críticos y no críticos con COVID-19 obtenidas al ingreso y en los días +4 y +10, para evaluar cambios en: i) la expresión de receptores de adhesión sobre la monocapa de CE (VCAM-1) y de proteínas de la matriz extracelular (MEC) (FVW), mediante inmunofluorescencia; ii) la reactividad de la MEC a plaquetas tras exposición a sangre citratada en condiciones de flujo (800 s<sup>-1</sup>, 5 min); y iii) la cinética de activación de las proteínas de señalización intracelular relacionadas con inflamación (p38MAPK) y con estrés celular (Akt), mediante SDS-PAGE, inmunoblot y quimioluminiscencia. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en CE expuestas a suero de individuos sanos (control).

**Resultados:** La incubación de las CE con el suero de pacientes críticos al ingreso resultó en un incremento significativo, respecto al control, de la expresión de VCAM-1 sobre la superficie de CE (2,5 ± 1,2 veces) y de la presencia de FVW en la MEC (9,6 ± 2,6 veces) (p < 0.01 ambos). A diferencia de lo ocurrido en pacientes críticos, no se observó un aumento significativo de FVW en las CE expuestas a suero de paciente no crítico a día +4 y +10 de ingreso. Tras exposición a un flujo de sangre citratada de donante sano, la adhesión y formación de agregados plaquetarios fueron superiores sobre las MEC de CE expuestas al suero de pacientes críticos con COVID-19 que sobre las MEC control (47 ± 3 % vs 24 ± 6 %, respectivamente) (p < 0.01), observando una tendencia progresiva a disminuir el área de adhesión plaquetaria en CE expuestas a suero de día +4 y +10, tanto en paciente crítico como no crítico. Cabe destacar que la totalidad de los pacientes críticos y no críticos había recibido un al menos tratamiento inmunomodulador (dexametasona) antes del día +4. En relación a la activación de vías de señalización intracelular, la fosforilación de la proteína p38MAPK fue rápida (tras 1min), siendo más persistente (incluso a los 30min) en CE expuestas al suero de pacientes COVID-19. La activación de Akt fue progresiva hasta los 30 minutos, siendo similar en respuesta al suero de pacientes respecto al control.

**Conclusiones:** Hemos establecido un modelo *in vitro* que permite investigar los mecanismos de activación y daño endotelial en COVID-19. Existen mediadores humorales, presentes en el suero de estos pacientes, que inducen el desarrollo de un fenotipo proinflamatorio y protrombótico en el endotelio. Así, el endotelio se erige como potencial diana terapéutica para tratar y/o prevenir las complicaciones de la enfermedad. Este modelo permitirá explorar futuros fármacos en este ámbito.

*Financiación:* Hospital Clínic de Barcelona, Contractes Clínic de Recerca “Emili Letang – Josep Font”. Fundació Clínic. Barcelona (HCB/2020/0401). Fundació La Marató de TV3 (202026). Instituto de Salud Carlos III, Gobierno de España (FIS P119/00888).

### CO-187. Resistencia a la trombomodulina: una nueva vía protrombótica en los pacientes con COVID-19

Montaño, Adrián<sup>1</sup>; Marco, Ana<sup>2</sup>; López-Jaime, Francisco-José<sup>1</sup>; Fernández Bello, Ihosvany<sup>1</sup>; Márquez Gómez, Ignacio<sup>3</sup>; Reguera Iglesias, José María<sup>3</sup>; Fernandes, Eduardo<sup>4</sup>; Muñoz Pérez, Manuel Isidro<sup>1</sup>; Marco, Pascual<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Salamanca. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Alicante. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Regional de Málaga. <sup>4</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Alicante

**Introducción:** La hipercoagulabilidad y la disfunción endotelial están estrechamente relacionadas con la gravedad

de los pacientes con COVID-19. En los más graves, se ha demostrado que el proceso inflamatorio desencadena la liberación de angiopoyetina-2 (ANGPT2) a través del endotelio, que conduce a la disminución de la trombosmodulina (TM) circulante, quien desempeña un papel clave como factor anticoagulante a través de la activación de la proteína C y la consiguiente limitación de la generación de trombina. Estudios recientes sugieren que la inhibición de la ANGPT2 puede ser explorada como un objetivo terapéutico para los pacientes con COVID-19 y otras enfermedades asociadas con un perfil hipercoagulable. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que evalúen el papel de la TM en la hipercoagulabilidad de la COVID-19.

**Objetivos:** Analizar la resistencia a la TM en pacientes hospitalizados con COVID-19 mediante la prueba de generación de trombina y su correlación con la gravedad de la enfermedad.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 120 pacientes con COVID-19 hospitalizados, 47 de ellos con datos para la correlación con la clínica. Las muestras de sangre en el momento del ingreso se anticoagularon con citrato trisódico, se centrifugaron para obtener plasma pobre en plaquetas y se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ . La generación de trombina se evaluó empleando GENESIA® y la rigidez del coágulo mediante Quantra®. Eventos adversos: ventilación mecánica no invasiva, ingreso en UCI, encefalitis, trombosis o muerte.

**Resultados:** La medición del potencial de trombina endógena (ETP) con/sin TM reveló que un 39 % de los pacientes presentó un % inhibición del ETP  $< 40$  %, lo que sugiere una resistencia a la TM. En la correlación con la clínica, el 23,4 % de los pacientes ( $n = 11/47$ ) presentó evento adverso. El estudio de generación de trombina con TM reveló un mayor ETP en los pacientes con evento adverso ( $1237,8$  vs  $786,9\text{mA}$ ;  $P = 0,002$ ). Estos pacientes mostraron además una mayor resistencia a la TM que aquellos sin evento adverso ( $24,3$  vs  $47,6$  %;  $P = 0,003$ ). De hecho, el 100 % de los pacientes con evento adverso mostró un % de inhibición del ETP con TM  $< 40$  % ( $P < 0,001$ ). Los pacientes con mal pronóstico mostraron también un mayor pico de trombina ( $352,9$  vs  $310,6$  nM;  $P = 0,038$ ), con una diferencia aún más notable en presencia de TM ( $308,6$  vs  $197,9$  nM;  $P = 0,006$ ), una mayor velocidad de generación de trombina ( $247,8$  vs  $144,3$  nM/min;  $P = 0,004$ ) y un menor tiempo hasta el pico de trombina ( $4,4$  vs  $5,4$  min;  $P = 0,042$ ). El menor % de inhibición por TM y el mayor pico de trombina se correlacionaron significativamente con una mayor rigidez del coágulo ( $r = 0,372$ ,  $P = 0,017$  y  $r = 0,320$ ,  $P = 0,042$ , respectivamente). El ETP en presencia de TM demostró ser un buen predictor de evento adverso durante el ingreso con un AUC de  $0,791$  ( $P < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La medición de la generación de trombina puede ser una potente herramienta para el análisis de los pacientes con COVID-19 al ingreso y, por tanto, para la estratificación del riesgo. El aumento de la resistencia a la TM se asocia a la presencia de evento adverso en los pacientes y puede considerarse como un nuevo marcador pronóstico independiente de evento adverso.

*Financiado por la Unión Europea – NextGenerationEU.*

## CO-188. Estudio secuencial de marcadores de hipercoagulabilidad y funcionalidad plaquetaria en pacientes ingresados por COVID-19

Fernández-Maqueda, CF; Abad Gómez, R; Bocanegra, AB; Gómez Nicolás, C; Forés Cachón, R; Brea González, A; Bueno Cabrera, JL; Espinosa Hevia, L; Duarte, RF

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

**Introducción:** El aumento de fenómenos tromboticos derivados de una respuesta inflamatoria descontrolada (inmuntrombosis) ha generado gran interés en pacientes con COVID-19. La mayoría de trabajos en este ámbito durante la pandemia se ha realizado de manera retrospectiva, con grupos pequeños de pacientes, y con muestras obtenidas de manera puntual y heterogénea. Nuestro trabajo presenta una recogida de muestras prospectiva y secuencial desde el ingreso hasta el alta de los pacientes, con muestras adicionales en caso de evento trombotico o ingreso en UCI, que nos permite valorar la evolución temporal de estos pacientes.

**Métodos:** El estudio incluye un total de 80 pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 con recogida de muestras prospectiva y secuencial para estudio de inmuntrombosis en 4 momentos de la enfermedad: al ingreso, a los 7 días, al diagnóstico de trombosis o ingreso en UCI y al alta. Se han analizado factores solubles plasmáticos de hipercoagulabilidad y fibrinolisis (vW\_Ag, vW\_RCo, vW\_CB, FVIII, ATIII y alfa2-antiplasmina; coagulómetro ACL TOP-550, Werfen®, Bedford, MA) y se ha analizado la reactividad plaquetaria mediante incubación de plasma COVID con PRP de donante sano (agregómetro PAP8 BIO/DATA, Werfen®). Aquí presentamos un primer análisis centrado en 11 pacientes graves (trombosis o ingreso UCI).

**Resultados:** Los pacientes tenían una edad mediana de 66 años (32-86), 7 (64 %) eran hombres, 4 (36 %) tuvieron trombosis y 8 (73 %) ingreso en UCI. Un paciente (9 %) falleció por COVID-19. Los estudios de agregometría muestran marcada hiporreactividad plaquetaria con todos los estímulos, que se evidencia al ingreso, es particularmente profunda 7 días después, y se normaliza cuando los pacientes se marchan de alta, volviendo al nivel de los controles en nuestro análisis secuencial (Fig. 1). Los factores solubles de hipercoagulabilidad (vW\_Ag, vW\_RCo, vW\_CB y factor VIII) están aumentados respecto a los controles (Tabla I), con una evolución temporal dependiente del marcador (Fig. 2). Comparado con el ingreso, alcanzan un máximo en el momento del evento trombotico: vW\_Ag ( $322 \pm 31,7$  vs  $542,43 \pm 115$  p = 0.020), vW\_RCo ( $307 \pm 26,33$  vs  $466,97 \pm 37,35$  p = 0,013), vW\_CB ( $337,24 \pm 41,22$  vs  $500,73 \pm 26,13$  p = 0.045), FVIII ( $212,25 \pm 15,31$  vs  $293,7 \pm 14,59$  p = 0,022), respectivamente. A diferencia de la reactividad plaquetaria, estos no se normalizan al alta, aunque los estudios moleculares de trombofilia son normales (factor V-Leiden, mutación gen de la Protrombina-G20210A). En concordancia con la hipofibrinólisis descrita en la literatura, la alfa 2-antiplasmina está aumentada respecto a los controles en el momento del ingreso ( $123,78 \pm 4,58$  vs  $106 \pm 1,80$  p = 0,01), y también en otros momentos de evolución de la enfermedad.

**Conclusión:** Este es el primer estudio secuencial de fenómenos de inmuntrombosis que ocurren en pacientes con CO-

VID-19. Además de detectar hiporreactividad plaquetaria, marcadores plasmáticos de hipercoagulabilidad y de hipofibrinólisis, que coinciden con los descritos en la literatura reciente, nuestro diseño permite conocer por primera vez sus cambios a lo largo del tiempo, durante el ingreso y al alta. Nuestro análisis inicial

proporciona información en un subgrupo de pacientes graves con trombosis o ingreso en UCI y valida el modelo. El análisis completo con 80 pacientes permitirá analizar marcadores secuenciales de inmunotrombosis en relación con otros biomarcadores en COVID-19:IL6, ferritina, PCR y dímero D.

Tabla I. Resultados numéricos factores plasmáticos				
	Factores solubles	COVID-19 X ± S.E.M.	Controles X ± S.E.M.	Valor p
Ingreso	VIII	212,25 ± 15,31	140,45 ± 17,06	< 0,01
	vW_Ag	322,67 ± 31,74	106,93 ± 11,63	< 0,01
	vW_RCO	307,42 ± 26,33	110,98 ± 13,34	< 0,01
	vW_CB	337,24 ± 41,22	130,47 ± 16,62	< 0,01
7 días	VIII	289,19 ± 29,48	140,45 ± 17,06	< 0,01
	vW_Ag	360,19 ± 46,22	106,93 ± 11,63	< 0,01
	vW_RCO	377,62 ± 39,58	110,98 ± 13,34	< 0,01
	vW_CB	373,99 ± 56,24	130,47 ± 16,62	< 0,01
UCI	VIII	278,77 ± 36,83	140,45 ± 17,06	< 0,01
	vW_Ag	355,93 ± 64,51	106,93 ± 11,63	< 0,01
	vW_RCO	371,97 ± 46,55	110,98 ± 13,34	< 0,01
	vW_CB	378,75 ± 61,21	130,47 ± 16,62	< 0,01
Trombosis	VIII	293,70 ± 14,59	140,45 ± 17,06	< 0,01
	vW_Ag	542,43 ± 115,80	106,93 ± 11,63	< 0,01
	vW_RCO	466,97 ± 37,75	110,98 ± 13,34	< 0,01
	vW_CB	500,73 ± 26,03	130,47 ± 16,62	< 0,01
Alta	VIII	193,40 ± 37,13	140,45 ± 17,06	0,162
	vW_Ag	348,10 ± 113,14	106,93 ± 11,63	< 0,01
	vW_RCO	246,95 ± 39,02	110,98 ± 13,34	< 0,01
	vW_CB	388,70 ± 89,58	130,47 ± 16,62	< 0,01

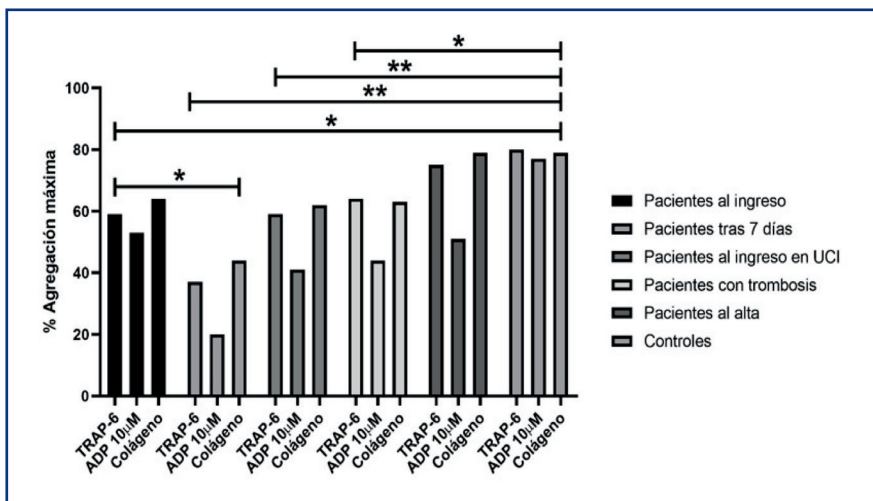


Figura 1. Agregación plaquetaria. n = 11, \*p < 0.05; \*\*p < 0.01.



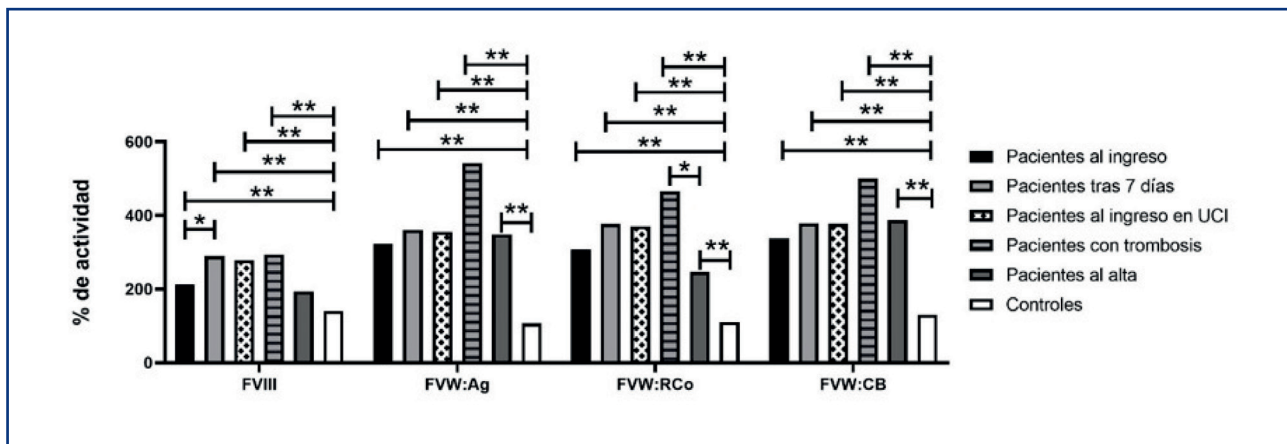


Figura 2. Factores plasmáticos. n = 11 \*p < 0.05; \*\*p < 0.01.

### CO-189. Identificación de niveles suprafiológicos de antitrombina en la infección por SARS-CoV-2, implicaciones en la era post-COVID-19

Bravo-Pérez, C<sup>1</sup>; de la Morena-Barrio, ME<sup>1</sup>; Miñano, A<sup>1</sup>; de la Morena-Barrio, B<sup>1</sup>; Cifuentes-Riquelme, R<sup>1</sup>; Garrido, P<sup>1</sup>; Bernal, E<sup>2</sup>; Gómez, JM<sup>3</sup>; Herranz, MT<sup>3</sup>; Vicente, V<sup>1</sup>; Lozano, ML<sup>1</sup>; Corral, J<sup>1</sup>

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

**Introducción:** Las alteraciones hemostáticas asociadas a la COVID-19 y su valor pronóstico han sido ampliamente caracterizadas, incluyendo el análisis de los niveles de antitrombina (AT). Algunos trabajos señalaron que una pequeña proporción de pacientes hospitalizados de peor pronóstico podía presentar deficiencia adquirida, se acepta que la AT se afecta escasamente en la COVID-19. Sin embargo, los métodos empleados para evaluar la AT están diseñados para diagnosticar deficiencias (AT < 80 %), lo cual implica que niveles anormalmente elevados (AT > 120 %), con independencia de su causa, podrían no ser detectados. El objetivo de este trabajo fue evaluar, mediante técnicas adaptadas, los niveles de AT en una cohorte COVID-19.

**Métodos:** Cohorte de 140 pacientes consecutivos hospitalizados por neumonía COVID-19 entre marzo-abril 2020. Las muestras se recogieron los tres primeros días desde el ingreso. La AT total fue evaluada mediante métodos funcionales (anti-FXa) y antigénicos (Luminex, Laurell, inmunolectroforesis cruzada). La glicofoma de AT-beta, a la que se atribuyen propiedades antimicrobianas, fue evaluada mediante métodos funcionales anti-FXa específicos. Tanto para el estudio de la AT-total como de la AT-beta, se adaptaron las condiciones experimentales para detectar niveles suprafiológicos. Se recogieron también parámetros analíticos y clínicos (distrés respiratorio [SDRA], trombosis, muerte). El análisis de supervivencia se realizó mediante Kaplan-Meier y

regresión de Cox. Los niveles de AT fueron introducidos en los modelos de regresión como variables cuantitativas continuas.

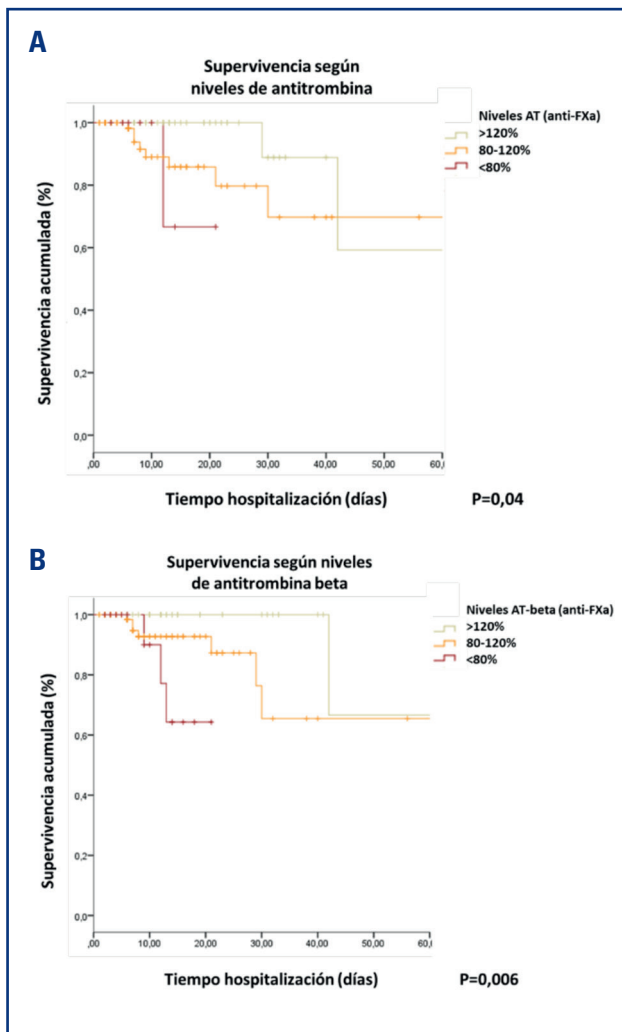
**Resultados:** Se identificaron 8 casos (5,7 %) con niveles anti-FXa = 80 % (deficiencias), 74 (52,9 %) entre 80-120 % (normales) y 59 (42,1 %) con anti-FXa > 120 % (suprafiológico). En este último grupo, se confirmó que el exceso de actividad AT-total (media: 143,4 ± 20,1 %) se asociaba al aumento de niveles antigénicos (media: 147,6 ± 56,8 %), así como de la actividad AT-beta (126,9 ± 22,1 %) (Tabla I). No se objetivó aumento de formas de baja afinidad por heparina. Las variables relacionadas con la neumonía COVID-19 fueron similares entre los tres grupos de pacientes, pero no así los parámetros hemostáticos, que sugerían un menor grado de activación/coagulopatía secundaria en los pacientes con AT elevada. En el análisis uni- y multivariable (incluyendo la edad, el desarrollo de SDRA y el grado de coagulopatía), fueron de valor pronóstico los niveles AT-total funcionales (HR: 0,07, P = 0,08) y antigénicos (HR: 0,11, P = 0,04), así como los niveles AT-beta funcionales (HR:0,03, P = 0,02). La agrupación de la cohorte en niveles de AT bajos, normales y elevados igualmente evidenció el diferente pronóstico de estos grupos, tanto para la determinación de AT-total (p = 0,04) como de la glicofoma beta (p = 0,006) (Fig. 1).

**Conclusiones:** Identificamos un inesperado incremento de los niveles de AT en algunos pacientes COVID-19. Los ensayos funcionales diseñados para el diagnóstico de deficiencia de AT tendrían limitaciones para identificar niveles suprafiológicos. El aumento detectado de la actividad responde a un incremento de los niveles antigénicos en plasma. Tanto los niveles de AT-total (funcionales y antigénicos), como de AT-beta tienen valor pronóstico independiente. Estos hallazgos, desapercibidos hasta ahora dado su difícil diagnóstico, tendrán poco impacto en la COVID-19 dada la evolución de la pandemia, pero deben ser explorados para conocer el mecanismo subyacente de niveles suprafiológicos de AT, y analizar su valor y potencial relevancia clínica en otras condiciones patológicas.

Financiación: PI21/00174&CM20/00094 (ISCIII&FEDER); 19873/GERM/15 (Fundación Séneca).



<b>Tabla I. Características basales al ingreso y complicaciones durante la hospitalización por neumonía COVID-19 según los niveles de antitrombina (AT)</b>					
	Cohorte global	Niveles de AT			
		Bajos (AT < 80 %)	Normales (AT 80-120 %)	Elevados (AT > 120 %)	
N	140	8 (5.7 %)	74 (52.9 %)	59 (42.1 %)	
<b>Caracterización AT al ingreso</b>					
AT total, actividad (%) Media, DE	116,2 ± 28,6	75,7 ± 2,9	98,7 ± 12,3	143,4 ± 20,1	<i>pt</i>
AT total, antígeno (%) Media, DE	117,9 ± 52,9	78,3 ± 10,0	97,0 ± 22,7	147,6 ± 56,8	< 0,001
AT beta, actividad (%) Media, DE	110,0 ± 24,9	70,5 ± 18,1	100,4 ± 16,4	126,9 ± 22,1	< 0,001
<b>Demográficos</b>					
Sexo, N mujeres (%)	64 (45.7 %)	3 (37.5 %)	30 (40,5 %)	31 (52.5 %)	0,19
Edad (años), mediana (RIC)	59 (50-71)	50 (47-72)	62 (53-74)	54 (48-61)	0.02
<b>Al ingreso</b>					
CURB65 ≥ 2, N (%)	43 (30,7 %)	2 (25,0 %)	27 (36,5 %)	14 (23,7 %)	0.27
PCR (mg/dL), mediana, RIC	7 (3-15)	9 (2-19)	7 (3-15)	5 (3-12)	0.53
IL6 (pg/mL), mediana, RIC	25 (9-48)	58 (11-228)	25 (8-50)	17 (8-34)	0.54
LDH (UI/L), mediana, RIC	558 (406-657)	543 (334-644)	533 (403-682)	539 (439-579)	0.72
TP (%), mediana, RIC	92 (79-100)	64 (50-88)	90 (79-100)	98 (81-108)	0.05
DD (mg/dL), mediana, RIC	677 (464-1175)	950 (328-1096)	776 (521-1728)	538 (409-978)	0.05
Coagulopatía (ISTH score), mediana, RIC	0 (0 – 1)	2 (1 – 3)	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0.007
<b>Durante hospitalización</b>					
Esteroides, N (%)	47 (33,6 %)	3 (37,5 %)	25 (33,9 %)	19 (32,2 %)	0.73
Tocilizumab, N (%)	22 (15,7 %)	2 (25,0 %)	11 (14,9 %)	9 (15,3 %)	0.70
Antitrombóticos					
HBPM profiláctica, N (%)	86 (61,4 %)	4 (50,0 %)	45 (60,8 %)	37 (62,7 %)	0.58
Anticoagulación, N (%)	21 (15,0 %)	3 (37,5 %)	13 (17,6 %)	5 (8,5 %)	0.03
<b>Complicaciones relacionadas con el COVID-19</b>					
SDRA, N (%)	42 (30,0 %)	2 (25,0 %)	27 (36,5 %)	13 (22,0 %)	0.19
Trombosis venosa, N (%)	3 (2,1 %)	0	2 (2,7 %)	1 (1,7 %)	0.46
Muerte, N (%)	12 (8,6 %)	1 (12,5 %)	8 (10,8 %)	3 (5,1 %)	0.23
†Valores p de test de tendencia lineal. AT: antitrombina; DD: dímero D; DE: desviación estándar; IL6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; N: número de casos; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TP: tiempo protrombina.					



**Figura 1.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia acumulada durante hospitalización por neumonía COVID-19 en función de los niveles de antitrombina (< 80 %, 80-120 % y superiores a 120 %). A. Actividad anti-FXa de antitrombina total (glicofomas alfa y beta). B. Actividad anti-FXa selectiva para la glicofoma beta. En ambos casos, se muestran los valores P del Log-Rank test.

**CO-190. Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes COVID-19 hospitalizados con neoplasias hematológicas. Estudio multicéntrico de la comunidad de Madrid**

Martínez Alfonso, Inés<sup>1</sup>; Revilla, Nuria<sup>1</sup>; Martínez López, Joaquín<sup>2</sup>; Arribalza, Karmele<sup>3</sup>; Duarte, Rafael<sup>4</sup>; Hernández-Rivas, José Ángel<sup>5</sup>; Velasco-Rodríguez, Diego<sup>1</sup>; Yuste, María<sup>6</sup>; Bustelos-Rodríguez, Rosalía<sup>7</sup>; Jacome, Cristina<sup>8</sup>; Rosado Sierra, Belén<sup>9</sup>; Quiroz-Cervantes, Keina<sup>10</sup>; Cedillo, Ángel<sup>11</sup>; Acedo, Natalia<sup>12</sup>; Matilla, Arturo<sup>13</sup>; López-Jiménez, Javier<sup>14</sup>; Díez-Martín, José Luis<sup>15</sup>; Vidal Laso, Rosa<sup>1</sup>; García Suárez, Julio<sup>16</sup>; Llamas Sillero, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario General de Villalba. Villalba, Madrid. <sup>7</sup>Hospital del Sureste. Arganda del Rey, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. <sup>11</sup>Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia. <sup>12</sup>Hospital Universitario La Princesa. Madrid. <sup>13</sup>Hospital Universitario Gómez Ulla. Madrid. <sup>14</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>15</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>16</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

**Introducción:** Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan mayor riesgo de infección COVID-19 grave y de mortalidad comparada a los pacientes no hematológicos. Adicionalmente, es conocido que la infección COVID-19 aumenta el riesgo de trombosis, pero los datos que tenemos de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con neoplasias hematológicas hospitalizados por COVID-19 son escasos.

**Objetivo:** Evaluar la incidencia y características de la ETE en un grupo de pacientes COVID-19 con neoplasias hematológicas. Comparación con una cohorte de pacientes COVID-19 hospitalizados sin enfermedades hematológicas.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico en 26 hospitales de la Comunidad de Madrid de pacientes registrados durante la primera ola de la pandemia (28/feb/2020 al 25/may/2020) con neoplasias hematológicas y COVID-19 (1). Del total de pacientes registrados, se excluyeron los que no disponían de datos sobre ETE, los que se manejaron de forma ambulatoria y los que tenían diagnósticos hematológicos no oncológicos. Se recogieron datos demográficos, comorbilidades, tipo de enfermedad hematológica, estado de la enfermedad, severidad de la infección, desarrollo de ETE, tipo de ETE, ingreso en UCI y *exitus*. Los resultados se compararon con una cohorte retrospectiva (TromboCOVID-19) de 5966 pacientes ingresados con ETE y COVID-19 procedente de 4 de los hospitales durante el mismo periodo (2). Se realizó estadística descriptiva de las variables en estudio y asociaciones mediante Chi2 y t de Student con el programa SPSS v.23.

**Resultados:** Del total de pacientes (n = 943), se excluyeron 371 pacientes (manejo ambulatorio: 116; sin datos de ingreso y/o ETE: 185; enfermedad no oncohematológica: 70). Se analizaron 572 pacientes hospitalizados con COVID-19 y neoplasia hematológica (HematoCOVID-19). En la **tabla I** se muestran las características de esta población. La mediana de edad fue de 70 años, siendo el linfoma no Hodgkin (LNH) la neoplasia más frecuente (26.9 %), seguido del mieloma múltiple (MM) (19 %). La mayoría de los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento oncoespecífico (58.7 %). El 7.2 % (n = 41) desarrolló ETE, sin diferencias significativas en cuanto a la tromboprolifaxis y anticoagulación previa (**Tabla II**). Las neoplasias hematológicas con mayor incidencia de ETE fueron LLC (31.7 % vs. 13.9 %, p = 0.004), seguido de LNH y MM. El grupo de ETE se asoció a mayor distress respiratorio (p = 0.016) e ingreso en UCI (p = 0.003). Al comparar las cohortes, se observó mayor

( $p = 0.001$ ): incidencia de ETEV (7.2 % vs. 3.1 %), ingreso en UCI (9.7 % vs. 5.4 %) y mortalidad (33.9 % vs. 19.9 %) en HematoCOVID-19 vs. TromboCOVID-19 (Tabla III). El subanálisis

de los pacientes que tuvieron complicaciones tromboembólicas mostró una mayor mortalidad en los pacientes hematológicos (43.9 % vs. 18 %,  $p = 0.001$ ).

<b>Tabla I. Características de los pacientes</b>				
	<b>Total (n = 572)</b>	<b>No ETEV (n = 531)</b>	<b>ETEV (n = 41)</b>	<b>p</b>
Edad (años), media (DE)	70 (± 14.05)	70 (± 14.1)	70 (± 12.6)	0.583
<i>Sexo, n (%)</i>				0.557
Hombre	343 (61.3)	319 (61.2)	24 (61.5)	
Mujer	217 (38.8)	202 (38.8)	15 (38.5)	
<i>Neoplasia hematológica, n (%)</i>				
LLC	87 (15,5)	74 (13,9)	13 (31,7)	0.004
LMC	12 (2,1)	12 (2,3)	0	0.406
LMMC	8 (1,4)	8 (1,5)	0	0.549
LLA	12 (2,1)	10 (1,9)	2 (4,9)	0.562
LMA	46 (8)	45 (8,5)	1 (2,4)	0.138
LH	27 (4,7)	27 (5,1)	0	0.127
LNH	154 (26,9)	143 (26,9)	11 (26,8)	0.561
MFP	14 (2,4)	13 (2,4)	1 (2,4)	0.735
MM	112 (19,6)	101 (19)	11 (26,8)	0.156
PV	18 (3,1)	17 (3,2)	1 (2,4)	0.625
SMD	62 (10,8)	62 (11,7)	0	0.008
TE	20 (3,5)	19 (3,6)	1 (2,4)	0.573
<i>Comorbilidades, n (%)</i>				
Cardíaca	125 (21,9)	114 (21,5)	11 (26,8)	0.266
Pulmonar	77 (13,5)	71 (13,4)	6 (14,6)	0.483
HTA	254 (44,4)	240 (45,2)	14 (34,1)	0.113
Diabetes	108 (18,9)	99 (18,6)	9 (22)	0.364
Asma	17 (3,0)	15 (2,8)	2 (4,9)	0.348
Renal	64 (11,2)	60 (11,3)	4 (9,8)	0.506
Hepática	7 (1,2)	7 (1,3)	0	0.592
Neoplasia	85 (14,9)	77 (14,5)	8 (19,5)	0.252
Reumatológica	25 (4,4)	24 (4,5)	1 (2,4)	0.451
Otras	266 (46,5)	245 (46,1)	24 (51,2)	0.320
Anticoagulación previa, n (%)	112 (20,3)	101 (19,7)	11 (28,9)	0.125
<i>Estado neoplasia, n (%)</i>				
Activa	336 (58,7)	314 (59,1)	22 (53,7)	0.684
Seguimiento	125 (21,9)	116 (21,8)	9 (22)	
No tratamiento	111 (19,4)	101 (19)	10 (24,4)	
<i>TPH, n (%)</i>				
Haploidéntico	8 (1,5)	8 (1,6)	0	0.478
Autólogo	37 (6,7)	34 (6,7)	3 (7,5)	
Alogénico no EMP	13 (2,3)	13 (2,5)	0	
Alogénico EMP	4 (0,7)	2 (0,4)	2 (5)	
<i>Infección COVID-19, n (%)</i>				
Infección no complicada	46 (8)	45 (8,5)	1 (2,4)	0.138
Neumonía leve	134 (23,4)	125 (23,5)	9 (22)	0.496
Neumonía grave	255 (44,6)	241 (45,4)	14 (34,1)	0.108
Distrés respiratorio	123 (21,5)	108 (20,3)	15 (36,6)	0.016
Otros	13 (2,4)	11 (2,3)	2 (4,9)	0.265
Profilaxis antitrombótica, n (%)	296 (68,8)	268 (68,2)	28 (75,7)	0.228
Ingreso en UCI, n (%)	54 (9,7)	44 (8,5)	10 (25)	0.003
Exitus, n (%)	194 (33,9)	176 (33,1)	18 (43,9)	0.110

**Tabla II. Comparación cohortes TromboCOVID-19 y HematoCOVID-19**

	TromboCOVID-19 (n = 5966)	HematoCOVID-19 (n = 572)	P
Edad (años), media (DE)	70 (± 16.78)	68 (± 14.05)	0.004
<b>Sexo, n (%)</b>			
Hombre	3270 (54.8)	343 (61.3)	0.003
Mujer	2696 (45.2)	217 (38.8)	
ETEV, n (%)	182 (3.1)	41 (7.2)	0.001
Ingreso UCI, n (%)	322 (5.4)	54 (9.7)	0.001
Exitus, n (%)	1186 (19.9)	194 (33.9)	0.001

**Tabla III. Comparación de ETEV en las cohortes TromboCOVID-19 y HematoCOVID-19**

	TromboCOVID-19 (n = 182)	HematoCOVID-19 (n = 41)	P
Edad (años), mediana (RIQ)	68 (58-78)	67 (57-77)	0.383
<b>Sexo, n (%)</b>			
Hombre	112 (61.2)	24 (58.5)	0.575
Mujer	71 (38.8)	15 (36.6)	
<b>Tipo ETEV, n (%)</b>			
TEP	158 (86)	33 (80.4)	0.170
TVP	23 (12)	3 (7.3)	
TVP y TEP	4 (2)	0	
Otro		5 (12.2)	
Ingreso UCI, n (%)	31 (16.9)	10 (25)	0.170
Exitus, n (%)	33 (18)	18 (43.9)	0.001

**Conclusiones:** La incidencia de ETEV en el grupo de pacientes con neoplasias hematológicas en comparación con los pacientes no hematológicos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 fue significativamente superior y se asoció a una mayor mortalidad. Los factores que se relacionaron con una mayor incidencia de ETEV en los pacientes hematológicos fueron la LLC, el ingreso en UCI y el distrés respiratorio.

*Financiación:* Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia.

## Bibliografía:

- García-Suárez J, et al. J Hematol Oncol 2020;13(1):133.
- Arribalza K, et al. Thromb Res 2021;203:93-100.

## CO-191. Resultados del registro "ACO-VID" (registro de anticoagulación en pacientes con COVID-19): estudio del impacto de la fibrilación auricular (FA) y de la anticoagulación para el riesgo del sangrado y la enfermedad tromboembólica

Cerezo Manchado, JJ<sup>1</sup>; Campoy Castaño, D<sup>2</sup>; Martínez Pacheco, MC; Velásquez Escandón, C; Iturbe-Hernández, I<sup>1</sup>; Gil Ortega, I<sup>3</sup>; Martínez Francés, A<sup>1</sup>; Flores Aparco, K<sup>4</sup>; García-Candel, F<sup>4</sup>; Cascales, A<sup>5</sup>; Heredia Cano, A<sup>5</sup>; Olivera Sumire, P<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Santa Lucía. Cartagena, Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Fundació Sanitaria Hospital de Mollet. Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Santa Lucía. Cartagena, Murcia. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d' Hebron. Barcelona

**Introducción:** La pandemia COVID-19 demostró un mayor riesgo tromboembólico en estos pacientes. Aun así, hay pocos trabajos que comparen los pacientes con COVID-19 y FA (fibrilación auricular) con aquellos sin FA para valorar realmente el riesgo embólico y hemorrágico asociado a este subgrupo de pacientes, así como el impacto de la anticoagulación durante el ingreso.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional donde se incluyeron de manera consecutiva pacientes ingresados con COVID-19 de marzo a octubre de 2020. Los pacientes fueron seguidos 90 días desde el alta o hasta la fecha de último seguimiento. En los pacientes con FA la anticoagulación fue elegida a criterio clínico. Las variables principales investigadas fueron los eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos, así como la mortalidad por todas las causas. El análisis estadístico se realizó con SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 668 pacientes. La media de edad fue de 75 años desviación estándar (DE) (9,1) siendo el 62 % (416) varones. Las características demográficas de ambos grupos se resumen en la [tabla I](#). La mediana de seguimiento fue de 65 días DE (33). Comparando FA con no FA, tanto la mortalidad por COVID, como las hemorragias fueron mayores de manera significativa en el grupo con FA. En el caso de la mortalidad global fue mayor pero no de manera significativa en el grupo con FA (p = 0,09) ([Tabla II](#)). Si nos centramos en la anticoagulación solo 7 pacientes 1 % no recibieron algún tipo de anticoagulación. La anticoagulación más usada en el grupo de no FA fue la heparina 185 (68 %) frente a edoxaban 193 (48 %) en el grupo FA. Si seleccionamos aquellos que llevaron anticoagulación a dosis plenas desde el ingreso, ningún evento alcanza la significación estadística, aunque se mantiene la tendencia a mayores eventos en el grupo FA. Si estudiamos por el contrario aquellos pacientes con dosis anticoagulante reducida durante el ingreso, los pacientes con FA presentaron 24 *exitus* (63 %) frente a 14 (36 %) en el grupo no FA (p = 0.001) y las hemorragias 13 (81 %) frente a 3 (19 %) (p = 0.002) también fueron significativamente mayores en ese grupo, así como la mortalidad por COVID. Si comparamos los pacientes que llevaron heparina frente al resto de anticoagulantes en el grupo FA no hubo diferencias significativas. Si comparamos, por el contrario, en el grupo no FA los no anticoagulados frente al resto hubo 4 muertes (60 %) frente a 30 (12 %) p = 0.001. Finalmente realizamos una

regresión de Cox para el riesgo de mortalidad global y sangrado. En el caso de la mortalidad global no halláramos ningún factor de riesgo significativo. Solo en el caso del sangrado el riesgo aumentaba 2,2 veces  $HR = 2,2$  (IC95 % 1,1-5,3) de manera significativa al tener FA a igualdad de género, edad, hipertensión, diabetes, hemorragia previa y del anticoagulante usado durante el ingreso.

**Conclusiones:** Los pacientes con COVID-19 y FA mostraban, de manera significativa, un mayor riesgo de sangrado comparado con aquellos sin FA independientemente del tratamiento durante el ingreso. Ni el tratamiento anticoagulante usado ni padecer FA se asociaron, de forma significativa, al aumento de la mortalidad global.

Tabla I. Datos basales						
Variable		FA				Valor p
		No N 269 (40 %)		Sí N 399 (59 %)		
		Recuento (N)	% de la fila	Recuento (N)	% de la fila	
Género	Mujer	90	35 %	162	69 %	0.062
	Hombre	179	43 %	237	61 %	
Ictus previo	No	237	44 %	294	60 %	0.001
	Sí	32	23 %	105	79 %	
Hemorragia previa	No	241	43 %	320	61 %	0.001
	Sí	27	25 %	79	77 %	
Diabetes mellitus	No	156	35 %	286	65 %	0.42
	Sí	67	38 %	109	62 %	
HTA	No	62	56 %	47	44 %	0.001
	Sí	144	30 %	333	70 %	
Tratamiento previo al ingreso	Acenocumarol	0	0 %	276	100 %	-
	Edoxabán	0	0 %	23	100 %	
	Dabigatrán	0	0 %	19	100 %	
	Apixabán	0	0 %	22	100 %	
	Rivaroxabán	0	0 %	28	100 %	

Tabla II. FA Sí/no versus eventos						
Variable		FA				Valor p
		No N 269 (40 %)		Sí N 399 (59 %)		
		Recuento (N)	% de la fila	Recuento (N)	% de la fila	
Hemorragia	No	256	41 %	363	58 %	< 0.01
	Sí	9	20 %	36	80 %	
Ictus/embolia sistémica	No	245	38 %	394	61 %	0.96
	Sí	3	36 %	5	62 %	
Enfermedad tromboembólica	No	247	38 %	392	62 %	0.13
	Sí	1	12 %	7	87 %	
Exitus	No	236	41 %	331	58 %	0.09
	Sí	33	33 %	68	67 %	
Muerte por COVID	No	257	43 %	340	57 %	< 0.01
	Sí	12	16 %	59	83 %	

## TROMBOSIS

### CO-192. Controversias en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido obstétrico

Vega, Elena; Guzman, Karina; Alonso Domínguez, Juan Manuel; Martín Herrero, Sara; Serrano del Castillo, Cristina; Velasco Rodríguez, Diego; Vidal Laso, Rosa; Martínez-Alfonzo, Inés; Llamas Sillero, Pilar

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Introducción:** Las nuevas técnicas de laboratorio y el concepto de morbilidad obstétrica “no criterio” ponen de manifiesto la necesidad de revisar los criterios de Sídney de Síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO), lo que tendría implicaciones en el manejo clínico de las pacientes. Este estudio pretende valorar si la ampliación del panel de anticuerpos antifosfolípido (AAF) y de los criterios de morbilidad obstétrica permite clasificar como SAFO mujeres hasta ahora fuera de esta clasificación, así como analizar eficacia del tratamiento antitrombótico.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron mujeres remitidas a la consulta de patología hematológica e inmunológica de la gestación (2020-2021) a las que se les había realizado un estudio de AAF clásicos por triple técnica (ELISA, fluoroenzimoimmunoensayo -ELiA-, y quimioluminiscencia -CLIA-) y de AAF “no clásicos” (aCL IgA, a $\beta$ 2GPI IgA, fosfatidilserina/protrombina IgG e IgM). La morbilidad obstétrica “no criterio” se definió según lo propuesto por Jayakody Archchillage et al. (2015). Se analizó la variable resultado “embarazo a término” y su relación con el tratamiento antitrombótico.

**Resultados:** Se incluyeron 221 mujeres con edad igual o inferior a 45 años y, tras aplicar los criterios de exclusión, se obtuvo un tamaño muestral de 73. La muestra se dividió en dos grupos: mujeres con SAFO según los criterios de Sídney y con SAFO “no criterio”. Este último se subdividió a su vez en tres subgrupos: a) manifestación clínica criterio + AAF “no criterio” (grupo 1); b) manifestación clínica “no criterio” + criterio de laboratorio (grupo 2); c) manifestación clínica “no criterio” + AAF “no criterio” (grupo 3). En cuanto al estudio de los AAF, técnicas de detección diferentes al ELISA (ELIA y CLIA) permitieron clasificar como mujeres con AAF según Sídney un 69,23 % de las mujeres de dicho grupo (Fig. 1). Dentro del grupo con AAF “no criterio”, el 70,21 % presentaban positividad fluctuante y/o bajas, el 21,28 % AAF “no clásicos” y el 8,51 % cumplían otras características (Fig. 2). Además, el 38,36 % de las mujeres presentaba AAF “no clásicos” independientemente de la presencia o no de otros AAF. Se comparó su presencia entre las mujeres que cumplían criterios de Sídney de laboratorio y las mujeres con AAF “no criterio” (Fig. 3). Respecto a los criterios de morbilidad obstétrica, solo 24 mujeres cumplían criterios clínicos de Sídney. El 95,83 % tenían antecedentes de abortos (= 3) y el 4,17 % de parto prematuro debido a preeclampsia. Los criterios de morbilidad obstétrica “no criterio” permitieron incluir en el estudio a 49 mujeres (67,12 % del total), de las cuales el 44,90 % fueron clasificadas como tal por haber presentado = 2 fecundaciones *in*

*vitro* fallidas inexplicables, el 38,78 % por la presencia de abortos (2 o > 2 no consecutivos), el 10,20 % por la combinación de los dos anteriores. El porcentaje restante fue debido a otros factores. No se encontraron diferencias entre las mujeres con SAFO según Sídney y las mujeres con SAFO “no criterio” respecto a la variable resultado “embarazo a término”, ni entre los diferentes tratamientos (tratamiento con AASy/oHBPM a dosis profilácticas y tratamiento antitrombótico citado junto con hidroxycloquina y/o glucocorticoides) respecto a la variable “embarazo a término” en cada grupo. Tres mujeres no recibieron ningún tipo de tratamiento.

**Conclusiones:** La inclusión de pacientes con morbilidad obstétrica y AAF no clásicos según los criterios de Archchillage et al. para la clasificación de SAFO “no criterio”, permite, según el estudio realizado, incluir a un grupo de pacientes que se benefician de tratamiento en términos de “embarazo a término”. Esto plantea la necesidad de la modificación de los criterios de Sídney con el fin de aportar beneficio clínico a un subgrupo de pacientes actualmente no abordado.

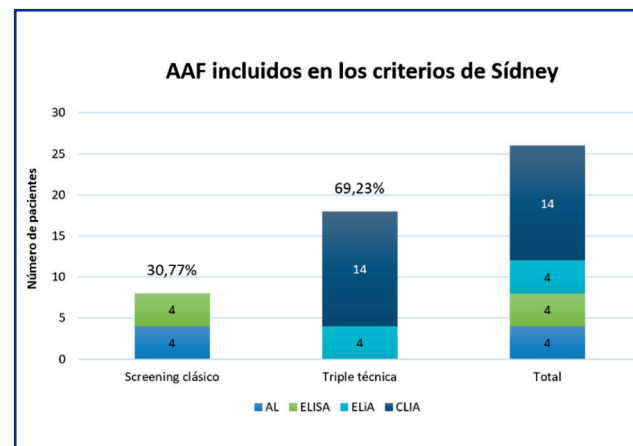


Figura 1. Anticuerpos detectados en el grupo que cumplía criterios de Sídney de laboratorio (AL: anticoagulante lúpico; ELIA: fluoroenzimoimmunoensayo; CLIA: quimioluminiscencia).

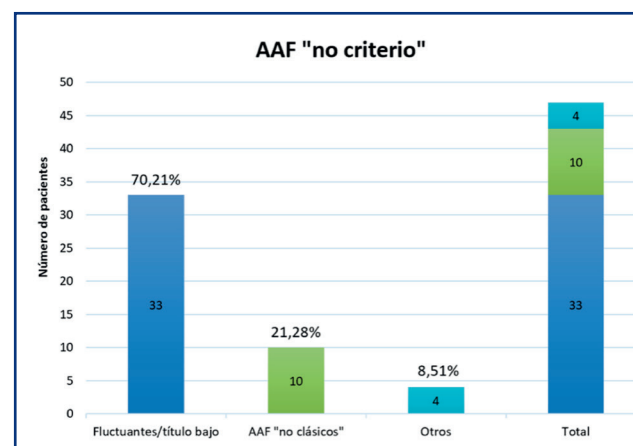
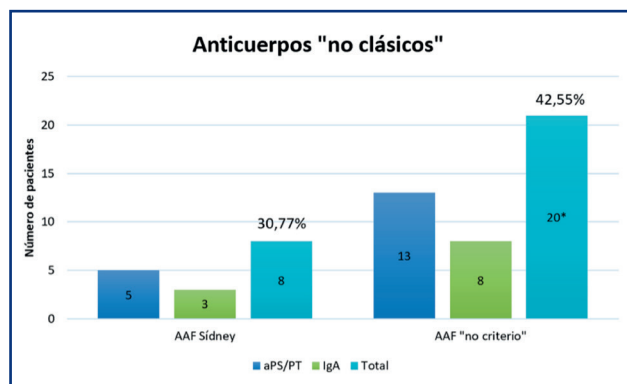


Figura 2. Anticuerpos detectados en el grupo de mujeres que no cumplían criterios de Sídney de laboratorio, pero que presentaban AAF “no criterio”.





**Figura 3.** Presencia de anticuerpos “no clásicos” en el grupo que cumplía criterios de laboratorio de Sidney y en el grupo con AAF “no criterio” (aPS/PT: anticuerpos frente al complejo fosfatidilserina/protrombina; IgA: anticardiolipina (aCL) y anti- $\beta$ 2 glicoproteína I ( $\alpha$  $\beta$ 2GPI) IgA. \*En total, 20 mujeres tenían anticuerpos “no clásicos”, y una de ellas presentaba positividad tanto para los aPS/PT como para los aB2GP1 IgA.

### CO-193. Disección funcional, bioquímica, y clínica de mutaciones que afectan a argininas de la zona de unión de heparina en antitrombina

Cifuentes-Riquelme, Rosa; de la Morena-Barrio, María Eugenia; Padilla, José; de la Morena-Barrio, Belén; Garrido, Pedro; Bravo-Pérez, Carlos; Miñano, Antonia; García-Barberá, Nuria; Águila, Sonia; Vicente, Vicente; Lozano, María Luisa; Corral, Javier

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

**Introducción:** Las argininas (Arg) son residuos electropositivos implicados en interacciones moleculares. En la antitrombina, existen 9 Arg localizadas en el dominio de unión a heparina (HBS), 5 directamente implicadas en la interacción con este cofactor. En pacientes con deficiencia tipo II HBS, asociada con bajo riesgo trombótico, se han identificado mutaciones en 4 de estas Arg (Fig. 1). El conocimiento de la función de estos residuos y sus consecuencias sobre la interacción con heparina puede ayudar al diagnóstico y pronóstico de los pacientes, así como también puede proporcionar información funcional básica sobre la relevancia de este residuo, que se podría extrapolar a otras moléculas.

**Objetivo:** Realizar una disección funcional, bioquímica, y clínica de mutaciones que afectan a Arg localizadas en la zona de unión de heparina de antitrombina.

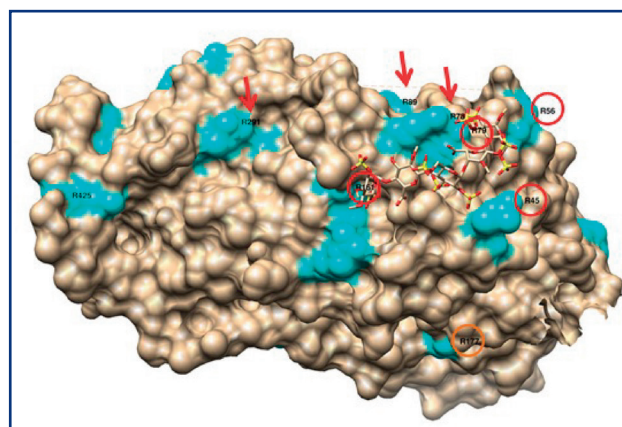
**Métodos:** De 300 pacientes con variantes en *SERPINC1*, seleccionamos aquellas que afectan a Arg potencialmente implicadas en la interacción con heparina. Se analizó la actividad anticoagulante, niveles antigénicos, formas circulantes y afinidad por heparina de la antitrombina y se recogieron los datos clínicos de los portadores. La caracterización se completó con el estudio de estas variantes generadas en un sistema de expresión recombinante empleando células HEK-EBNA.

**Resultados:** Identificamos 9 mutaciones diferentes que afectan 8 Arg del HBS de la antitrombina, 4 de ellas nuevas (Tabla I).

p.Arg291His, identificada mediante secuenciación de un exoma, no provocó deficiencia ni trombosis pese a combinarse con FV Leiden. La mutación p.Arg78Gln se detectó en una familia que presentaba heterocigosis compuesta con p.Leu131Phe y provocaba una grave deficiencia. Cuatro mutaciones fueron de difícil diagnóstico funcional por técnicas de rutina. Solo p.Arg89Ser causó deficiencia tipo I con trombosis grave. El estudio de las variantes recombinantes aportó información relevante. p.Arg89Ser provocó la incorporación de un nuevo glicano que debe alterar el plegamiento e impide su secreción (Fig. 2). p.Arg56Cys también redujo la secreción y anuló completamente la actividad anticoagulante. p.Arg45Trp y p.Arg161Gln afectaron ligeramente a la secreción y a la actividad anti-FXa y anti-FIIa. p.Arg78Gln y p.Arg79Cys se secretaron normalmente, aunque presentaron menor actividad anticoagulante en presencia de heparina. Destacó la existencia de dos glicofomas en la variante p.Arg79Cys, que además formaba dímeros unidos por puentes disulfuro. Finalmente, p.Arg79His, p.Arg177Cys, y p.Arg291His se secretaron correctamente y su funcionalidad era normal.

**Conclusiones:** La mutación de residuos Arg en el HBS de la antitrombina tiene consecuencias heterogéneas, dependientes del cambio y combinación con otras alteraciones. La sustitución por Cys puede alterar el patrón de puentes disulfuro intra o intermolecular y afectar a la secreción y función. Por otra parte, dos variantes causan la incorporación de un nuevo N-glicano. Para p.Arg89Ser todas las moléculas se glicosilan y afectan al plegamiento, de forma que la variante no se secreta y causa deficiencia tipo I y alto riesgo trombótico. En cambio, p.Arg79Cys, por ser un N-sequonon raro (N-X-C) tiene una glicosilación parcial que no afecta la secreción, pero sí a la función. Existen variantes con muy poco efecto en la secreción, y aunque afectan a la afinidad por heparina (excepto p.Arg291His), tienen poco impacto funcional, lo que justifica tanto la dificultad diagnóstica con métodos cromogénicos como el escaso impacto clínico. Finalmente, identificamos la tercera heterocigosis compuesta de variantes que afectan la afinidad por heparina, con muy alto riesgo trombótico.

**Financiación:** PI21/00174, FI19/00048, CM20/00094 (ISCIII&FEDER).

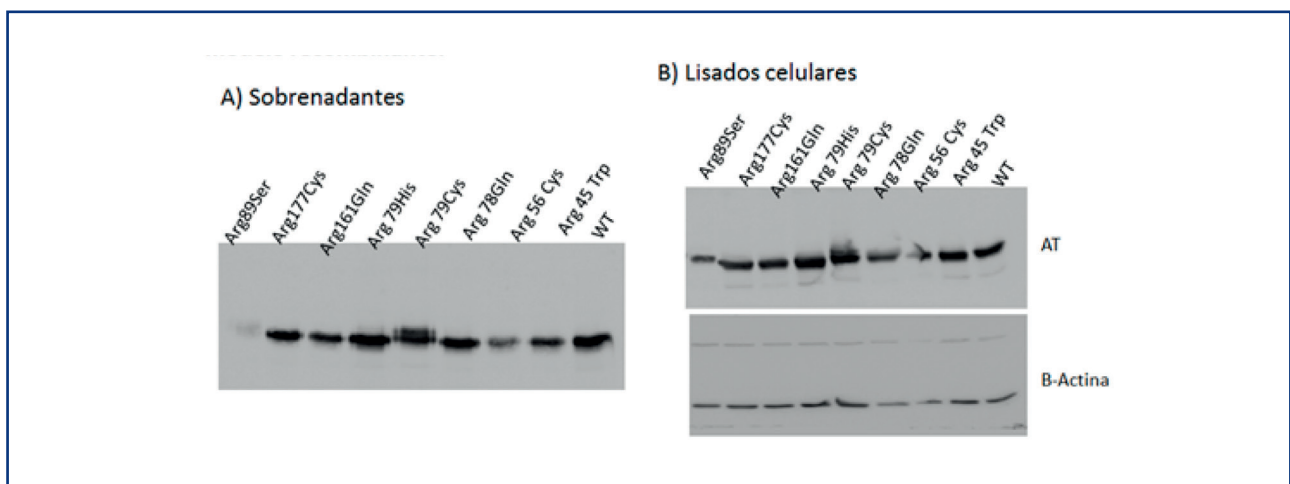


**Figura 1.** Localización en la estructura de la antitrombina de argininas afectadas por mutaciones identificadas en nuestra cohorte de pacientes con mutaciones en *SERPINC1*. La interacción con el pentasacárido esencial de la heparina (coloreado en amarillo y rojo) también se indica. PDB: 1AZX.

**Tabla I. Mutaciones que afectan a argininas del sitio de unión a heparina de la antitrombina identificados en pacientes con alteraciones en la antitrombina. Se muestran datos genéticos, funcionales, bioquímicos, clínicos y las consecuencias observadas en un modelo de expresión recombinante**

Mutación	n	HGMD	MAF*	Pred**	Anti-FXa ***	CIE	Clínica trombosis/ otras alteraciones	Recomb
p.Arg45Trp	3	CM128535	No descrito	PP	50-77	IIHBS	Escasa	Sec - Función -
p.Arg56Cys	2	CM890015	0.00002639	PP	50	IIHBS	No	Sec - - No función
p.Arg78Gln	3	NUEVA	0.00001548	SI	87	IIHBS	Solo HC/Leu131Phe	Sec OK Función -
p.Arg79His	3	CM890016	0.0001781	PP	88-100	IIHBS	Escasa	Sec OK Función OK
p.Arg79Cys	20	CM860005	0.00002638	P	28-58	IIHBS	Escasa	Sec OK Función - N-gli Dimeros
p.Arg89Ser	1	NUEVA	No descrito	PP	53	Def I	Trombosis repetición	N-gli No sec
p.Arg161Gln	1	CM900039	0.000008790	PP	40	IIHBS	Trombosis	Sec - Función -
p.Arg177Cys	1	NUEVA	0.000007741	PP	90	IIHBS	No	Sec OK Función OK
p.Arg291His	1	NUEVA	0.000007771	SI	100	Sin def	No/FVL	Sec OK Función OK

\*GnomAD Europeos; \*\*Predicción ACMG \*\*\*\*Solo en heterocigotos simples. HC: heterocigoto compuesto. FVL: factor V Leiden. PP: probablemente patogénico; SI: significado incierto; P: patogénico.



**Figura 2.** Análisis de la secreción de las mutaciones de antitrombina evaluadas en el modelo recombinante.

### CO-194. Algoritmo de discriminación de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en la población del estudio RETROVE

Plaza, Melania<sup>1</sup>; Mojal, Sergi<sup>1</sup>; Llobet, Dolors<sup>2</sup>; Vilalta, Noèlia<sup>2</sup>; Carrasco, Marina<sup>2</sup>; Millón, Joan<sup>2</sup>; Moret, Carla<sup>2</sup>; Soria, José Manuel<sup>1</sup>; Souto, Juan Carlos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas IIB-Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se define como una enfermedad compleja y multifactorial que implica la interacción de factores genéticos y ambientales. El riesgo de sufrir un evento trombótico viene determinado por una combinación de factores que afectan de forma directa al individuo. Idealmente, estos factores deben ser analizados en conjunto, ya que aumentan de manera más que aditiva el riesgo. Hoy en día la predicción individual del riesgo de trombosis es un objetivo aún no alcanzado.

**Métodos:** El proyecto RETROVE (Riesgo de Enfermedad TROMboembólica VEnosa) es un estudio prospectivo que incluye 800 individuos (400 casos con ETV y 400 controles no apareados) reclutados entre 2012-2016. En estas cohortes hemos medido 97 variables que incluyen tanto datos clínicos como biológicos. Utilizando métodos básicos de aprendizaje automático, como el modelo de árbol de decisión con validación cruzada en 10 partes, se intenta obtener un algoritmo óptimo para discriminar entre casos y controles. Una vez establecido el modelo a partir del análisis de todas las variables de nuestra cohorte, el algoritmo selecciona aquellas con más capacidad de discriminación, así como su punto de corte óptimo.

**Resultados:** Tal y como se puede observar en la figura 1, el modelo parte de la variable FcVIIIc (Factor VIII coagulativo), a partir de la cual podemos tener dos situaciones distintas. Por un lado, los pacientes con FcVIIIc > 175.5 % y bhomo (homocisteína) > 8.4 (µmol/l) tienen un alto riesgo (85.2 %) de ser casos. Por otro lado, los pacientes con FcVIIIc < 175.5 %, pero que tengan simultáneamente un FvW (Factor de Von Willebrand) > 136.5 % y una RPCA (Resistencia a la proteína C activada) < 2.8 tienen mayor probabilidad (76.7 %) de ser un caso. Ninguno de los otros 93 parámetros añade una mejora significativa en la capacidad de discriminación, y por tanto, no son incluidos en el modelo final escogido. El modelo tiene una precisión del 81 % (sensibilidad: 75.6 % y especificidad: 86 %) con una AUC (IC 95 %) de 0.84 (0.81-0.87) (Fig. 2).

**Conclusiones:** El algoritmo de árbol de decisión con las variables FvIIIc, homocisteína, FvW y RPCA, así como los puntos de corte automáticamente escogidos, constituyen el mejor modelo predictivo con una AUC de 84 %. Sientan las bases para continuar trabajando en el desarrollo de un modelo de riesgo individual prospectivo. Nuestros resultados, aun siendo preliminares, muestran una alta capacidad de discriminación para la enfermedad tromboembólica venosa en la población RETROVE. Los métodos de aprendizaje automático y el análisis combinado de múltiples variables explotan mejor que otros modelos tradicionales el valor informativo, discriminativo y, probablemente, predictivo de la información clínico-biológica actualmente disponible relacionada con la ETV.

Becas de "Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y competitividad: PI 12/00612, PI 15/00269 y PI 21/01772".

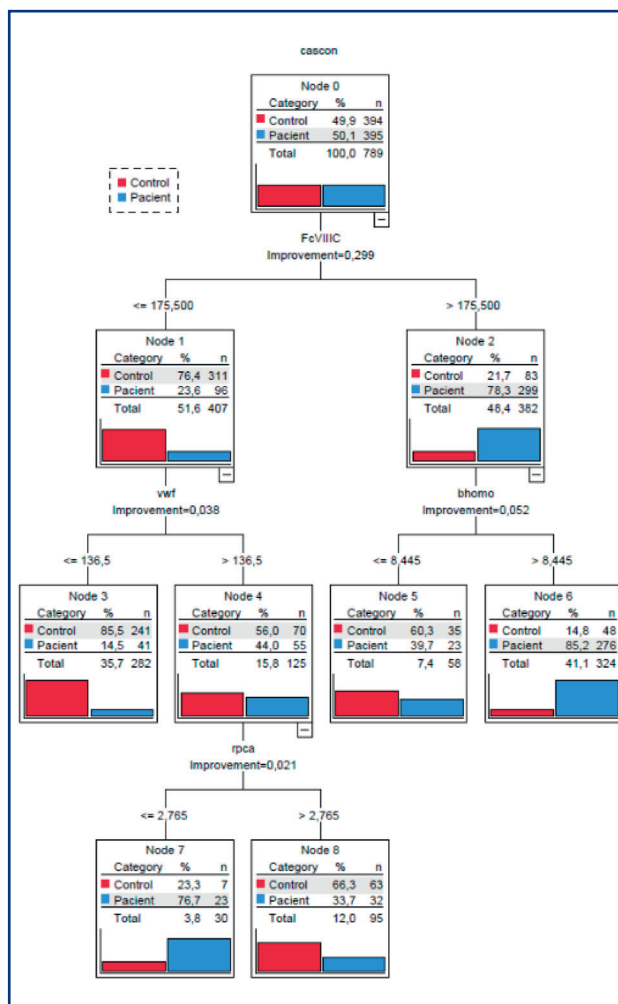


Figura 1. Árbol de decisión con validación cruzada en 10 partes.

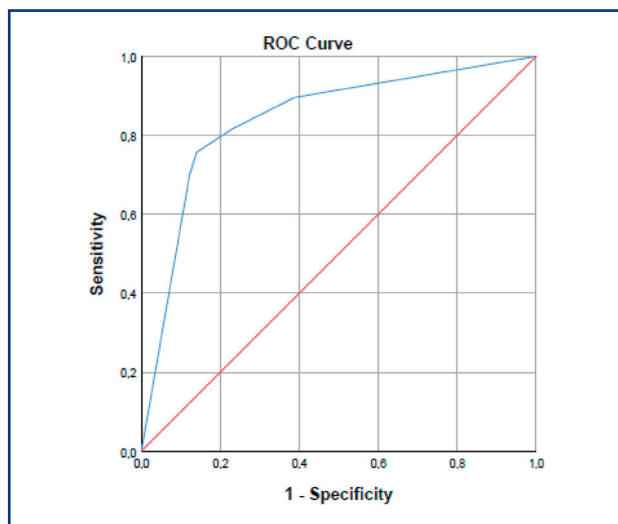


Figura 2. Curva ROC.

### CO-196. Cirugía de recambio de cadera y anticoagulación; análisis de mortalidad, necesidad transfusional y tromboembolismo venoso mediante TriNetX

Rodríguez Rodríguez, Mario<sup>1</sup>; Zafra Torres, Denis<sup>1</sup>; Blanco Sánchez, Alberto<sup>1</sup>; Ramos Moreno, Guillermo<sup>1</sup>; Parra Virto, Esther<sup>1</sup>; Hernández-Ibarburu, Gema<sup>2</sup>; Pedrera-Jiménez, Miguel<sup>3</sup>; Martínez-López, Joaquín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La cirugía de recambio de cadera es un procedimiento al que se someten principalmente pacientes de edad avanzada, que puede asociar complicaciones tales como sangrado mayor y enfermedad tromboembólica venosa, habiéndose reportado en algunos registros una mortalidad de hasta el 1,8 %. Al ser más frecuente en edades avanzadas, hay una mayor proporción de pacientes intervenidos que reciben anticoagulación crónica.

**Objetivo:** El propósito de este estudio retrospectivo es analizar y comparar la mortalidad, la necesidad de transfusión sanguínea y los eventos tromboembólicos en pacientes sometidos a recambio de cadera anticoagulados y no anticoagulados mediante la red de investigación TriNetX.

**Métodos:** TriNetX es una red global de investigación que da acceso a datos médicos de los principales sistemas de salud, con una base de datos de más de 80 millones de pacientes. La búsqueda de datos tuvo lugar en la “US Collaborative Network” e incluyó 49 sistemas de salud. Se definieron dos cohortes: Pacientes con recambio de cadera (cohorte 1) + anticoagulación (cualquier anticoagulante oral) y pacientes con recambio de cadera + no anticoagulación (cohorte 2) en los 2 últimos años. Posteriormente los grupos fueron balanceados mediante “propensity score matching”, de modo que la principal diferencia entre ambos grupos fue el tratamiento anticoagulante. Se recogieron datos demográficos, comorbilidades y se analizó la mortalidad, la necesidad de transfusión y los eventos tromboembólicos hasta los 90 días de posoperatorio.

**Resultados:** Se incluyeron 15.309 pacientes en la cohorte 1 y 163.593 en la cohorte 2. Tras balancear mediante “propensity score matching” se obtuvieron 2 cohortes de 14.501 pacientes. Las principales características de ambos grupos se muestran en la tabla I, no se detectaron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en mortalidad a 90 días; en la cohorte 1 se produjeron 490 muertes, mientras que en la 2 tuvieron lugar 419 (HR: 1,13, 95 %CI: 0,99-1,29). Los pacientes anticoagulados presentaron mayor necesidad de transfusión sanguínea; en la cohorte 1 precisaron transfusión 4.565 pacientes y en la cohorte 2 fueron transfundidos 3.776 pacientes (OR: 1,30 95 %CI: 1,24-1,37). En cuanto a la tasa de enfermedad tromboembólica venosa, en la cohorte 1 tuvieron lugar 1.819 eventos tromboticos, mientras que en la cohorte 2 se registraron 638 eventos, lo que se trata de una diferencia de significativa (OR: 3,11 95 %CI: 2,84-3,42).

**Conclusiones:** Según los resultados de este estudio, el tratamiento anticoagulante no estaría asociado a mayor mortalidad en cirugía de recambio de cadera, pero sí a mayores requerimientos transfusionales y a una mayor tasa de enfermedad tromboembó-

lica venosa durante los 90 días posteriores a la cirugía. Probablemente esto es debido al manejo del tratamiento anticoagulante, por lo que es muy importante individualizar en cada paciente los riesgos hemorrágico y trombotico previamente a la intervención quirúrgica. Una limitación de este estudio es que no se diferencia entre anticoagulación con fármacos antagonistas de vitamina K y anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla I. Datos demográficos y comorbilidades

	1	69,3 +/- 12,9
<b>Edad (media +/- DS)</b>	2	69,3 +/- 12,9
<b>Sexo</b>	1	F 7.586; M 6.915
	2	F 7.585; M 6.916
<b>HTA</b>	1	9.915
	2	9.920
<b>Neoplasia</b>	1	6.075
	2	6.074
<b>Desorden metabólico</b>	1	9.428
	2	9.420

### CO-197. Catéter central de inserción periférica (PICC) o con reservorio subcutáneo. ¿Son igual de seguros en el paciente hematológico?

Sánchez-Paz, Laura<sup>1</sup>; Rubio-Aguilera, Ana Inés<sup>2</sup>; Muñoz-Novas, Carolina<sup>1</sup>; Foncillas, María Ángeles<sup>1</sup>; Varona, Noelia<sup>3</sup>; Molina, Patricia<sup>3</sup>; Valencia, Esther<sup>3</sup>; Rodríguez-Calderita, María Ángeles<sup>3</sup>; Solaeta, María José<sup>3</sup>; Díaz, Víctor<sup>3</sup>; Ramos de Ascanio, Victoria<sup>1</sup>; Landete, Elena<sup>1</sup>; Churrua, Juan<sup>1</sup>; Infante, María Stefania<sup>1</sup>; Marín, Karen<sup>1</sup>; Pastorín-Salis, Rodrigo<sup>2</sup>; Hernández-Rivas, José Ángel<sup>1</sup>; González-Gascón y Marín, Isabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. <sup>3</sup>Hospital de Día de Oncohematología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

**Introducción:** La utilización de catéteres venosos centrales (CVC) de inserción periférica (PICC) frente a reservorios subcutáneos (PORT) se ha expandido en pacientes hematológicos debido a su fácil inserción y retirada, el rápido acceso a los mismos y su potencial menor coste económico. Aun así, la tasa de complicaciones de los PICC frente a los PORT, o la aceptación del PICC por parte del paciente han cuestionado cuál es el CVC más conveniente.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se seleccionaron todos los pacientes hematológicos a los que se les canalizó un PICC entre junio de 2019 y diciembre de 2021 en el Hospital de Día por parte de enfermería mediante guía ecográfica. El grupo control fueron todos los pacientes hematológicos a los que se colocó un PORT entre diciembre de 2016 y octubre de 2021 por parte de radiología intervencionista. Los datos demográficos y clínicos se extrajeron de la historia electrónica. Se utilizó SPSS versión 21.0 y Med-Calc para el análisis estadístico.

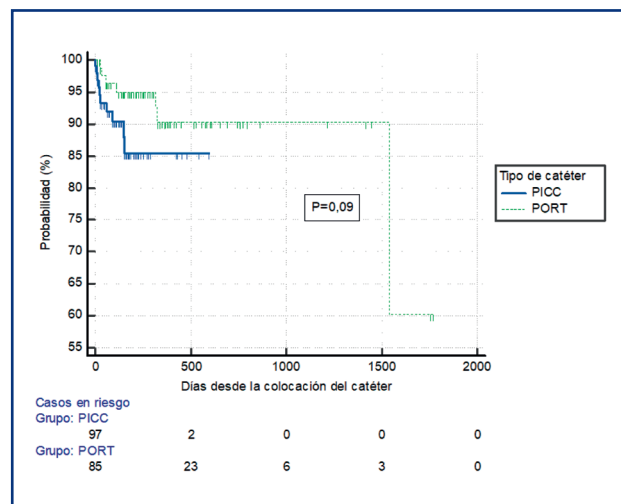


**Resultados:** Se insertaron 99 PICC en 82 pacientes y 85 PORT en 85 pacientes. La **tabla I** resume sus características. El tiempo desde la solicitud del CVC hasta su colocación fue inferior para los PICC (1 día, rango intercuartílico (RI) 0-3) que para los PORT (14 días, RI 8-24) ( $P < 0,001$ ). Por el contrario, la vida media de los PORT fue superior a la de los PICC (293 días, RI 180-534 Vs 123 días, RI 52-174) ( $P < 0,001$ ). Un mayor número de PICC se salieron de forma accidental y un mayor número de PORT se mantuvieron hasta el fallecimiento del paciente (**Tabla II**). Se produjeron 11 infecciones relacionadas con el CVC (IRC), 6 en los PICC y 5 en los PORT, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la tasa (6,1 % PICC Vs 5,9 % PORT,  $P = 1$ ), incidencia (0,45/1.000 PICC/día Vs 0,14/1.000 PORT/día,  $P = 0,06$ ) ni en el tiempo libre de IRC ( $P = 0,2$ ). Sin embargo, la mediana de días hasta la infección fue de 16 (RI, 4-26) en los PICC y 290 (RI, 50-320) en los PORT ( $P < 0,01$ ). Dos PICC infectados se pudieron mantener tras sellarlos con antibióticos. Se evidenciaron 7 trombosis relacionadas con el CVC (TRC), 4 en los PICC y 3 en los PORT. Tampoco se detectaron diferencias en la tasa (4 % PICC Vs 3,8 % PORT,  $P = 1$ ), incidencia (0,30/1.000 PICC/día Vs 0,08/1.000 PORT/día,  $P = 0,1$ ) ni en el tiempo libre

de TRC ( $P = 0,4$ ). La mediana de días hasta la trombosis fue de 102 (RI, 36-148) en los PICC y de 51 (RI, 25-69) en los PORT ( $p = 0,6$ ). En todos los casos de trombosis se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular haciendo posible mantener 2 PICC y 2 PORT. Si se agrupan las IRC y TRC, no hubo diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones globales (10,1 % PICC Vs 8,2 % PORT,  $P = 0,7$ ) ni tiempo libre de complicaciones ( $P = 0,08$ , **Fig. 1**), pero sí en su incidencia, siendo esta mayor en los PICC (0,75/1.000 PICC/día Vs 0,20/1.000 PORT/día ( $P = 0,008$ ).

Tabla I. Características de los pacientes				
	PICC	PORT	p valores	
<b>Sexo (%)</b>				
Mujer	52,5 %	47,1 %	0,55	
Hombre	47,5 %	52,9 %		
<b>Edad</b>				
Mediana	69	70	0,22	
Rango Intercuartílico (RI)	51,7-78,8	60,8-80		
<b>Tipo de enfermedad / diagnóstico n (%)</b>				
Síndrome mielodisplásico	6 (6,1 %)	15 (17,6 %)	0,18	
Linfoma de Hodgkin	14 (14,1 %)	13 (15,3 %)		
Linfoma no Hodgkin	45 (45,5 %)	37 (43,5 %)		
Mieloma múltiple	8 (8,1 %)	8 (9,4 %)		
Leucemia mieloide aguda	14 (14,1 %)	5 (5,9 %)		
Leucemia linfocítica crónica	2 (2 %)	1 (1,2 %)		
Leucemia linfocítica aguda	4 (4 %)	1 (1,2 %)		
Otros	6 (6,1 %)	5 (5,9 %)		
<b>Tromboprofilaxis n (%)</b>				
Ácido acetilsalicílico (AAS)	3 (3,0 %)	6 (7,1 %)		0,0007
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	31 (31,3 %)	12 (14,1 %)		
Anticoagulantes orales (ACO)	7 (7,1 %)	3 (3,5 %)		
No recibían tromboprofilaxis	58 (58,6 %)	55 (64,7 %)		
Sin información	0 (0 %)	9 (10,6 %)		

Tabla 2. Información de los CVC				
	PICCs	PORT	p valores	
N.º de CVC retirado (n)	89	75	0,46	
<b>Motivos de inserción n(%)</b>				
Quimioterapia (QT)	82 (55,4 %)	66 (44,6 %)		
Malos accesos venosos	17 (47,2 %)	19 (52,8 %)		
<b>Motivo de retirada n (%)</b>				
Infección (IRC)	4 (50 %)	4 (50 %)	< 0,0001	
Trombosis (TRC)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)		
Fin de tratamiento	49 (59,8 %)	33 (40,2 %)		
Muerte	8 (22 %)	27 (77,1 %)		
Extracción accidental	14 (100 %)	0 (0 %)		
Cambio de CVC	4 (36 %)	7 (63,6 %)		
Sospecha no confirmada de infección	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)		
<b>Tipo de PICC (%)</b>				
Doblar luz SF	52,5 %			
Una luz SF	23,3 %			
4F	24,2 %			



**Figura 1.** Tiempo hasta la primera complicación (trombosis o infección) asociada al catéter venoso central.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, tanto los PICC como los PORT fueron dispositivos seguros con baja tasa de complicaciones. Aunque la incidencia de complicaciones en los PICC respecto a los PORT fue mayor, tuvieron la ventaja de poder colocarse más rápidamente y podrían ser una opción para pacientes en los que se prevea una corta duración del CVC.

## TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

### CO-195. Resultados clínicos de pacientes sucesivos con fibrilación auricular (FA) tratados con anticoagulantes de acción directa (ACOD) en vida real. Registro MACACOD

Moret Puig, Carla<sup>1</sup>; Mojal García, Sergi<sup>2</sup>; Plaza Seijas, Melania<sup>2</sup>; Acosta-Isaac, René<sup>1</sup>; Souto Andrés, Juan Carlos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas IIB-Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** Los anticoagulantes orales son una de las 10 causas más frecuentes de eventos adversos farmacológicos que requieren consulta en urgencias en mayores de 65 años. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) presentan un mejor perfil de seguridad, con disminución del sangrado intracraneal y la mortalidad respecto los anti vitamina K (AVK) en los ensayos pivotaes. A pesar de esto, se asocian a cierto aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal y aumento de complicaciones por pérdida de adherencia, errores de dosis y pautas de retirada prequirúrgicas, requiriendo un manejo especializado dentro de un modelo clínico específico.

**Métodos:** Se analizaron los resultados de los pacientes incluidos en el registro MACACOD (Modelo de Aplicación Clínica de ACOD, NCT04042155) de julio 2019 a marzo 2022, centra-

do en la elección apropiada de dosis, seguimiento y educación del paciente. Se dispone de consentimiento informado de todos los pacientes y aprobación por comité ético. Las complicaciones trombóticas mayores incluyen las trombosis sistémicas y los accidentes vasculares cerebrales (AVC). Las complicaciones hemorrágicas mayores, incluyen eventos con puntuación en la escala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) mayor a 3 puntos. Las complicaciones clínicamente relevantes no mayores (CCRN) trombóticas incluyen AVC transitorio, infarto de miocardio, trombosis venosas profundas y tromboflebitis, y las CCRNM hemorrágicas, las hemorragias escala BARC de 2 puntos. Las variables cuantitativas y el tiempo de seguimiento se compararon con el test de U de Mann-Whitney, las tasas de incidencia con test de Ji al cuadrado y los riesgos relativos (RR) con modelo de supervivencia de Cox.

**Resultados:** Un total de 1259 pacientes forman parte del registro, de los cuales 1207 tienen FA. Se analizan 817 pacientes, con al menos 1 seguimiento e inicio de ACOD simultáneo a la inclusión (75.3 % edoxabán, 16.0 % apixabán, 7.1 % dabigatrán y 1.6 % rivaroxabán). Las características de la muestra se pueden observar en la [tabla I](#). La incidencia de complicaciones mayores en toda la cohorte es de 4.93 % pacientes-año (pa) con predominio de las hemorrágicas (3.65 %pa) ([Tabla II](#)). Al separar por ACOD, la incidencia más baja es en la cohorte de edoxaban (4.49 %pa) y no se observan diferencias entre las dosis de edoxaban 60 mg y 30 mg. El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) está asociado a complicaciones trombóticas con riesgo relativo (RR) de 1.61 y hemorrágicas (RR = 1.27), por cada punto de aumento. La Hemoglobina (< 120 g/l en mujeres y < 130 g/L en hombres) y la historia de sangrados previos mayores son factores de riesgo de las complicaciones hemorrágicas totales ([Tabla III](#)).

**Conclusiones:** El modelo MACACOD para manejo de ACOD en atención especializada, con especial hincapié en la educación del paciente, el ajuste correcto de dosis y el manejo especializado, reduce la cifra de complicaciones respecto lo que se reporta en los estudios en vida-real con población similar a la nuestra.

	Todos	Edoxabán*	Edoxabán 30 mg	Edoxabán 60 mg	Apixabán*	Dabigatrán*	Rivaroxabán*
n	817	615	233	382	131	58	13
Edad (años); media (DE)	77.7 (8.3)	78 (7.8)	81.4 (7.0)	75.9 (7.6)	77.7 (9.3)	74.6 (10.1)†	76.2 (7.8)
Sexo (hombre); n (%)	432 (52.9 %)	316 (51.4 %)	86 (36.9 %)	230 (60.2 %)	74 (56.5 %)	37 (63.8 %)	5 (38.5 %)
Pacientes Naif; n (%)	171 (20.9 %)	90 (14.6 %)	28 (12 %)	52 (13.6 %)	52 (39.7 %)‡	36 (62.1 %)‡	6 (46.2 %)‡
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc; media (DE)	4.02 (1.57)	3.97 (1.52)	4.42 (1.49)	3.69 (1.46)	4.37 (1.78)†	3.78 (1.63)	4.15 (1.46)
HAS-BLED; media (DE)	2.17 (0.80)	2.10 (0.76)	2.14 (0.81)	2.08 (0.73)	2.45 (0.84)‡	2.28 (1.04)†	2.23 (0.60)

Continúa en la página siguiente



<b>Tabla I (Cont.). Características clínicas basales según tipo de ACOD</b>							
	Todos	Edoxabán*	Edoxabán 30 mg	Edoxabán 60 mg	Apixabán*	Dabigatrán*	Rivaroxabán*
ICC**, media (DE)	1.54 (1.47)	1.46 (1.44)	1.67 (1.46)	1.33 (1.41)	1.93 (1.65)‡	1.43 (1.33)	1.69 (1.25)
Hemoglobina (g/L); media (DE)	132.6 (17.8)	133.2 (16.6)	127.5 (16.0)	136.6 (16.0)	126.6 (21.3)‡	139.6 (18.3)‡	133.2 (15.7)
Bilirrubina (mg/dL); media (DE)	12.9 (6.2)	12.8 (5.9)	12.5 (5.7)	13.0 (6.1)	13.2 (7.2)	14.6 (6.9)	9.8 (3.3)
AST (mg/dL); media (DE)	21.0 (8.5)	21.1 (8.1)	21.3 (8.6)	20.9 (7.8)	21.2 (10.5)	19.2 (6.5)	23.9 (9.9)
ALT (mg/dL); media (DE)	19.1 (11.7)	18.8 (11.0)	17.5 (1.04)	19.6 (11.3)	20.3 (16.1)	19.4 (8.9)	22.5 (8.7)
CrCl (mL/min) ***, media (DE)	63.8 (25.5)	62.9 (22.5)	44.3 (10.9)	74.3 (20.1)	60.1 (31.1)‡	77.4 (30.1)‡	81.2 (46.4)
CrCl*** < 30 mL/min; n (%)	34 (4.20 %)	13 (2.10 %)	13 (5.6 %)	0 (0.0 %)	19 (14.5 %)‡	1 (1.7 %)‡	1 (7.7 %)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); media (DE)	27.20 (5.17)	27.02 (4.87)	24.54 (3.99)	28.53 (4.75)	27.29 (5.64)	28.01 (5.32)	30.86 (10.02)
Antiagregantes; n (%)	75 (9.2 %)	42 (6.8 %)	13 (5.6 %)	29 (7.6 %)	21 (16 %)‡	11 (19 %) ‡	1 (7.7 %)
Historia de AVC previo; n (%)	110 (13.5 %)	72 (11.7 %)	32 (13.7 %)	40 (10.5 %)	23 (17.6 %)	14 (24.1 %)†	1 (7.7 %)
Historia de sangrado mayor previo; n (%)	114 (14.0 %)	73 (11.9 %)	30 (12.9 %)	43 (11.3 %)	28 (21.4 %)‡	12 (20.7 %)	1 (7.7 %)

\*Dosis estándar y reducidas. \*\*ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson; \*\*\*CrCl: filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault (mL/min). \*\*\*\*IMC: índice de masa corporal.  
†Estadísticamente significativo respecto el grupo de edoxaban total con P < 0.05. ‡Estadísticamente significativo respecto el grupo de edoxaban total con P < 0.01.

<b>Tabla II. Complicaciones según tipo de ACOD</b>							
	Todos	Edoxabán*	Edoxabán 30 mg	Edoxabán 60 mg	Apixabán*	Dabigatrán*	Rivaroxabán*
n	817	615	233	382	131	58	13
Tiempo total de seguimiento (años)	1015.16	801.62	322.76	478.86	139.18	65.94	8.42
Media de seg. (meses); [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]	13.7 [7.5-22.8]	15.0 [7.9-24.4]	16.7 [8.4-25.1]	13.6 [7.6-23.8]	11.9 [6.7-18.8]	11.5 [7.8-20.6]	3.3 [1.5-13.5]
Edad; media (DE)	77.7 (8.3)	78 (7.8)	81.4 (7.0)	75.9 (7.6)	77.7 (9.3)	74.6 (10.1)	76.2 (7.8)
<b>Complicaciones tromboticas mayores (AVC / embolismo sistémico)</b>							
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc; media (DE)	4.02 (1.57)	3.97 (1.52)	4.42 (1.49)	3.69 (1.46)	4.37 (1.78)	3.78 (1.63)	4.15 (1.46)
N.º de eventos	13	8	3	5	3	2	0
Incidencia; % pa (95 %CI)	1.28 [0.68-2.19]	0.99 [0.43-1.97]	0.93 [0.19-2.72]	1.04 [0.34-2.44]	2.16 [0.45-6.30]	3.03 [0.37-10.97]	0.00 [0.00-43.81]
<b>Complicaciones hemorrágicas mayores</b>							
HAS-BLED; media (DE)	2.17 (0.80)	2.10 (0.76)	2.14 (0.81)	2.08 (0.73)	2.45 (0.84)	2.28 (1.04)	2.23 (0.60)
N.º de eventos	37	28	11	17	6	3	0
Incidencia; % pa (95 %CI)	3.65 [2.57-5.02]	3.49 [2.32-5.05]	3.41 [1.70-6.10]	3.55 [2.07-5.68]	4.31 [1.58-9.38]	4.55 [0.94-13.27]	0.00 [0.00-43.81]

Continúa en la página siguiente

<b>Tabla II (Cont.). Complicaciones según tipo de ACOD</b>							
	Todos	Edoxabán*	Edoxabán 30 mg	Edoxabán 60 mg	Apixabán*	Dabigatrán*	Rivaroxabán*
<b>Complicaciones mayores totales</b>							
N.º de eventos	50	36	14	22	9	5	0
Incidencia; % pa (95 %CI)	4.93 [3.67-6.49]	4.49 [3.15-6.22]	4.34 [2.37-7.28]	4.59 [2.88-6.96]	6.47 [2.96-12.3]	7.58 [2.46-17.70]	0.00 [0.00-43.81]
<b>Complicaciones clínicamente relevantes no mayores trombóticas</b>							
N.º de eventos	10	8	3	5	2	0	0
Incidencia; % pa (95 %CI)	0.99 [0.47-1.81]	1.00 [0.43-1.97]	0.93 [0.19-2.73]	1.04 [0.34-2.44]	1.44 [0.17-5.19]	0.00 [0.00-5.59]	0.00 [0.00-43.81]
<b>Complicaciones clínicamente relevantes no mayores hemorrágicas</b>							
N.º de eventos	85	64	24	40	15	5	0
Incidencia; % pa (95 %CI)	8.37 [6.69-10.4]	7.98 [6.15-10.2]	7.44 [4.76-11.1]	8.35 [5.97-11.38]	10.78 [6.03-17.8]	7.58 [2.46-17.70]	0.00 [0.00-43.81]
<b>Mortalidad por todas las causas</b>							
N.º de eventos	62	41	28	13	15	4	2
Incidencia; % pa (95 %CI)	6.11 [4.68-7.83]	5.12 [3.67-6.94]	8.68 [5.77-12.5]	2.72 [1.45-4.64]	10.78 † [6.03-17.8]	6.07 [1.65-15.53]	23.75 [2.88-85.80]

% pa = por 100 pacientes-años. \*Dosis standard y reducidas. †Estadísticamente significativo respecto el grupo de edoxaban total con P < 0.05. ‡Estadísticamente significativo respecto el grupo de edoxaban total con P < 0.01.

<b>Tabla III. Características clínicas y de laboratorio relacionadas con las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en la cohorte de edoxaban</b>						
	Complicaciones mayores trombóticas RR (95 %CI)	p	Complicaciones mayores hemorrágicas RR (95 %CI)	p	Complicaciones hemorrágicas totales (mayores + CCRNM) RR (95 %CI)	p
Edad	0.92 (0.84-1.01)	0.086	1.04 (0.99-1.10)	0.142	1.01 (0.98-1.04)	0.579
Sexo (hombre)	3.19 (0.64-15.81)	0.156	1.18 (0.55-2.55)	0.673	1.53 (0.96-2.44)	0.072
Pacientes naifs	1.53 (0.18-12.99)	0.700	1.06 (0.32-3.57)	0.924	0.73 (0.31-1.69)	0.462
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1.16 (0.74-1.82)	0.512	1.01 (0.78-1.31)	0.931	1.06 (0.91-1.24)	0.446
HAS-BLED	1.66 (0.68-4.07)	0.269	0.99 (0.58-1.69)	0.962	1.10 (0.80-1.52)	0.539
ICC*	1.61 (1.23-2.09)	0.001	1.27 (1.01-1.60)	0.040	1.29 (1.13-1.47)	< 0.001
Dosis alta	1.19 (0.28-5.00)	0.813	0.90 (0.41-1.96)	0.791	1.03 (0.65-1.65)	0.892
Hemoglobina g/L	1.02 (0.98-1.07)	0.287	0.97 (0.95-0.99)	0.017	0.99 (0.97-1.00)	0.047
Bilirrubina	1.09 (0.93-1.27)	0.303	1.02 (0.94-1.11)	0.671	1.02 (0.97-1.08)	0.433
AST	1.07 (0.97-1.17)	0.194	1.00 (0.94-1.06)	0.971	0.99 (0.95-1.03)	0.559
ALT	1.06 (1.01-1.11)	0.022	0.92 (0.85-1.00)	0.061	0.97 (0.94-1.01)	0.131
CrCl mediana**	0.99 (0.96-1.03)	0.655	0.99 (0.98-1.01)	0.565	1.00 (0.99-1.01)	0.601
IMC***, kg/m <sup>2</sup>	0.97 (0.83-1.14)	0.740	1.04 (0.97-1.13)	0.267	1.03 (0.98-1.08)	0.250
Antiagregantes; n, %	4.45 (0.90-22.09)	0.068	1.82 (0.55-6.04)	0.332	1.26 (0.55-2.91)	0.585
Historia de AVC previo, %	2.58 (0.52-12.78)	0.246	0.68 (0.16-2.87)	0.597	1.01 (0.49-2.10)	0.980
Historia de sangrado mayor previo, %	1.94 (0.24-15.91)	0.538	1.54 (0.46-5.16)	0.482	2.47 (1.32-4.61)	0.005

\*ICC: Índice Comorbilidad de Charlson; el valor de RR se refiere a cada punto de incremento en el índice. \*\*CrCl: filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault (mL/min). \*\*\*Índice de masa corporal.

## DIÁTESIS HEMORRÁGICA

### CO-198. Aplicación de secuenciación del exoma completo al estudio genético de pacientes con diátesis hemorrágica y sospecha de enfermedad hereditaria del tejido conectivo

Martín-Fernández, L<sup>1</sup>; Bandini, P<sup>1</sup>; Borràs, N<sup>1</sup>; Benítez, O<sup>2</sup>; Bastida, JM<sup>3</sup>; Marcellini, S<sup>4</sup>; Parra, R<sup>1</sup>; Comes, N<sup>1</sup>; Ramírez, L<sup>1</sup>; Vidal, F<sup>5</sup>; Corrales, I<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>3</sup>Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital General de Segovia. Segovia. <sup>5</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid

**Introducción:** Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo (EHTC) comprenden un grupo de patologías raras, clínica y genéticamente heterogéneas. Las EHTC suelen afectar al sistema musculoesquelético, cardiovascular, ocular y/o dérmico, entre otros, y pueden presentar solapamiento clínico entre ellas. Asimismo, no es infrecuente la diátesis hemorrágica en pacientes con algunas de estas enfermedades. El diagnóstico genético de las EHTC ha resultado inabordable con las herramientas clásicas, por lo que la etiología molecular sigue siendo desconocida en gran medida. La aplicación de la secuenciación de nueva generación (NGS) está permitiendo abordar, por primera vez, el estudio simultáneo e integral de las EHTC. En este sentido, el objetivo de este trabajo ha consistido en aplicar y evaluar la eficacia de la secuenciación del exoma completo (WES) en el análisis genético de pacientes con diátesis hemorrágica no filiada y sospecha de EHTC.

**Métodos:** La WES se llevó a cabo en 18 pacientes que presentaban antecedentes de sangrado con pruebas de hemostasia primaria y secundaria normales y sospecha de EHTC, remitidos por diferentes servicios de hematología de hospitales españoles. Se utilizó el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y las librerías se secuenciaron en el sistema NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático se realizó con *BWA Enrichment* y *VariantStudio* (Illumina) y el listado de variantes se filtró según parámetros de calidad, frecuencia poblacional y predicción del impacto funcional en la proteína. Además, el estudio se centró en una selección de genes relacionados con sangrado (n = 325).

**Resultados:** En 6 pacientes (33,33 %) se han priorizado como potencialmente responsables de la patología 5 variantes *missense* y una *frameshift*, todas ellas en heterocigosis y situadas en genes candidatos relacionados con EHTC. Estos genes se asocian con diferentes subtipos del síndrome de Ehlers-Danlos (*COL1A2*, *COL3A1* y *TNXB*) o con el síndrome de Loews-Dietz (*TGFBR2*). Todas las variantes genéticas han sido predichas como patogénicas o probablemente patogénicas según la clasificación de la American College of Medical Genetics y, de estas, solamente dos se habían descrito anteriormente en la literatura (Tabla I). Resulta de especial

Tabla I. Pacientes con sangrado y sospecha de EHTC que presentan variantes genéticas en genes candidatos relacionados con el fenotipo clínico

ID	Gen	Fenotipo asociado <sup>a</sup>	Clasificación de la proteína <sup>b</sup>	Herencia <sup>a</sup>	Cambio nucleotídico	Cambio aminoácido	dbSNP <sup>c</sup>	Predicción <sup>d</sup>	Referencias
RBDS0032	COL1A2	EDS, tipo artrocalasia	Proteína estructural de la matriz extracelular	AD	NM_000089.3:c.850G > A	NP_000080.2:p.Glu284Lys	rs1054900983	Probablemente patogénica	-
RBDS0065	COL3A1	EDS, tipo vascular	Proteína estructural de la matriz extracelular	AD	NM_000090.3:c.3230G > A	NP_000081.1:p.Gly1077Asp	-	Patogénica	-
RBDS0095	TNXB	EDS, similar al clásico	Proteína de la matriz extracelular	AR/AD	NM_019105.6:c.1066_1078delGGCTGGCTGGTCT	NP_061978.6:p.Arg356Gly/sTer211	-	Patogénica	-
RBDS0100	COL3A1	EDS, tipo vascular	Proteína estructural de la matriz extracelular	AD	NM_000090.3:c.1889G > A	NP_000081.1:p.Gly630Glu	-	Probablemente patogénica	-
RBDS0110	COL1A2	EDS, tipo artrocalasia	Proteína estructural de la matriz extracelular	AD	NM_000089.3:c.2465G > A	NP_000080.2:p.Arg622His	rs1800240	Patogénica	Zhuang J et al.
RBDS0114	TGFBR2	Síndrome de Loews-Dietz	Receptor serina/ treonina proteína quinasa	AD	NM_001024847.2:c.1484A > G	NP_001020018.1:p.Tyr495Cys	-	Patogénica	Jondeau G et al.

EDS: síndrome de Ehlers-Danlos; AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva. <sup>a</sup>Información disponible en la base de datos OMIM (<https://www.omim.org/>). <sup>b</sup>Información según el sistema de clasificación PANTHER disponible en *Gene Ontology* (<http://geneontology.org/>). <sup>c</sup>Información disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. <sup>d</sup>Información disponible en *Varsome* (<https://varsome.com/>).







**Resultados:** A las 24 h del implante del SVEC, los niveles de VWF:Ag estaban aumentados y los tiempos de oclusión de PFA-200 prolongados. En el 60 % de los pacientes, fueron observadas alteraciones en la relación VWF:GPIbM/VWF:Ag ( $< 0,7$ ) y pérdida de multímeros de alto peso molecular (MAPM) del VWF. La expresión de CD62P fue ligeramente mayor en las plaquetas de los pacientes con SVEC que en los controles (Intensidad de Fluorescencia Media  $\pm$  DE de  $4,34 \pm 2,2$  frente a  $3,27 \pm 0,6$ , respectivamente;  $p = 0,3$ ). El perfil multimérico de VWF y los valores de PFA-200 mostraron una normalización precoz tras la retirada del SVEC. En muestras de pacientes con sangrado mayor, la adición de VWF purificado redujo significativamente los tiempos de oclusión del T-TAS<sup>®</sup> ( $776s \pm 207s$  frente a  $1161s \pm 251s$ , media  $\pm$  DE, post vs. pre, respectivamente;  $p = 0,033$ ).

**Conclusiones:** El SVEC conlleva alteraciones de la hemostasia primaria consistentes en EVWa y activación plaquetaria, que aparecen precozmente tras la canulación del dispositivo y se corrigen rápidamente tras la retirada del mismo. En pacientes con SVEC y sangrado mayor, la eficiencia hemostática fue corregida *in vitro* tras la administración de concentrado de VWF purificado, que repondría MAPC funcionales.

*Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic (HCB/2021/0200).*

## COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

### CO-199. Caracterización de variantes estructurales en el gen del FVIII en una cohorte de pacientes cubanos con hemofilia A

Borràs, N<sup>1</sup>; Castillo-González, D<sup>2</sup>; Comes, N<sup>1</sup>; Martín-Fernández, L<sup>1</sup>; Rivero-Jiménez, RA<sup>2</sup>; Chang-Montegudo, A<sup>2</sup>; Ruiz-Moleón, V<sup>2</sup>; Garrote-Santana, H<sup>2</sup>; Corrales, I<sup>3</sup>; Macías-Abraham, C<sup>2</sup>; Vidal, F<sup>3</sup>

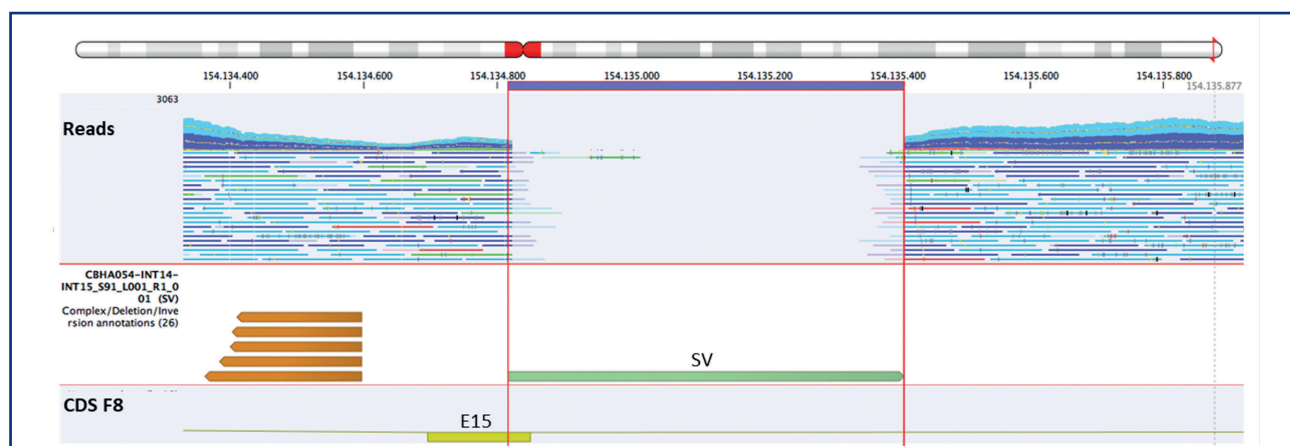
<sup>1</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de

Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. <sup>2</sup>Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). La Habana, Cuba. <sup>3</sup>Laboratorio de Coagulopatías Congénitas. Banc de Sang i Teixits. Barcelona, España. Medicina Transfusional. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid, España

**Introducción:** La hemofilia A (HA) está causada por defectos moleculares en el *F8*. Las variantes estructurales (SV) representan el 1-5 % de mutaciones en estos pacientes. Actualmente, se han reportado más de 150 SV en la base de datos *Leiden Open Variation Database* para el *F8*. No obstante, en la mayoría de casos se desconoce el mecanismo molecular subyacente. En una cohorte de 82 casos índice (IC) cubanos con HA, mediante el procedimiento de análisis genético de nuestro laboratorio (secuenciación del *F8*, *F9*, *VWF* y análisis de las inversiones del *F8*), se identificó el defecto molecular en todos ellos excepto en 5 IC. El objetivo de este trabajo consiste en investigar el mecanismo molecular subyacente a la HA en los 5 casos sin mutación candidata.

**Material y métodos:** El *F8* se analizó mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). En los casos en los que se detectó alguna SV se amplificó la región de interés mediante *Long-Range PCR* (LR-PCR). Los amplicones obtenidos se secuenciaron mediante el método de Sanger y secuenciación de nueva generación (NGS). Los resultados se analizaron utilizando el software CLC Genomics Workbench (Qiagen).

**Resultados:** El estudio por MLPA identificó 4 SV distintas en 4 pacientes: delección de los exones 2-10, delección del exón 15, delección del exón 16 y duplicación del exón 24 del *F8*. Hasta la fecha, se han identificado los puntos de corte de la delección del exón 15 gracias a la amplificación de la región de interés mediante 3 LR-PCR utilizando oligonucleótidos flanqueantes al exón 15. En todas ellas se observó que el paciente presenta una banda con un tamaño de unos 600 pb inferior al control. La secuenciación de los amplicones permitió identificar una mutación *indel* compuesta por la delección de 596 nucleótidos, desde el intrón 14 hasta los primeros 35 nucleótidos del exón 15, y la inserción de un nucleótido (g.154134814\_154135409delinsC; c.5220-562\_5253delinsG) (Fig. 1). Esta SV



**Figura 1.** Localización de la delección parcial del exón 15 en el *F8* del paciente con hemofilia A. Caracterización de los puntos de corte de la delección mediante NGS de los amplicones obtenidos. Se destaca la región delecionada (sin lecturas) que abarca parcialmente el exón 15 e intrón 14. SV, variante estructural.



probablemente se generó por recombinación homóloga (*forward slippage*) mediada por la secuencia repetitiva AAGAAA localizada en los extremos de los puntos de corte. A nivel del mRNA, esta mutación podría alterar el *splicing* del *F8* dando lugar a la pérdida del exón 15 y provocando un cambio en la pauta de lectura que se traduciría en una nula producción de la proteína del FVIII.

**Conclusiones:** En el 80 % de los pacientes (4/5) sin mutación se identificó una SV. Se caracterizó la primera delección parcial del exón 15 del *F8*, que se podría haber generado debido a la alineación de secuencias homólogas de diferentes regiones del gen. Para caracterizar las SV restantes, así como el paciente sin mutación candidata, se están combinando diferentes estrategias basadas en la secuenciación de lecturas largas por NGS y secuenciación de tercera generación (TGS). Por último, este estudio pone de manifiesto el valor de la NGS en la caracterización de grandes delecciones en *F8*, superando las limitaciones y completando los resultados obtenidos mediante los enfoques genéticos convencionales como el MLPA.

*Financiación:* ISCIII (PI15/01643, PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, “A way to make Europe”, Fundació Privada Catalana de l’Hemofília.

## CO-200. Estudio de la contribución de las mutaciones intrónicas profundas en la etiología molecular de 34 pacientes con hemofilia A leve

Lera, C; Ramírez, L; Comes, N; Borràs, N; Corrales, I; Vidal, F

Banc de Sang i Teixits. Barcelona

**Introducción:** La hemofilia A (HA) es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en el gen del Factor VIII (*F8*). Sin embargo, en el 2 % de pacientes no se identifica ninguna variante en la región codificante del gen con los procedimientos diagnósticos de rutina. En algunos de estos casos, la reducción de los niveles de FVIII es debida a mutaciones en el *VWF* que dan lugar a VWD tipo 2N, con un fenotipo similar a la HA leve. El objetivo de este trabajo es profundizar en el estudio de los pacientes sin causa genética identificada, analizando la presencia y evaluando el papel de las mutaciones intrónicas en el *F8*.

**Material y métodos:** Se han seleccionado 34 pacientes afectados de HA leve (FVIII:C = 10 %-40 %), en los que no se ha identificado mutación en el *F8* ni en la región en la que se localizan las mutaciones que dan lugar a VWD tipo 2N. Tras un análisis exhaustivo de la literatura publicada, se han seleccionado 16 mutaciones en regiones intrónicas profundas (Tabla I), asociadas

**Tabla I. Listado de mutaciones seleccionadas**

Artículo relacionado	Posición en el genoma	Mutación	Región	Tamaño de la PCR
Bagnall et al., 1999	chrX:154249118	c.143+1567A>G	Intrón 1	394pb
Bach et al., 2015	chrX:154238632_154238633	c.144-10758_144-10757insTATA	Intrón 1	177pb
Youssoufian et al., 1988	chrX:154219579	c.601+1632G>A	Intrón 4	397pb
Reitter et al., 2010	chrX:154197841	c.788-14T>G	Intrón 6	460pb
Bach et al., 2015 Bastida et al., 2017	chrX:154195804	c.1010-842G>A	Intrón 7	396pb
Inaba et al., 2017	chrX: 154193643	c.1443+602A>G	Intrón 9	1192pb
Inaba et al., 2017 Castaman et al., 2011 Jourdy et al., 2018	chrX:154189025	c.1537+325A>G	Intrón 10	290pb
Castaman et al., 2011 Inaba et al., 2013 Castaman et al., 2010	chrX:154185464	c.1538-18G>A	Intrón 10	446pb
Dericquebourg et al., 2020	chrX:154175640	c.2113+601G>A	Intrón 13	2421pb
Castaman et al., 2011	chrX:154174821	c.2113+1152delA	Intrón 13	
Jourdy et al., 2018; Dericquebourg et al., 2020	chrX:154175500_154175512	c.2113+461_2113+473del	Intrón 13	
Castaman et al., 2011 Inaba et al., 2013 Castaman et al., 2010	chrX:154132892	c.5587-93C>T	Intrón 16	1390pb
Bach et al., 2016	chrX:154132898	c.5587-98G>A	Intrón 16	1373pb
Castaman et al., 2011	chrX: 154131652	c.5998+530C>T	Intrón 18	
Inaba et al., 2017 Castaman et al., 2011	chrX: 154131240	c.5998+941G>A	Intrón 18	
Castaman et al., 2011 Inaba et al., 2013 Castaman et al., 2010	chrX: 154130719	c.5999-277G>A	Intrón 18	283pb

previamente al fenotipo de HA leve. Las regiones correspondientes se han amplificado mediante 12 PCRs diseñadas específicamente y se han secuenciado y alineado contra la referencia del *F8* mediante el software *CLC Genomics Workbench 20* (Qiagen).

**Resultados:** En 14 de las 16 mutaciones seleccionadas se ha evidenciado su patogenicidad mediante estudios de RNA y en las 2 restantes mediante análisis de cosegregación. En 7 pacientes (20,6 %), con FVIII:C entre el 22 % y el 35 %, se han detectado simultáneamente una mutación en el intrón 7 (c.1010-842G > A) y una delección de un tracto de politimidina de 12 pb en el intrón 13 (c.2113+461\_2113+473del). La variante c.1010-842G > A se había identificado previamente en 6 pacientes con HA leve (FVIII:C = 24-35 %). En 3 de ellos asociada a la mutación c.2114-4382\_2114-4381insG, variante sin patogenicidad demostrada, y en los tres restantes como evento único. No obstante, solo en uno de estos tres casos se demostró la segregación ligada al fenotipo y no se identificó el mecanismo patogénico o su implicación en el procesamiento del mRNA. La variante c.2113+461\_2113+473del se había identificado previamente en más de 60 pacientes con HA leve. Estudios previos *in vivo* e *in vitro* demuestran que esta mutación provoca un procesamiento aberrante del mRNA del *F8* que da lugar a la inserción de 122 pb del intrón 13 entre los exones 13 y 14 del transcrito maduro. Dado que en nuestra cohorte ambas mutaciones se heredan conjuntamente, hace replantear la patogenicidad de la variante del intrón 7. En los 27 casos restantes (79,4 %) no se ha identificado ninguna de las mutaciones estudiadas.

**Conclusiones:** El análisis de 16 mutaciones intrónicas del *F8* ha permitido resolver un 20 % de los pacientes de HA leve pendientes de diagnóstico en nuestro centro. En base a estos hallazgos, la secuenciación completa de las regiones intrónicas del *F8* conjuntamente con estudios funcionales para confirmar su efecto patogénico en el procesamiento del mRNA son clave para identificar nuevas mutaciones intrónicas que pueden ayudar a resolver los casos de HA leve sin mutación.

*Financiación:* MINECO-ISCIII (PI12/01494, PI15/01643 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe", Fundació Privada Catalana de l'Hemofília

## CO-201. Caracterización clínico-analítica y clasificación de las mujeres portadoras de hemofilia según la nueva nomenclatura de la ISTH

Fernández Mosteirín, Nuria<sup>1</sup>; Bah, Sory Binta<sup>2</sup>; Calvo Villas, José Manuel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Universidad de Zaragoza. Zaragoza

**Introducción:** La mayoría de las mujeres portadoras de hemofilia (MPH) son asintomáticas, aunque algunas presentan sangrado independientemente del nivel de factor deficiente. La nueva nomenclatura del SSC de la ISTH intenta unificar criterios clínicos y analíticos en la atención de MPH.

**Objetivo:** Caracterizar el perfil clínico hemorrágico y analítico de las MPH diagnosticadas en nuestro centro, aplicando la nomenclatura propuesta por el SSC de la ISTH.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de las variables demográficas, parámetros analíticos basales y durante el embarazo, antecedentes familiares, fenotipo hemorrágico y aspectos terapéuticos de nuestras MPH de enero 2014-enero 2022. Se consideran niveles hemostáticos mínimos de FVIII/FIX > 60 %. Las MPH con niveles de FVIII/FIX entre 40 %-60 % pueden presentar mayor riesgo de sangrado y se analizan por separado. La clínica hemorrágica se ha valorado empleando la escala ISTH-BAT. La nomenclatura de la categoría clínica de las MPH se establece según criterios del SSC de la ISTH.

**Resultados:** Se incluyen 38 MPH. Edad mediana: 38 años (8-71). Tipo y gravedad de la hemofilia: 14 hemofilia A grave (HAG), 10 hemofilia B grave (HBG), 10 hemofilia A leve (HAL), 4 hemofilia B leve (HBL). Nivel basal de FVIII (mediana): 69,3 % (40,1 %-125 %); FIX (mediana): 57,05 % (37,4 %-100,7 %). Dieciséis mujeres tenían un nivel de factor < 60 % y 2 portadoras de HBG cumplían criterios clínicos de HBL. Ocho MPH referían sangrado al diagnóstico (3 con niveles 40 %-60 %). El sangrado menstrual abundante (SMA) fue el síntoma más frecuente (7 de 8 mujeres). Cinco MPH recibieron antifibrinolítico y feroterapia oral y en 2 se asoció anticoncepción hormonal. Puntuación ISTH-BAT (mediana): 3 (0-9). La nomenclatura de la ISTH clasificó las 37 MPH en: 2 HBL, 6 MPH sintomáticas y 29 MPH asintomáticas. Hubo 31 gestaciones en 24 MPH (29 a término y 2 pérdidas fetales). Se realizó cesárea en 6 MPH sin complicaciones hemorrágicas. Una MPH asintomática con FIX de 42,4 % recibió FIX recombinante y antifibrinolítico profiláctico. 3 MPH (1 con HBL, 1 asintomática y 1 sintomática) presentaron hemorragia posparto primaria (HPP). Dieciséis MPH tuvieron anemia posparto, 2 precisaron transfusión e histerectomía y 2 presentaban niveles de factor normales preparto. No hubo complicaciones hemorrágicas neonatales. En 2 mujeres se produjo un cambio de categoría durante el seguimiento tuvieron sangrado (SMA y HPP) cambiando la categoría de portadoras asintomáticas a sintomáticas.

**Conclusiones:** En nuestra serie la nueva nomenclatura de la ISTH clasifica a la mayoría de las MPH como asintomáticas. Sin embargo, un 20 % son MPH sintomáticas o mujeres con hemofilia. El SMA es el sangrado más frecuente en MPH en edad fértil y la HPP en la gestación. Se necesita valorar la evolución del sangrado en las MPH ya que la clasificación inicial puede cambiar durante la vida. En nuestra experiencia, la utilización de la nueva nomenclatura de la ISTH en práctica clínica asistencial es útil para abordar la atención integral diagnóstica y terapéutica de las MPH.

## CO-202. Estudio piloto, multicéntrico y transversal de la salud articular en pacientes con hemofilia no grave

Fernández Bello, Ihosvany<sup>1</sup>; Calvo Villas, José Manuel<sup>2</sup>; Marco Rico, Ana<sup>3</sup>; Herrero Martín, Sonia<sup>4</sup>; Entrena Ureña, Laura<sup>5</sup>; Montaña Brioso, Adrián<sup>1</sup>; López-Jaime, Francisco José<sup>1</sup>; Díaz Jordán, Bolívar<sup>6</sup>; García Díaz, Covadonga<sup>7</sup>; Jurado Herrera, Sergio<sup>8</sup>; Pérez González, Noelia Florencia<sup>8</sup>; García Candel, Faustino<sup>9</sup>; Marco Vera, Pascual<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga. <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada. <sup>6</sup>Hospital General de Valdepeñas. Valdepeñas, Ciudad Real. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Burgos. Burgos. <sup>8</sup>Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería. <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Introducción:** Datos recientes indican daño articular (DA) en la hemofilia no grave (HnG) (hemofilia moderada [HM] o leve [HL]), pero los estudios son escasos. En la HnG, la discrepancia entre los valores de factor (F) VIII/FIX basal obtenidos por método coagulativo (coag) y cromogénico (crom) dificultan el diagnóstico/predicción del fenotipo hemorrágico. La capacidad hemostática global (CHG) evaluada por el test de generación de trombina (TGT) o la tromboelastometría (ROTEM), podría ser útil en este campo, aunque existen pocos datos.

**Objetivos:** Evaluar el DA en pacientes con HnG y la correlación entre DA, FVIII/FIX, edad, CHG, y discrepancia entre FVI-II-crom y FVIII-coag.

**Métodos:** Estudio piloto, transversal, en 9 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes con HnG (= 12 años) sin profilaxis previa. Se evaluó el DA (HEAD-US > 0), niveles basales de FVIII-crom, FVIII/FIX-coag, fibrinógeno (Fib.), TGT, ROTEM (exTEM, inTEM y fibTEM), recuento plaquetario (PTS) y eritrocitario (ERI). Se aplicó contraste bilateral y  $p < 0,05$  como significancia estadística.

**Resultados:** Los datos demográficos y clínicos se describen en las tablas I y II. Se incluyeron 44 pacientes (5 HM y 39 HL). Los valores de PTS, ERI y Fib. fueron normales. El índice HEAD-US

evaluado en 36 pacientes (5 HAM y 31 HAL; 216 articulaciones) indicó un mayor % de pacientes con DA en la HM (100 % vs. HL: 51,6 %;  $p = 0,054$ ) así como un mayor DA ( $p < 0,01$ ) (Fig. 1). FVIII/FIX fue similar entre el grupo con DA (13,0 [7,0-17,0] UI/d) y sin DA (14,0 [11,0-16,5] UI/dL) ( $p = 0,898$ ; potencia estadística = 80 %). En HL, el 13,3 % presentó articulación diana. No observamos correlación entre HEAD-US, CHG o FVIII/FIX basal. El incremento en los niveles de FVIII/FIX disminuyó el tiempo de inicio de formación del coágulo por la vía intrínseca (CT-inTEM), incrementó la concentración máxima de trombina (pico) y acortó el tiempo de la fase descendente en los niveles de trombina (Startail [ST]) ( $r = -0,642$  [ $p = 0,004$ ];  $r = 0,310$  [ $p = 0,043$ ] y  $r = -0,393$  [ $p = 0,009$ ], respectivamente). El CT-inTEM se acortó con el incremento en la velocidad de GT, el pico y el acortamiento del ST ( $r = -0,537$  [ $p = 0,022$ ];  $r = -0,520$  [ $p = 0,027$ ] y  $r = 0,645$  [ $p = 0,004$ ], respectivamente) mientras que la velocidad de formación del coágulo por la vía intrínseca (CFT-inTEM) se acortó con el incremento del pico y el acortamiento del ST ( $r = -0,540$  [ $p = 0,021$ ] y  $r = 0,722$  [ $p < 0,001$ ]). El incremento en Fib. alargó el tiempo de inicio de la generación de trombina ( $r = 0,613$  [ $p < 0,001$ ]). El incremento en PTS incrementó la fortaleza máxima del coágulo en la activación por la vía intrínseca (MCF-inTEM) y acortó el CFT-inTEM (PTS vs. MCF-inTEM y CFT-inTEM:  $r = 0,519$  [ $p = 0,027$ ] y  $r = -0,494$  [ $p = 0,037$ ]). El incremento en ERI disminuyó el MCF-inTEM ( $r = -0,641$  [ $p = 0,004$ ]). Los niveles de Fib. incrementaron el MCF por la vía extrínseca e intrínseca (Fib. vs MCF-exTEM y MCF-inTEM:  $r = 0,565$  [ $p = 0,023$ ] y  $r = 0,615$  [ $p = 0,011$ ]). El grado de correspondencia entre FVIII-crom y FVIII-coag fue del 79,5 %.

**Tabla I. Distribución de número de pacientes con por tipo de hemofilia y gravedad, edad y niveles basales de FVIII/FIX**

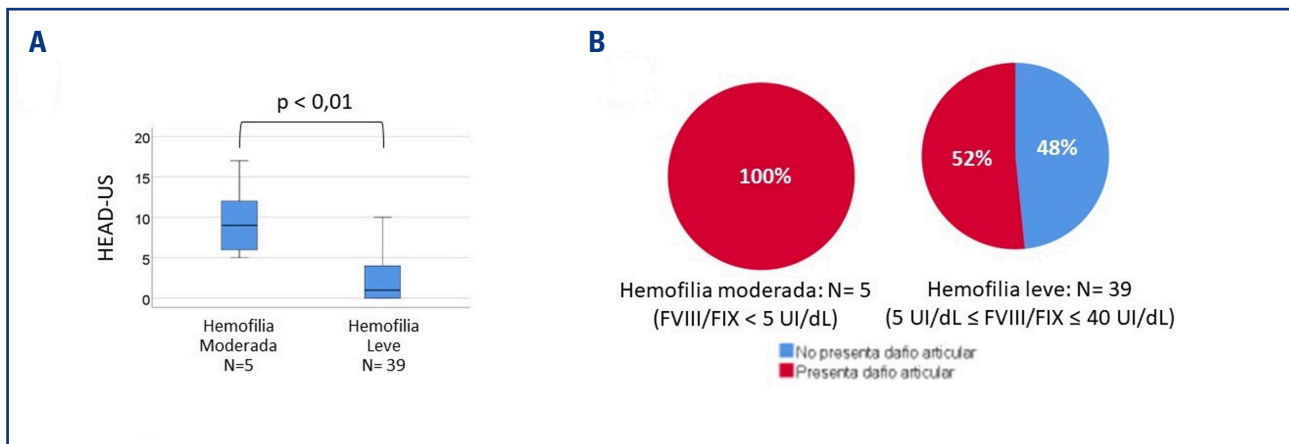
Tipo de paciente	n	Edad		FVIII/FIX basal	
		Mediana [Q1-Q3]	Mínimo-máximo	Mediana [Q1-Q3]	Mínimo-máximo
HM/HL	44	41,7 [26,0-52,9]	11,4-85,5	14,0 [11,0-18,0]	2,0-39,0
HAM	5	23,4 [21,7-47,1]	15,8-47,1	4,0 [2,0-4,0]	2,0-4,3
HL	39	41,7 [29,8-53,5]	11,4-85,5	15,0 [12,0-20,0]	7,0-39,0
HAL	38	40,9 [28,9-53,5]	11,4-85,5	15,0 [12,0-20,0]	7,0-39,0
HBL	1	48,5	-	18,0	-

HM: hemofilia moderada; HL: hemofilia leve; HAM: hemofilia A moderada; HAL (hemofilia A leve); HBL: hemofilia; Q1: cuartil 1; Q2: cuartil 3.

**Tabla II. Daño articular (HEAD-US) por tipo de hemofilia y gravedad**

Tipo de paciente	n	HEAD-US	
		Mediana [Q1-Q3]	Mínimo-máximo
Pacientes totales	36	2,0 [0,0-6,0]	0-17
HAM	5	9,0 [6,0-12,0]	5-17
HAL	31	1,0 [0,0-4,0]	0-10

HAM: hemofilia A moderada; HAL (hemofilia A leve); Q1: cuartil 1; Q2: cuartil 3.



**Figura 1.** Daño articular en hemofilia no grave. A. Diferencia entre el grupo de pacientes con hemofilia moderada y pacientes con hemofilia leve. B. Porcentaje de pacientes con daño articular en cada grupo.

**Conclusiones:** En la HnG se observa: DA que es mayor en la HM, y una correlación entre los niveles basales de FVIII/FIX y la CHG. En la HL se pueden desarrollar articulaciones dianas. Se requieren estudios adicionales para evaluar la relación entre DA, FVI-II/FIX basal y CHG. El alto % de pacientes con HnG con DA urge la necesidad de realizar estudios más amplios sobre el DA y la calidad de vida en la HnG para esclarecer la necesidad de nuevos protocolos de diagnóstico del DA, su prevención y tratamiento.

**CO-203. Neutralizing anti-drug anti-bodies to emicizumab in a patient with severe haemophilia A without inhibitors: a case report**

Vilalta, Noelia; Lobet, Dolores; Carrasco, Marina; Pagès, Neus; Riera, Pau; Masip, Montse; Mateo, José

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introduction:** We report the case of a 28-year-old male patient with severe HA (FVIII < 1 %) and no history of FVIII inhibitors who emicizumab treatment was initiated. Immediately after the first dose, the patient developed a mild local injection-site reaction that spontaneously disappeared within hours. After the second and third loading doses, two erythematous plaques with superficial microvesiculation developed at injection sites (Fig. 1). Strikingly, plaques on the previous site of injection worsened after emicizumab administration. After the fourth loading dose, emicizumab maintenance was initiated at 1.5 mg/kg weekly. After the second maintenance dose, the patient presented with macroscopic asymptomatic proteinuria and haematuria. Activated thromboplastin time (aPTT) was prolonged in comparison with previous values (1.52 versus 0.81), suggesting loss of emicizumab effectiveness because of antidrug antibodies (ADAs). Emicizumab was therefore discontinued and subsequent FVIII replacement resolved the haematuria. The patient is currently receiving factor VIII replacement treatment. No factor VIII inhibitors have been detected.

**Methods:** A modified Bethesda assay described by Harkins Druzgal et al. (1) was performed to quantify emicizumab inhibition. Patient plasma with suspected inhibitor was diluted (1:2, 1:4, 1:8 and 1:16) with imidazole buffer. To each tube, plasma of an HA patient with a known FVIII chromogenic activity was added. A sample from another HA patient emicizumab-treated was used as a control. Tubes were incubated (2 hours, 37 °C) and after incubation each sample was tested for FVIII activity using human chromogenic assay (hChr).

**Results:** Residual activity (RA) was determined using FVIII activity of each tube divided by the FVIII activity control, multiplied by 100. Residual concentration (RC) of emicizumab, determined as  $RC = \frac{[emicizumab\ dilution]}{[emicizumab\ control]} \times 100$ , was converted to an inhibitor titre (IT) using the equation  $IT = \frac{[2 - \log\ \%RC]}{0.3}$ , correcting for the dilutions used, observing a mean IT of 2.44 (Table I).



**Figure 1.** Injection-site hypersensitivity.

**Table I. Results of modified Bethesda assay to detect IT**

Dilution	hChr (%)	RA (%)	IT
1/2	11,81	69	1,07
1/4	12,89	75	1,66
1/8	13,54	79	2,73
1/16	14,24	83	4,31



**Conclusions:**

1. As with all protein therapies, there is a risk in emicizumab patients to develop antidrug antibodies.
2. In our knowledge, is the first Injection-site hypersensitivity reported that could be a side effect attributable to ADAs. Clinical trials reported no cases of anaphylaxis or hypersensitivity in patients who developed ADAs to emicizumab.
3. Novel laboratory approaches need to be developed to detect and quantify emicizumab inhibitors in a standardized way.

**Reference:**

1. Harkins Druzgal C, Kizilocak H, Brown J, Sennett M, Young G. Neutralizing antidrug antibody to emicizumab in a patient with severe hemophilia A with inhibitors: New case with detailed laboratory evaluation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(9):2205-8.

### CO-204. Manejo de pacientes con déficit de factor XI (FXI) congénito sometidos a procedimientos quirúrgicos

Aznar Moreno, M.<sup>a</sup> Victoria<sup>1</sup>; Coll Vallier, Julia<sup>1</sup>; Soto Ortega, Inmaculada<sup>2</sup>; Fernández Mosteirín, Nuria<sup>3</sup>; González Mesones, Belén<sup>4</sup>; Rodríguez López, Manuel<sup>5</sup>; Sierra Aisa, Cristina<sup>6</sup>; Sola Aparicio, Elena<sup>1</sup>; Múgica Muñagorri, Idoia<sup>1</sup>; Bernardo Gutiérrez, Ángel<sup>2</sup>; Calvo Villas, José Manuel<sup>3</sup>; Moreto Quintana, Ana<sup>6</sup>; Casamayor García, Adrián<sup>1</sup>; Rodríguez Calvillo, Mercedes<sup>1</sup>; Gómez Arteta, Emilio<sup>1</sup>; Redondo Izal, Ana Margarita<sup>1</sup>; Paloma Mora, María José<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo <sup>3</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>5</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

**Introducción:** El déficit de FXI es una de las coagulopatías congénitas más frecuentes (prevalencia 12.9/millón), cuya herencia es predominantemente autosómica recesiva. Una característica importante del déficit de FXI es la falta de correlación entre los niveles plasmáticos de FXI y el fenotipo hemorrágico que presenta el paciente. Se considera déficit severo cuando el nivel de FXI es < 20 %. Un tercio de pacientes con niveles de FXI > 20 % sangran tras una intervención quirúrgica. Dentro de la misma familia, con la misma mutación, los pacientes pueden presentar distinto fenotipo sangrante. Todo ello hace que, en la actualidad, la decisión terapéutica en los pacientes con déficit de FXI que van a ser sometidos a una intervención sea un reto para el hematólogo. Las posibilidades terapéuticas para dichos pacientes incluyen plasma fresco congelado, concentrados de FXI, FVIIar, desmopresina o los antifibrinolíticos.

**Metodología:** Se ha realizado una revisión del manejo de pacientes diagnosticados de déficit de FXI congénito (nivel < 50 % en al menos 2 determinaciones) sometidos a procedimientos quirúrgicos en 6 hospitales del norte de España desde enero 2017 a diciembre 2021.

**Resultados:** Se incluyen 96 pacientes (58 % mujeres) de edades comprendidas entre los 6 y 91 años con niveles de FXI entre 0,50 y 49%. La distribución de pacientes según nivel de FXI fue la siguiente: < 10 % n = 28; del 11-20 % n = 10 y > 20 % n = 58. En el 65 % de los casos se realizó el diagnóstico tras detectarse en control analítico un alargamiento del tiempo de cefalina-caolín. Respecto al fenotipo hemorrágico únicamente 6 mujeres y 2 varones, presentan un ISTH-BAT patológico. Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes fueron: sangrado menstrual abundante, epistaxis, sangrado tras procedimientos dentales y tras intervenciones quirúrgicas y hemorragia posparto. Once pacientes referían antecedentes familiares de sangrado. En el 11% de los pacientes se ha efectuado estudio genético siendo la variante más frecuente: c.802C>T (p.Arg268Cys) (n = 6). En ningún paciente se ha detectado inhibidor. De los 200 procedimientos realizados, en 93 no se aplicó tratamiento previo. En el resto de intervenciones se administró Hemoleven® (n = 5), desmopresina (n = 3), plasma fresco congelado (PFC) (n = 36) y/o ácido tranexámico (n = 63). Se registraron 11 complicaciones hemorrágicas en el intra/posoperatorio de los siguientes procedimientos: cesárea/parto (n = 3), nefrectomía (n = 2), hemicolectomía, colecistectomía, cirugía vascular, cirugía por incontinencia, litotricia y tras exodoncia. En estas intervenciones, 7 pacientes no recibieron tratamiento previo y en un caso se desconoce. Se precisó soporte transfusional con concentrado de hemáties en 12 intervenciones (75 % de las cuales fueron de alto riesgo hemorrágico). Se instauró tromboprolifaxis con heparina tras 29 procedimientos. No se constataron eventos trombóticos en los pacientes estudiados. Como tratamiento crónico, hay 4 pacientes que están recibiendo anticoagulación y 11 antiagregación.

**Conclusiones:**

1. El 60 % de los pacientes tiene un nivel de FXI > 20 %. Únicamente el 8% presenta un ISTH-BAT patológico.
2. De los 200 procedimientos revisados, en el 31 % se administró ácido tranexámico, PFC en el 18 % y Hemoleven® en el 2,5 % (n = 5). El 46 % de las intervenciones se hizo sin tratamiento previo, y en 7 de estos casos hubo complicación hemorrágica.
3. La incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes con déficit congénito de FXI es baja. Es necesario el desarrollo de técnicas de laboratorio que permitan predecir el riesgo hemorrágico, así como protocolos unificados para el manejo quirúrgico de estos pacientes.

## CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

### CO-207. El aumento de DNA libre circulante en plasma de pacientes con tromboembolismo venoso es independiente de la actividad DNasal

Herranz, Raquel<sup>1</sup>; Oto, Julia<sup>1</sup>; Plana, Emma<sup>2</sup>; Cana, Fernando<sup>1</sup>; Castaño, María<sup>1</sup>; Verger, Patricia<sup>1</sup>; Ferrando, Fernando<sup>3</sup>; Cid, Ana<sup>3</sup>; Haya, Saturnino<sup>3</sup>; Blanquer, Amando<sup>3</sup>; Bonanad, Santiago<sup>3</sup>; Medina, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** El DNA libre circulante (cfDNA), derivado de la muerte celular o de los *neutrophil extracellular traps* (NET) está aumentado en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) y se asocia con un mayor riesgo de TEV. Otros trastornos tromboticos como las microangiopatías tromboticas, muestran un aumento de cfDNA en plasma a través de una reducción de actividad DNasaI en plasma.

**Objetivo:** Analizar si el aumento de cfDNA en plasma de pacientes con TEV puede estar mediado por una menor actividad DNasaI, medida con dos ensayos funcionales distintos.

**Métodos:** Obtuvimos muestras de plasma de 126 pacientes con TEV y 79 voluntarios sanos (controles), entre 6 y 24 meses tras el TEV en el caso de los pacientes. Cuantificamos el cfDNA con PicoGreen (Life Technologies) y la actividad DNasaI con dos ensayos diferentes: DNaseI assay Kit (Abcam) tras su optimización y el ensayo *single radial enzyme-diffusion* (SRED). Realizamos el análisis estadístico con GraphPad (v.8.0.1).

**Resultados:** Los niveles de cfDNA aumentaron significativamente en pacientes con TEV (mediana 1799 ng/ml, Q1-Q3 1661-2088) en comparación con los controles (1632, 1185-1753) ( $P < 0,0001$ ). Sin embargo, la actividad DNasaI también aumentó en pacientes con TEV (5,814  $\mu$ U/ml, 5,139-6,870) en comparación con los controles (5,188, 4,794-6,217) ( $P = 0,0041$ ) cuando se midió con el DNaseI assay Kit, mientras que el incremento fue más discreto cuando se cuantificó con el ensayo SRED (0,49  $\text{cm}^2$ , 0,39-0,61 y 0,45, 0,36-0,52, respectivamente) ( $P = 0,0512$ ). La actividad DNasaI (medida por cualquiera de los métodos) y el cfDNA no correlacionó inversamente, lo que sugiere un mecanismo independiente para el aumento de cfDNA.

**Conclusiones:** Los pacientes con TEV tienen niveles aumentados de cfDNA y actividad DNasaI en plasma. Sin embargo, el aumento de cfDNA en plasma en pacientes con TEV parece ser independiente de la actividad DNasaI, como demuestran dos ensayos funcionales diferentes. Especulamos que el aumento de DNasaI en plasma podría ser un mecanismo de protección contra la presencia de niveles elevados de cfDNA.

*Financiación:* ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171) y SETH.

## CO-208. La deficiencia de miR-146a promueve la reprogramación metabólica de neutrófilos dando lugar a un estado tromboinflamatorio

Águila, Sonia<sup>1</sup>; Zapata-Martínez, Laura<sup>1</sup>; García-Cañaveras, Juan C<sup>2</sup>; Fernández-Pérez, María P<sup>1</sup>; García-Barberá, Nuria<sup>1</sup>; de los Reyes-García, Ascensión M<sup>1</sup>; Guijarro, Pedro J<sup>1</sup>; Lozano, María L<sup>3</sup>; Hidalgo, Andrés<sup>4</sup>; Lahoz, Agustín<sup>5</sup>; González-Conejero, Rocío<sup>1</sup>; Martínez, Constantino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Murcia. <sup>2</sup>Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Hospital La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Murcia. CIBER Enfermedades raras (CIBERER). <sup>4</sup>Laboratorio de Imagen de la Inflamación Cardiovascular y la Respuesta Inmune. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid. <sup>5</sup>Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Hospital La Fe. Valencia

**Introducción:** Los neutrófilos y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) tienen un papel crucial en enfermedades tromboinflamatorias. Así, nuestro grupo ha demostrado que la deficiencia total de miR-146a en modelo murino, o parcial debido a la presencia del rs2431697 en humanos, promueve una mayor formación de NET en patologías inflamatorias. Para la realización de sus funciones, los neutrófilos necesitan de un elevado consumo energético, siendo el aporte de glucosa esencial. Por tanto, investigamos si miR-146a condiciona cambios metabólicos y de activación cruciales en neutrófilos que puedan promover una mayor respuesta de los mismos en situaciones inflamatorias.

**Métodos:** Se utilizó un modelo murino deficiente en miR-146a (miR-146a<sup>-/-</sup>). Los neutrófilos se purificaron de la médula ósea por inmunoselección. La tasa de consumo de oxígeno (OCR) y la tasa de acidificación del medio (ECAR) se midieron con Seahorse XFe96. La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) totales y mitocondriales se midieron por citometría de flujo. Los niveles de p-Erk, de Lamp2A, y actina se midieron por western blot. Se realizó un modelo de activación de neutrófilos *in vivo* mediante microscopía intravital tras la inyección de TNF- $\alpha$  en el músculo cremáster de ratones miR-146a<sup>-/-</sup> y WT.

**Resultados:** Los neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> mostraron una mayor explosión respiratoria medida como OCR que neutrófilos WT tras la adición de PMA e inhibiendo la función mitocondrial. Los neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> también presentaron mayor ECAR, medida indirecta de la glicólisis. Realizamos también un estudio metabólico profundo que mostró mayores niveles de los intermediarios de la ruta de las pentosas fosfato (PPP), como el Nadph, en neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> vs. WT. Además, los neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> mostraron una mayor generación de ROS que neutrófilos WT; sin embargo no se observaron cambios en la producción de ROS mitocondriales. Por tanto, estos resultados demuestran que la exacerbada generación de ROS se produce a través de la Nadph oxidasa, elemento crucial en el inicio de la NETosis, sustentada por la elevación en la producción de Nadph mediante PPP. En consecuencia, la generación de ROS provocaría la activación de la ruta Mapk y por ello valoramos sus niveles en neutrófilos. Como cabía esperar, observamos mayores niveles de p-Erk en neutrófilos 146a<sup>-/-</sup> vs. WT, tras su activación. A continuación, estudiamos el efecto de la deficiencia de miR-146a en la autofagia encontrando que a nivel basal los neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> presentaban mayores niveles de Lamp2a que los WT, indicador de la degradación de proteínas mediante la autofagia mediada por chaperonas. Por último, La inyección de TNF- $\alpha$  mostró mediante microscopía intravital que los neutrófilos miR-146a<sup>-/-</sup> presentaron un menor *rolling* y una mayor adhesión a los vasos sanguíneos que neutrófilos WT.



**Conclusiones:** La ausencia de miR-146a en neutrófilos murinos provoca su reprogramación metabólica, promoviendo así una mayor generación de ROS y una mayor activación de la vía de las Mapk, procesos cruciales para la activación de los neutrófilos, tal y como muestran los resultados *in vivo*. En consonancia, también se produce un aumento de la autofagia mediada por chaperonas. La tromboinflamación en diversas patologías inflamatorias podría estar modulada por el miR-146a, debido a las consecuencias que sus niveles tienen en el estatus metabólico y funcional.

*Financiación:* PI20/00136; CD18/00044: SA; PFIS18/0045: AMR-G.

### CO-209. Un hallazgo: los pacientes con cáncer vesical tienen una netosis aumentada y una disminución en la degradación de NET mediada por DNasal. Una solución: restauración terapéutica *in vitro*

Herranz, Raquel<sup>1</sup>; Oto, Julia<sup>1</sup>; Hueso, Marta<sup>1</sup>; Castaño, María<sup>1</sup>; Plana, Emma<sup>2</sup>; Cana, Fernando<sup>1</sup>; Bonanad, Santiago<sup>3</sup>; Vera-Donoso, César D.<sup>4</sup>; Martínez-Sarmiento, Manuel<sup>4</sup>; Medina, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular; <sup>3</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis; y <sup>4</sup>Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** Durante el desarrollo tumoral se produce una mayor liberación de *neutrophil extracellular traps* (NET), en un proceso llamado NETosis. Este proceso potencia el crecimiento tumoral, la metástasis y la trombosis asociada a cáncer lo cual puede estar, en parte, mediado por una menor degradación de NET. Este mecanismo nunca se ha descrito en cáncer vesical (CV).

**Objetivos:** Analizar el posible aumento de NETosis en plasma de pacientes con CV, determinar si dicho proceso está mediado por

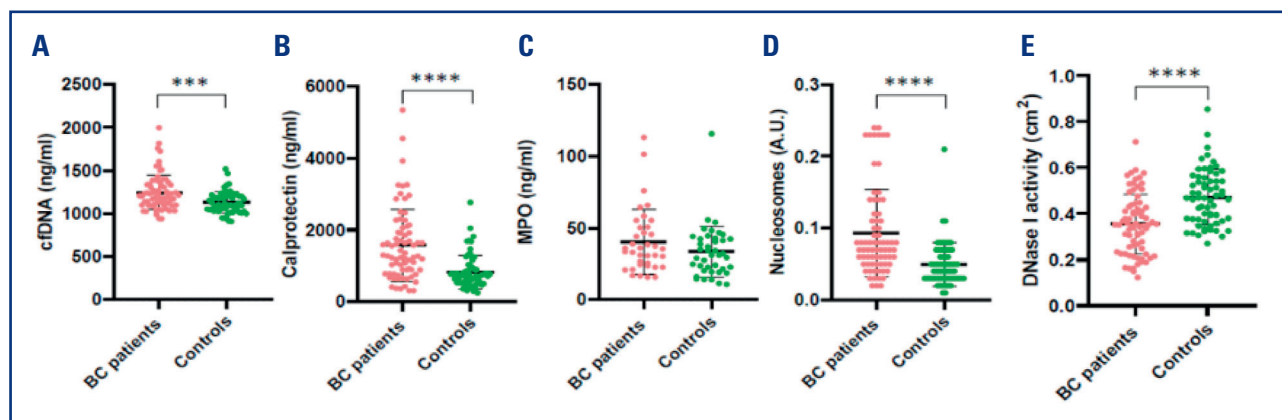
alteraciones en la DNasal plasmática de los pacientes con CV y explorar posibles intervenciones terapéuticas *in vitro* con Dornasa Alfa.

**Métodos:** Cuantificamos marcadores NET (cfDNA, nucleosomas, calprotectina y MPO) en muestras de plasma de 73 pacientes con CV y 64 controles y la actividad DNasaI con el ensayo SRED. Seguidamente, comparamos la capacidad del plasma de pacientes y controles para degradar NET. Para ello, aislamos neutrófilos a partir de sangre de un voluntario sano mediante gradiente de centrifugación, los sembramos e indujimos la NETosis con PMA durante 4h. Al día siguiente, incubamos los NET 6 h con 5 µl de plasma de cada participante individualmente, y cuantificamos la fluorescencia residual tras teñir los NET con SytoxGreen (Invitrogen). Paralelamente, complementamos el plasma de pacientes con CV con Dornasa Alfa (Roche), un *pool* de plasma de controles o vehículo (PBS1X + 0,1 %BSA) para evaluar la capacidad de la DNasaI para restaurar el déficit de DNasal de los pacientes. Asimismo, analizamos la presencia de NET en tejido tumoral de los pacientes por inmunofluorescencia (DNA, H3citruilada y elastasa). El análisis estadístico se realizó con Graphpad (v.8.0.1).

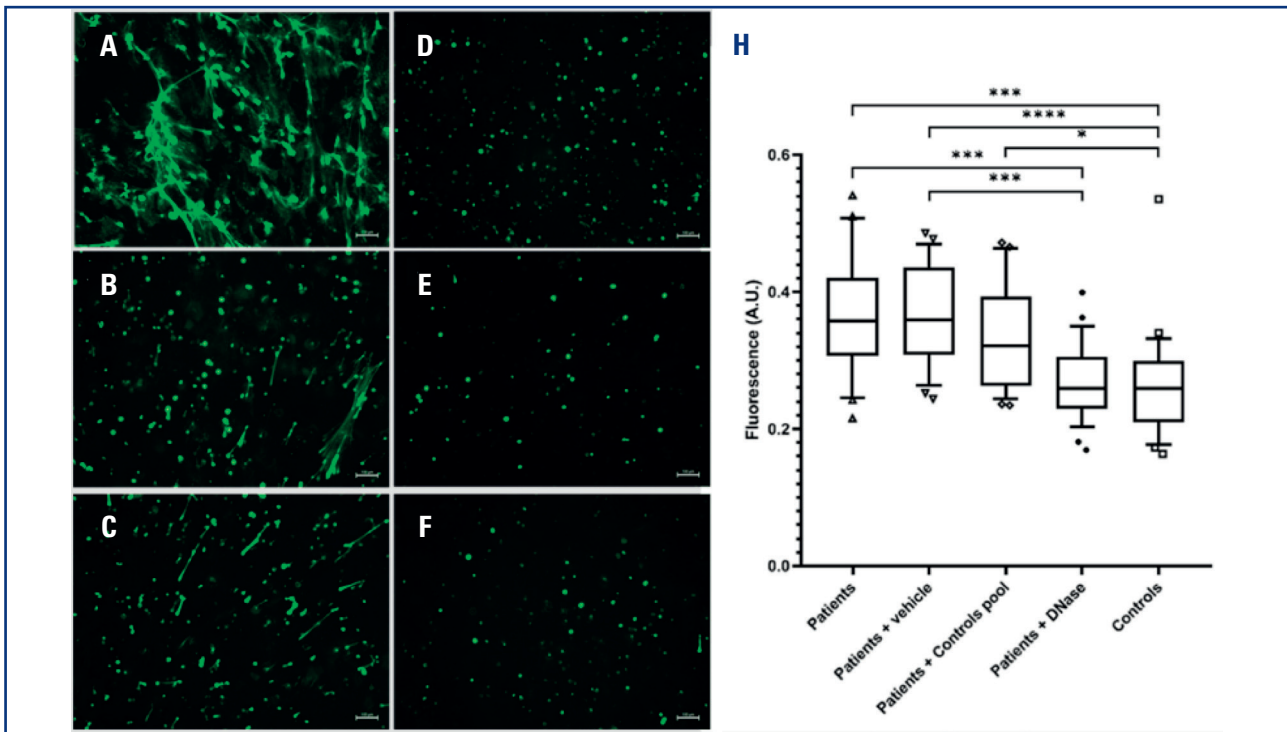
**Resultados:** Los pacientes con CV mostraron un aumento significativo de los marcadores de NET y una actividad DNasal reducida ( $P < 0,0001$ ) en plasma en comparación con los controles (Fig. 1). Asimismo, el plasma de los pacientes con CV presentó una menor capacidad de degradar NET *in vitro* que el de los controles ( $P < 0,0001$ ) (Fig. 2). La adición de DNasaI restauró la capacidad de degradar NET hasta el nivel de los controles sanos ( $P < 0,0001$ ) (Fig. 2). Evidenciamos una mayor presencia de NET en tejido tumoral de los pacientes con CV más grave (Fig. 3).

**Conclusiones:** Los pacientes con CV tienen un aumento de NETosis en plasma, en parte mediado por una actividad DNasal reducida. La adición *in vitro* de DNasaI exógena, un tratamiento aprobado para la fibrosis quística, restaura la degradación de NET en pacientes con CV, por lo que podría convertirse en una herramienta terapéutica para reducir el riesgo de trombosis y metástasis asociadas al CV.

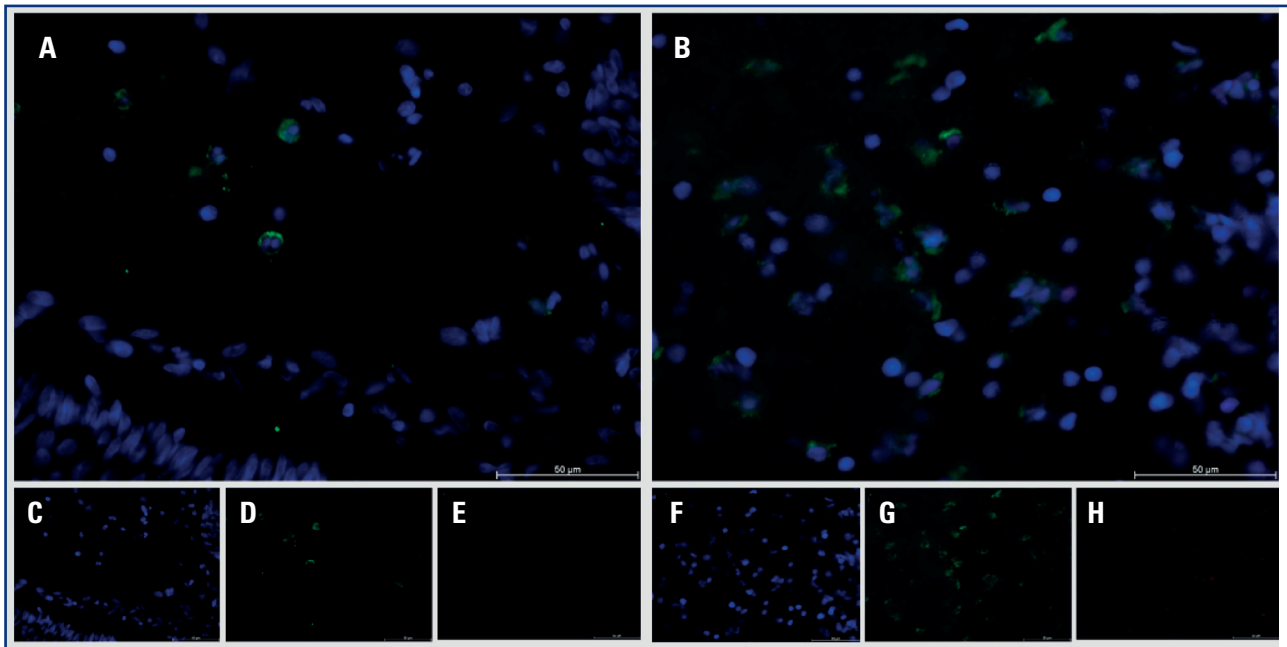
*Financiación:* ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171) y SETH.



**Figura 1.** Cuantificación de marcadores de NETs y actividad DNasal en plasma de pacientes con cáncer vesical y controles. A. DNA libre circulante (cfDNA; Quant-iT PicoGreen dsDNA kit, Life Technologies). B. Mieloperoxidasa (MPO; Human MPO ELISA kit, Abnova). C. Calprotectina (Human Calprotectin ELISA kit, HycultBiotech). D. Nucleosomas (Cell Death Detection ELISAPLUS kit, Roche). E. Actividad de DNasal medida por el ensayo *single radial enzyme-diffusion* (SRED). \*\*\*\* $P < 0,0001$ .



**Figura 2.** Experimentos de degradación de NET *in vitro*. A. NET generados *in vitro*. B. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con CV. C. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente CV y vehículo (PBS 1X + BSA 0,1 %). D. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con CV y un pool de plasma de controles. E. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con CV y DNasal (Dornase Alfa, Pulmozyme, Roche) en PBS 1X + BSA 0,1 %. F. NET restantes tras suplementar con plasma de un donante sano (control). La fluorescencia verde se obtuvo mediante la adición de Sytox Green. Cada una de las condiciones se realizó por triplicado. G. Fluorescencia residual tras los experimentos de degradación de NET *in vitro*. Cada experimento se realizó por triplicado. \*P < 0,05; \*\*\*P < 0,001; \*\*\*\*P < 0,0001.



**Figura 3.** Inmunofluorescencia de NET en muestras de tejido parafinado de cáncer vesical. A. Colocalización de elastasa de neutrófilos (NE) e histona 3 citrulinada (H3cit) en el tejido tumoral de un paciente de bajo grado (TaG1). B. Colocalización de NE y H3cit en el tejido tumoral de un paciente de alto grado (T2G3). C. DNA (Hoechst). D. NE. E. H3cit. F. DNA (Hoechst). G. NE. H. H3cit. Las imágenes fueron tomadas con un objetivo 40X.

### CO-210. El aumento de netosis en plasma de pacientes con infección protésica se agrava por una menor actividad DNasaI: potencial intervención terapéutica para eliminar el *biofilm* bacteriano

Herranz, Raquel<sup>1</sup>; Oto, Julia<sup>1</sup>; Fuertes, Manuel<sup>2</sup>; Plana, Emma<sup>3</sup>; Cana, Fernando<sup>1</sup>; Castaño, María<sup>1</sup>; de la Calva, Carolina<sup>2</sup>; Angulo, Manuel<sup>2</sup>; Arguelles, Francisco<sup>2</sup>; Baeza, José<sup>2</sup>; Baixauli, Ignacio<sup>2</sup>; Baixauli, Francisco<sup>2</sup>; Amaya, José Vicente<sup>2</sup>; Medina, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología; y <sup>3</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

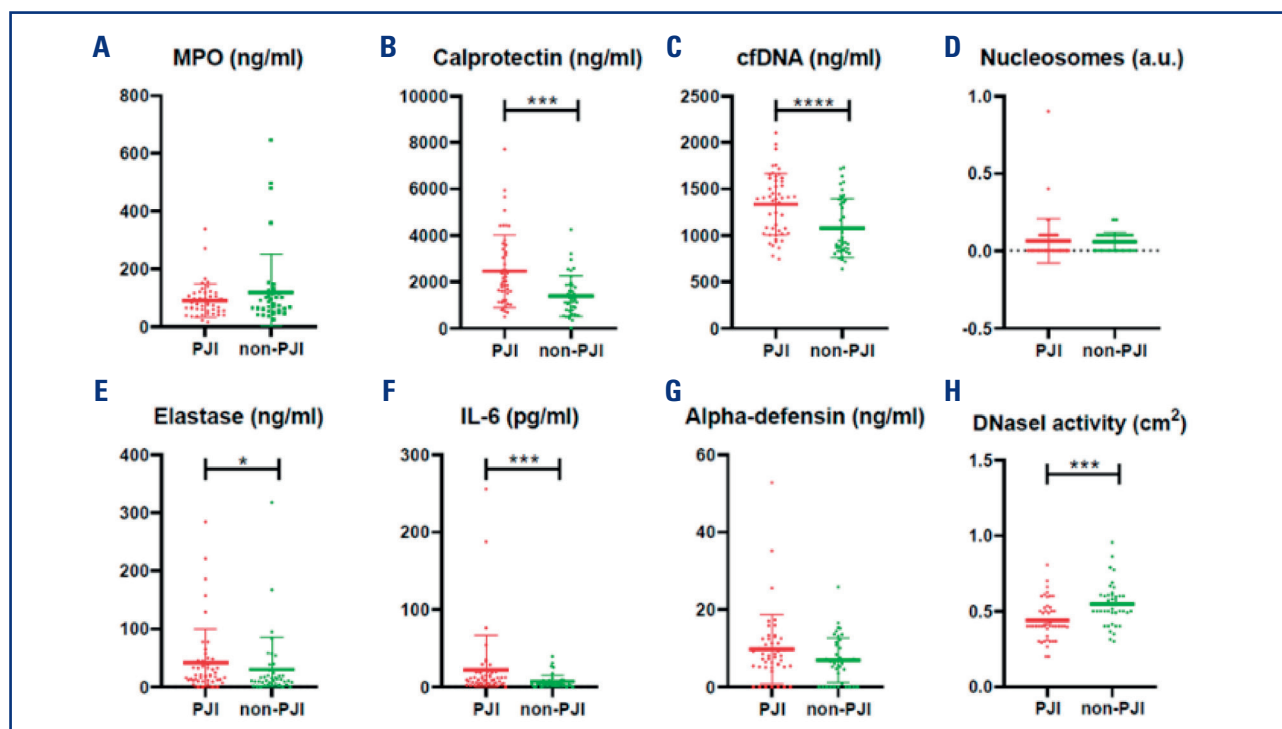
**Introducción:** La infección bacteriana activa a los neutrófilos a través de la inmuntrombosis. Los neutrófilos liberan *neutrophil extracellular traps* (NET) en los *biofilms* bacterianos de las infecciones protésicas (PJI). Previamente evidenciamos un aumento en los marcadores NET en plasma de pacientes con PJI y que los niveles de DNA libre circulante (cfDNA) pueden mejorar el diagnóstico de PJI. En patologías como las microangiopatías tromboticas, el aumento de cfDNA en plasma está mediado por una menor actividad DNasaI en plasma.

**Objetivo:** Evaluar el aumento de NETosis en plasma de pacientes con PJI, determinar si dicho proceso está mediado por la

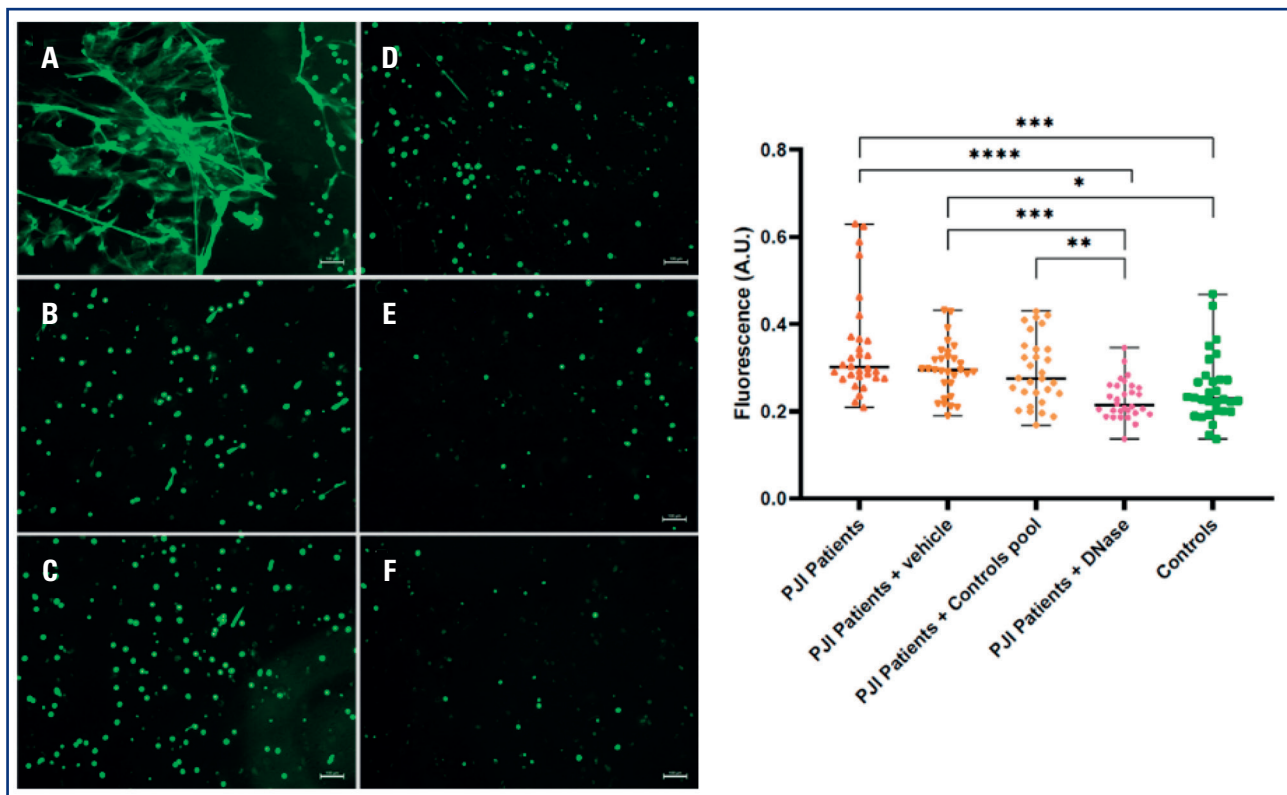
DNasaI plasmática y corregir *in vitro* el posible déficit con Dornasa Alfa, una rDNasaI humana empleada para el tratamiento de la fibrosis quística.

**Métodos:** Obtuvimos plasma citratado de 94 pacientes prospectivos antes de la cirugía protésica, en 49 de los cuales se confirmó el diagnóstico de PJI. Cuantificamos marcadores de NET (cfDNA, nucleosomas, calprotectina, mieloperoxidasa, elastasa y  $\alpha$ -defensinas) e interleukina-6 con ensayos específicos y la actividad de DNasaI con el ensayo SRED. Analizamos la capacidad del plasma de pacientes con y sin PJI para degradar NET generados a partir de neutrófilos aislados de un donante sano por gradiente de centrifugación y estimulados con tetradecanoilforbol (PMA) 4h. Incubamos los NET 6 h con 5  $\mu$ l de plasma de cada participante individualmente por triplicado y cuantificamos la fluorescencia residual tras teñir los NET con SytoxGreen (Invitrogen). Paralelamente, complementamos el plasma de pacientes con PJI con Dornasa Alfa (Pulmozyme, Roche), un *pool* de plasma de controles o vehículo (PBS 1X + BSA 0,1 %) para evaluar la capacidad de la DNasaI para restaurar el déficit de DNasaI del plasma. Realizamos el análisis estadístico con GraphPad (v.8.0.1).

**Resultados:** Los pacientes con PJI tienen un aumento de marcadores de NET e IL-6 en plasma y una actividad DNasaI más baja que los pacientes sin PJI ( $P < 0,001$ ) (Fig. 1). Además, tienen una menor capacidad de degradar NET *in vitro* que los pacientes sin PJI ( $P < 0,001$ ) (Fig. 2). La adición de DNasaI restauró la capacidad de degradar NET hasta el nivel de los controles (Fig. 2G).



**Figura 1.** Cuantificación de marcadores NET y actividad DNasaI en plasma de pacientes con infección protésica y controles. A. DNA libre circulante (cfDNA; kit Quant-iT PicoGreen dsDNA, Life Technologies). B. Mieloperoxidasa (MPO; Human MPO ELISA kit, Abnova). C. Calprotectina (Human Calprotectin ELISA kit, HycultBiotech). D. Nucleosomas (Cell Death Detection ELISA<sup>PLUS</sup> kit, Roche). E. Elastasa (PMN Elastase Human ELISA Kit, Abcam). F. IL-6 (Human IL-6 High Sensitivity ELISA Kit, Diaclone). G. Alfa-defensina (HNP1-3 Human ELISA kit, HycultBiotech). H. Actividad de DNasaI medida por el ensayo *single radial enzyme-diffusion* (SRED). \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ; \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .



**Figura 2.** Experimentos de degradación de NET *in vitro*. A. NET generados *in vitro*. B. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con PJI. C. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con PJI y vehículo (PBS 1X + BSA 0,1 %). D. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con PJI y un pool de plasmas de controles. E. NET restantes tras suplementar con plasma de un paciente con PJI y DNasaI (Dornase Alfa, Pulmozyme, Roche) en PBS 1X + BSA 0,1 %. F. NET restantes tras suplementar con plasma de un donante sano (control). La fluorescencia verde se obtuvo mediante la adición de Sytox Green. G. Fluorescencia residual tras los experimentos de degradación de NET *in vitro*. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ .

**Conclusiones:** Los pacientes con PJI tienen un aumento de NETosis en plasma en parte mediado por una actividad reducida de DNasaI. La adición *in vitro* de DNasaI exógena, un tratamiento aprobado para la fibrosis quística, restaura la degradación de NET en pacientes con PJI, por lo que podría convertirse en una herramienta terapéutica para degradar el *biofilm* de las infecciones protésicas.

*Financiación.* ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171), Zimmer Biomet.

### CO-211. Los pacientes con déficit de proteína C tienen una mayor netosis, posiblemente debida a niveles reducidos de proteína C activada circulante

Oto, Julia<sup>1</sup>; Herranz, Raquel<sup>1</sup>; Plana, Emma<sup>2</sup>; Cana, Fernando<sup>3</sup>; Verger, Patricia<sup>3</sup>; Blanquer, Amando<sup>4</sup>; Cid, Ana Rosa<sup>4</sup>; Haya, Saturnino<sup>4</sup>; Ferrando, Fernando<sup>4</sup>; Bonanad, Santiago<sup>4</sup>; Medina, Pilar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital La Fe (IIS La Fe). Valencia.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe) y Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

<sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe). Valencia. <sup>4</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** Los *neutrophil extracellular traps* (NET) son redes altamente protrombóticas liberadas por los neutrófilos puesto que activan las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación. Los NET también inhiben a los anticoagulantes naturales como la proteína C activada (APC), lo cual también neutraliza sus funciones antiinflamatorias y citoprotectoras. A su vez, la APC inhibe la NETosis, lo que reduciría el riesgo trombótico y la inflamación, aunque no se ha demostrado su relevancia *in vivo*.

**Objetivos:** Analizar la posible regulación de la NETosis ejercida por la APC en pacientes con déficit de proteína C y sus familiares con y sin esta deficiencia.

**Métodos:** Obtuvimos plasma citratado de un total de 84 individuos, 23 probandos con déficit de proteína C y al menos un episodio trombótico, 25 familiares con déficit y 36 familiares sin.



Cuantificamos los niveles de APC circulante mediante un ELISA desarrollado por nuestro grupo [1]; los niveles de PCag, PCamid y PCcoag (Stago); y los marcadores de NETosis DNA libre circulante (cfDNA; PicoGreen, Life Technologies), histona 3 citrulinada (H3cit; Cell Death Detection ELISA<sup>Plus</sup> Roche, modificado), nucleosomas (Cell Death Detection ELISA<sup>Plus</sup>) y calprotectina (Human Calprotectin ELISA Kit, Hycult Biotech). Realizamos el análisis estadístico con SPSS v21.

**Resultados:** Los pacientes con déficit de PC tienen niveles más bajos de APC circulante que sus familiares sin déficit de PC (0,87 vs. 0,92 ng/ml,  $P = 0,002$ ), así como de PCag (53,3 vs. 84,2 ng/ml,  $P < 0,001$ ). Además, los pacientes con déficit de PC tienen una mayor NETosis evidenciada por el aumento de los marcadores H3cit (0,27 vs. 0,15 U.A.,  $P = 0,009$ ) y nucleosomas (0,16 vs. 0,12 U.A.,  $P = 0,031$ ). No encontramos diferencias en edad y sexo entre los individuos estudiados. Entre los parámetros alterados, encontramos una correlación entre la H3cit y los nucleosomas (0,409,  $P < 0,0001$ ) y la PCag (-0,244,  $P < 0,045$ ), y también entre la PCag y la APC (0,347,  $P < 0,011$ ).

**Conclusiones:** La reducción en los niveles de APC que tienen los pacientes con déficit de PC parece favorecer el aumento de la NETosis, tal y como se ha descrito en estudios *in vitro*. Esta combinación entre la reducción de actividad anticoagulante e hipercoagulabilidad inducida por NET podría favorecer los episodios trombóticos, lo cual debería verificarse en familias amplias con déficit de PC y miembros con y sin trombosis.

*Financiación:* ISCIII-FEDER (PI20/00075, PI20/01171, FI21/00171), Premio López Borrasca 2020 SETH y Ayuda a Grupos de Trabajo SETH 2019.

## Bibliografía:

- Martos L, et al. A simplified assay for the quantification of circulating activated protein C. Clin Chim Acta 2016;459:101-4.

## CO-212. Los niveles de proteína C activada circulante están disminuidos en pacientes con cáncer, ¿una nueva posible contribución a la tumorigénesis?

Oto, J<sup>1</sup>; Herranz, R<sup>1</sup>; Plana, E<sup>2</sup>; Cana, F<sup>1</sup>; Verger, P<sup>1</sup>; Amaya, JV<sup>3</sup>; Vera-Donoso, CD<sup>4</sup>; Martínez-Sarmiento, M<sup>4</sup>; Bonanad, S<sup>5</sup>; Medina, P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe). Valencia.

<sup>2</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular; <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología; <sup>4</sup>Servicio de Urología; y <sup>5</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis - Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

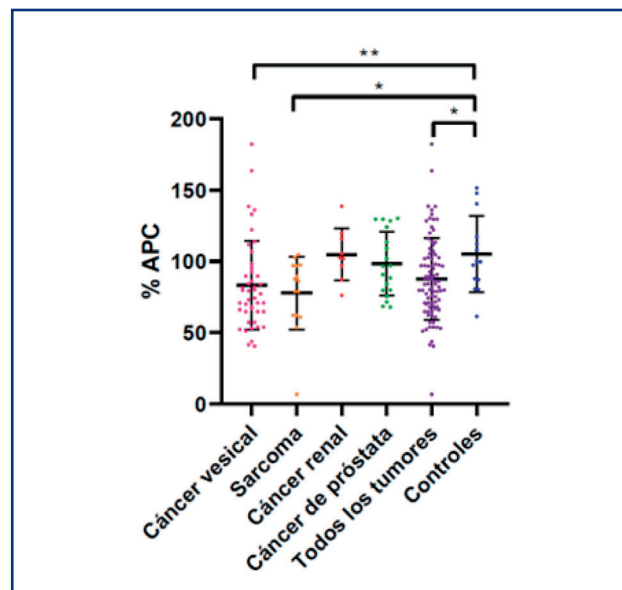
**Introducción:** El desarrollo tumoral está relacionado con un estado hipercoagulable subclínico y la hipercoagulabilidad también juega un papel clave en la progresión del cáncer más allá de la trombosis asociada al cáncer. Aunque se ha evidenciado que las proteínas de la coagulación tienen múltiples funciones en la progresión tumoral y la metástasis, se desconoce el papel de los

anticoagulantes naturales en el cáncer. La proteína C activada (APC) presenta funciones anticoagulantes y citoprotectoras y su desregulación podría relacionarse con el crecimiento tumoral.

**Objetivos:** Analizar si los niveles de APC circulante están desregulados en pacientes con cáncer.

**Métodos:** Obtuvimos plasma heparinizado de 88 pacientes con cáncer (45 con cáncer vesical, 15 con sarcoma, 9 con cáncer renal y 19 con cáncer de próstata) y 14 controles sanos. Cuantificamos los niveles de APC circulante mediante un ELISA tipo sándwich, basado en la interacción entre la APC y su principal inhibidor natural, el PCI (1). Brevemente, la heparina fuerza la formación de complejos APC:PCI y estos complejos se cuantifican utilizando un anticuerpo primario anti-PC y un anticuerpo secundario anti-PCI. Evaluamos las diferencias en la concentración de APC circulante entre los diferentes grupos mediante un test de Mann-Whitney (GraphPad v.8.0.1).

**Resultados:** En comparación con los controles, los pacientes con cáncer mostraron una reducción del 16 % en la concentración de APC circulante ( $P = 0,0210$ ) (Fig. 1). Atendiendo a los diferentes tipos de cáncer, los pacientes con cáncer de vejiga mostraron una disminución de APC del 23 % ( $P = 0,0038$ ) y los pacientes con sarcoma mostraron una disminución del 14 % ( $P = 0,0116$ ), mientras que los pacientes con cáncer renal y de próstata no mostraron una disminución significativa.



**Figura 1.** Niveles de APC circulante en plasma de pacientes con cáncer y controles. La concentración de APC circulante en pacientes con cáncer se calculó con respecto a la mediana de los controles, la cual se consideró el 100 % de los niveles de APC. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

**Conclusiones:** Los niveles de APC circulante están significativamente reducidos en pacientes con cáncer. Las diferencias observadas entre los tipos de tumores pueden deberse a una contribución diferencial de la APC en la tumorigénesis o a la regulación por parte de las células tumorales sobre los niveles de

APC. La reducción de APC circulante podría potenciar el estado hipercoagulable que tiene los pacientes con cáncer y, al mismo tiempo, contribuir a la tumorigénesis debido a la disminución de sus propiedades citoprotectoras.

*Financiación:* ISCIII-FEDER (PI20/00075, PI20/01171, FI21/00171), GVA (ACIF/2017/138) y SETH.

## Bibliografía:

1. Martos L, et al. A simplified assay for the quantification of circulating activated protein C. Clin Chim Acta 2016;459:101-4.

## CO-213. Predicción del efecto estructural de mutaciones en antitrombina con AlphaFold y dinámica molecular

Garrido Rodríguez, P<sup>1</sup>; Carmena Bargueño, M<sup>2</sup>; de la Morena Barrio, ME<sup>1</sup>; Bravo Pérez, C<sup>1</sup>; de la Morena Barrio, B<sup>1</sup>; Cifuentes Riquelme, R<sup>1</sup>; Vicente, V<sup>1</sup>; Lozano, ML<sup>1</sup>; Pérez Sánchez, H<sup>2</sup>; Corral, J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. <sup>2</sup>Structural Bioinformatics & High Performance Computing Research Group (BIO-HPC). Universidad Católica de Murcia (UCAM). Murcia

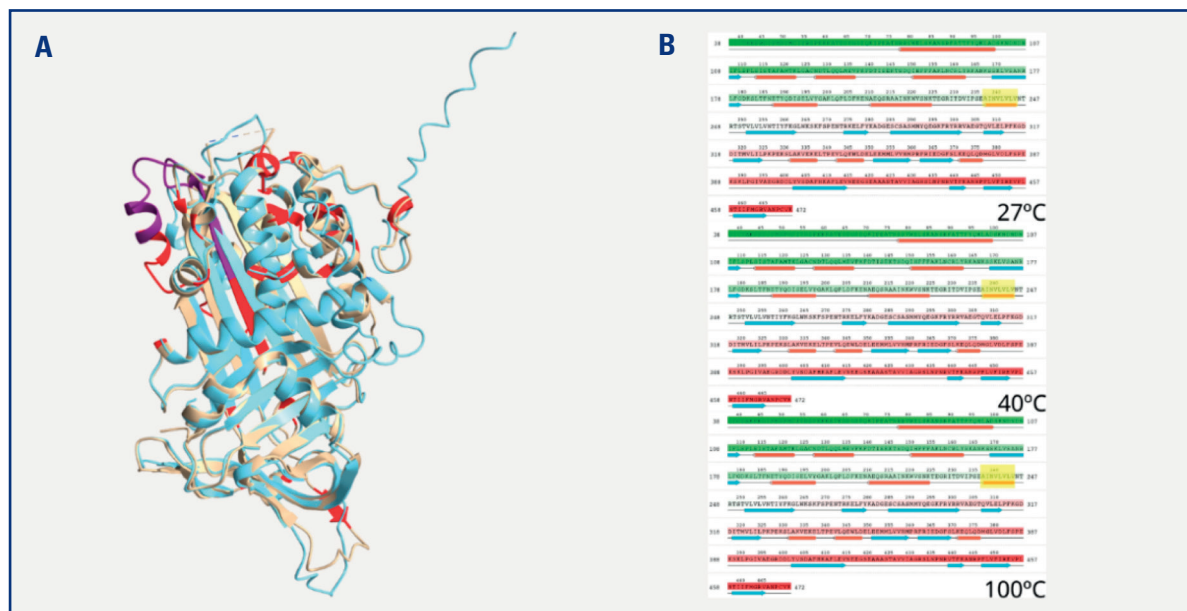
**Introducción:** Los inhibidores de serin proteasas (serpinas) son una familia de proteínas de gran homología estructural, cuya conformación nativa es necesaria para su mecanismo inhibitorio. Esto les hace vulnerables a pequeños cambios que lleven a plegamientos no funcionales. Las serpinas son claves en numerosos sistemas, como

la hemostasia. La deficiencia congénita de antitrombina (principal anticoagulante endógeno) se produce por mutaciones en SERPINC1 y determina la trombofilia congénita más grave. La predicción del efecto estructural de mutaciones es clave en serpinas, pues los procesos de polimerización o paso a latente podrían llevar a pérdida de función, toxicidad celular o dominancia negativa. Este estudio evalúa las predicciones de AlphaFold (nuevo sistema de inteligencia artificial) y dinámica molecular (DM) para mutaciones de SERPINC1 que provocan deficiencia de antitrombina.

**Métodos:** De 350 pacientes con deficiencia congénita de antitrombina, se seleccionaron variantes con efecto conformacional: paso a latente (p.Met283Val), polimerización (p.Pro112Ser, p.Pro352insValPheLeuPro) o nueva forma hiperestable (p.Glu241\_Leu242delinsValLeuValLeuValAsnThrArgThrSer). Como control analizamos p.Arg79Cys, mutación recurrente con defecto funcional (pérdida de unión a heparina).

Las secuencias peptídicas variantes y silvestre se analizaron con AlphaFold v2.0.1, comparando la predicción con los cristales silvestre (1AZX) y de la forma hiperestable (4EB1). Las DM se lanzaron a 1000 ns y temperaturas baja, alta y extrema (27, 40 y 100°C), pues esta causa cambios conformacionales (cambio a latente o polimerización), incluso en la forma silvestre.

**Resultados:** AlphaFold predijo correctamente la estructura de la antitrombina silvestre. Sin embargo, predijo solo formas nativas para todas las variantes analizadas, independientemente de su complejidad o consecuencias conformacionales. AlphaFold elongó bucles o creó nuevas hélices para acomodar las inserciones sin interferir en la estructura nativa. El ejemplo más claro es el de la variante más extensa y cuyo cristal obtuvo nuestro grupo (Fig. 1). Los resultados de DM fueron similares, incluso a altas temperaturas, manteniendo en todos los casos y condiciones una conformación nativa (Fig. 1).



**Figura 1.** Predicciones estructurales de la variante de antitrombina p.Glu241\_Leu242delinsValLeuValLeuValAsnThrArgThrSer. A. Predicciones de AlphaFold para la variante (azul) en comparación con la estructura cristalográfica disponible, 4EB1 (gris). Las diferencias se señalan en rojo. La mutación se destaca en violeta. B. Dinámica molecular a tres temperaturas. La nueva hélice que predice para la inserción se destaca en amarillo.



**Conclusiones:** Aunque el cristal de la antitrombina humana es un dímero nativa-latente, AlphaFold y las DM forzaron sus predicciones para todas las variantes y condiciones analizadas hacia estructuras nativas. Este resultado muestra la necesidad de dotar de mayor flexibilidad a los modelos para que estas herramientas puedan ser empleadas en la predicción de consecuencias de mutaciones en serpinas.

*Financiación: PI21/00174 (ISCIII&FEDER).*

### CO-214. Diferencias en la generación de trombina en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y valoración del papel de la trombotrombolisis con heparina

Velasco Rodríguez, D<sup>1</sup>; Martínez Alfonso, I<sup>1</sup>; Velasco Valdazo, AE<sup>2</sup>; Domingo González, A<sup>1</sup>; Revilla Calvo, N<sup>3</sup>; Mahillo Fernández, I<sup>1</sup>; Askari, E<sup>1</sup>; Castro Quismondo, N<sup>4</sup>; Vidal Laso, R<sup>1</sup>; Serrano López, J<sup>1</sup>; Prieto Pareja, E<sup>1</sup>; Rosado, B<sup>2</sup>; Blanchard Rodríguez, MJ<sup>3</sup>; Martín Herrero, S<sup>1</sup>; García Raso, A<sup>1</sup>; Bueno, MA<sup>1</sup>; de la Plaza, R<sup>1</sup>; Peñaherrera, M<sup>1</sup>; Gómez López, I<sup>1</sup>; López Jiménez, J<sup>3</sup>; Martínez López, J<sup>4</sup>; Llamas Sillero, P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de morbimortalidad en pacientes con mieloma múltiple (MM). Identificar qué pacientes con MM requieren anticoagulación profiláctica y cuál es la dosis óptima del anticoagulante empleado sigue sin resolverse. El test de generación de trombina (TGT) es capaz de identificar y cuantificar *status* de hipercoagulabilidad.

**Objetivos:** a) Evaluar, mediante TGT, si los pacientes con MM de nuevo diagnóstico presentan un estado de hipercoagulabilidad antes de iniciar el tratamiento antimieloma en comparación con individuos sanos; b) analizar la influencia de la trombotrombolisis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el TGT de pacientes con MM.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal y observacional. Se compararon los parámetros de TGT de 81 pacientes con MM sintomático recién diagnosticado (criterios actualizados IMWG) justo antes del inicio de tratamiento de 1.ª línea, procedentes de 4 hospitales de Madrid con los de un grupo control formado por 68 donantes sanos. Se recogieron datos sobre su edad, género, ECOG, factores de riesgo cardiovascular, subtipo de MM, alteraciones citogenéticas y *score* ISS-R. Ninguno de ellos estaba anticoagulado de forma crónica. A todos ellos se les realizó un TGT en plasma pobre en plaquetas en el analizador STG-Genesis® (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); *Time-to-peak* (tiempo en alcanzar el pico máximo); *Vel.index* (velocidad

máxima de producción); ETP (potencial endógeno de trombina, cantidad neta); y ETP %inh (porcentaje de inhibición del ETP al añadir TM). El estudio estadístico se realizó con el programa R versión 4.1.2. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Las características de los pacientes con MM se resumen en la [tabla I](#). En 17 MM (20,98 %) se había iniciado HBPM a dosis profiláctica. En comparación con controles sanos, los pacientes con MM tenían un *peak height* significativamente mayor ( $242 \pm 76,1$  nM vs.  $184 \pm 52,3$  nM,  $p < 0.001$ ), mayor *vel.index* ( $160 \pm 74,5$  nM/min vs.  $82,8 \pm 42,9$  nM/min,  $p < 0,001$ ) y un *time-to-peak* más corto ( $4,97 \pm 1,47$  min vs.  $5,59 \pm 0,96$  min,  $p = 0,002$ ) ([Fig. 1](#)). En presencia de la TM, la inhibición de la ETP fue significativamente menor en el MM ( $45,1 \pm 18,7$ ) que en el grupo de control ( $62,3 \pm 14,6$ ,  $p < 0,001$ ). Dado que la edad mediana del grupo de MM era significativamente mayor, se realizó un análisis estadístico adicional ajustado a la edad mediante regresión lineal, y no se observaron cambios en ninguna comparación. Los MM en tratamiento profiláctico con HBPM mostraron una marcada disminución de la altura del pico y de la velocidad de formación ([Fig. 2](#)). Además, la sensibilidad a TM aumentó en comparación con los MM que no recibían HBPM. Hubo una tendencia a la disminución del ETP en los MM que recibían HBPM.

**Tabla I. Características de los pacientes con mieloma múltiple**

Edad (años), media $\pm$ DE	68.5 $\pm$ 11.4
<i>Sexo, n (%)</i>	
Varón	36 (44.4 %)
Mujer	45 (55.6 %)
<i>ECOG, n (%)</i>	
0	29 (35.8 %)
1	31 (38.3 %)
2	12 (14.8 %)
3	9 (11.1 %)
<i>Tabaquismo, n (%)</i>	
No	67 (82.7 %)
Sí	14 (17.3 %)
<i>Hipertensión arterial, n (%)</i>	
No	35 (43.2 %)
Sí	46 (56.8 %)
<i>Dislipemia, n (%)</i>	
No	54 (66.7 %)
Sí	27 (33.3 %)
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	
No	70 (86.4 %)
Sí	11 (13.6 %)
<i>Enfermedad cardíaca, n (%)</i>	
No	73 (90.1 %)
Sí	8 (9.9 %)

*Continúa en la página siguiente*

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes con mieloma múltiple	
<i>Sobrepeso/Obesidad, n (%)</i>	
No (IMC ≤ 24,99)	40 (49.4 %)
Sobrepeso (IMC 25-29,99)	25 (30.9 %)
Obesidad (IMC ≥ 30)	16 (19.8 %)
<i>Terapia antiagregante crónica, n (%)</i>	
No	70 (86.4 %)
Sí	11 (13.6 %)
<i>Subtipo de MM, n (%)</i>	
Ig G	47 (58.0 %)
Ig A	17 (21.0 %)
Ig D	2 (2.5 %)
Solo cadenas ligeras	14 (17.3 %)
No secretor	1 (1.2 %)

Tabla I (Cont.). Características de los pacientes con mieloma múltiple	
<i>Cadena ligera, n (%)</i>	
0	1 (1.2 %)
1	51 (63.0 %)
2	29 (35.8 %)
<i>Citogenética adversa, n (%)</i>	
0	60 (77.9 %)
1	13 (16.9 %)
2	2 (2.6 %)
3	2 (2.6 %)
<i>Score ISS-R, n (%)</i>	
1	21 (28.0 %)
2	41 (54.7 %)
3	13 (17.3 %)

Continúa en la columna siguiente

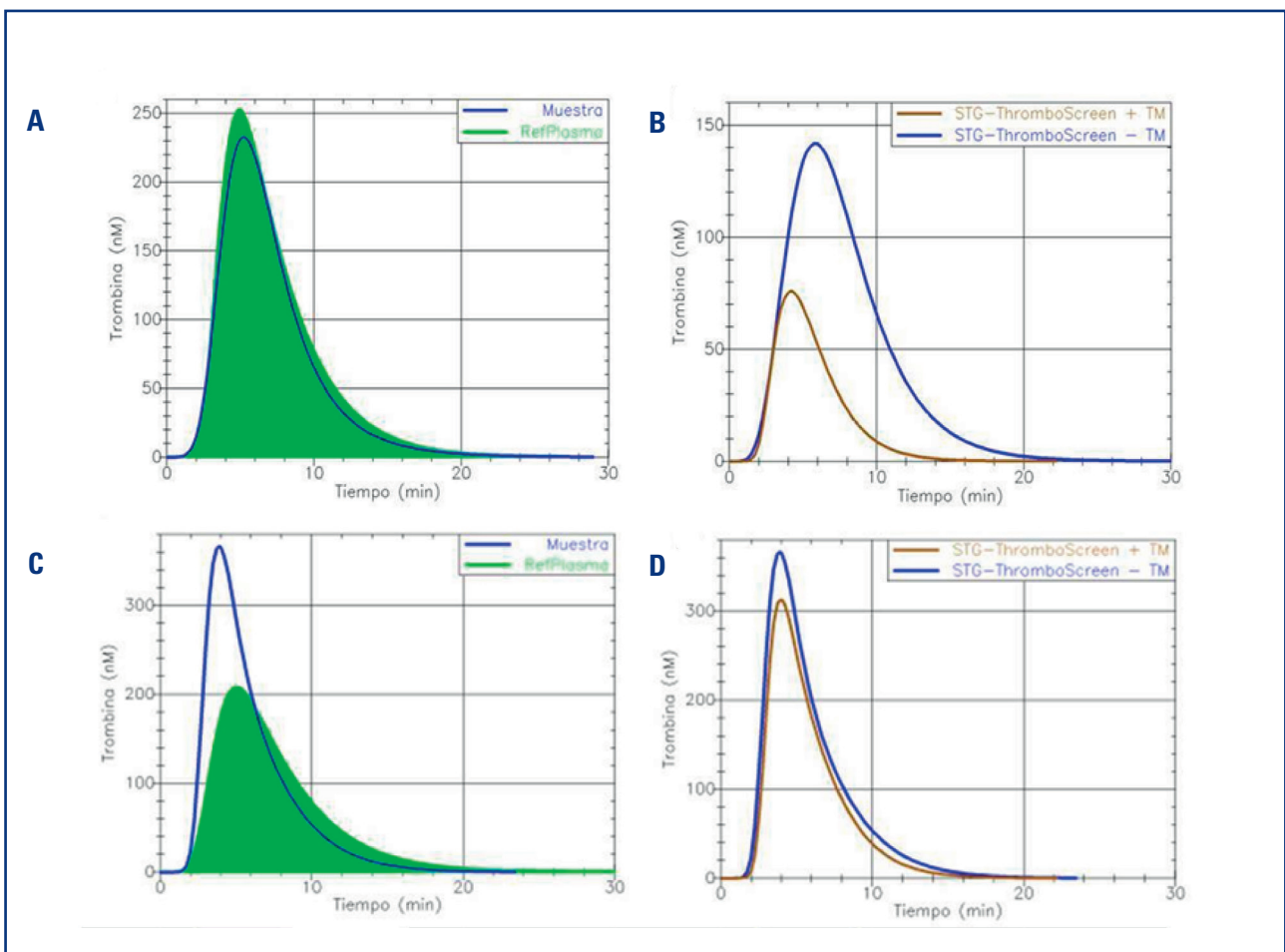
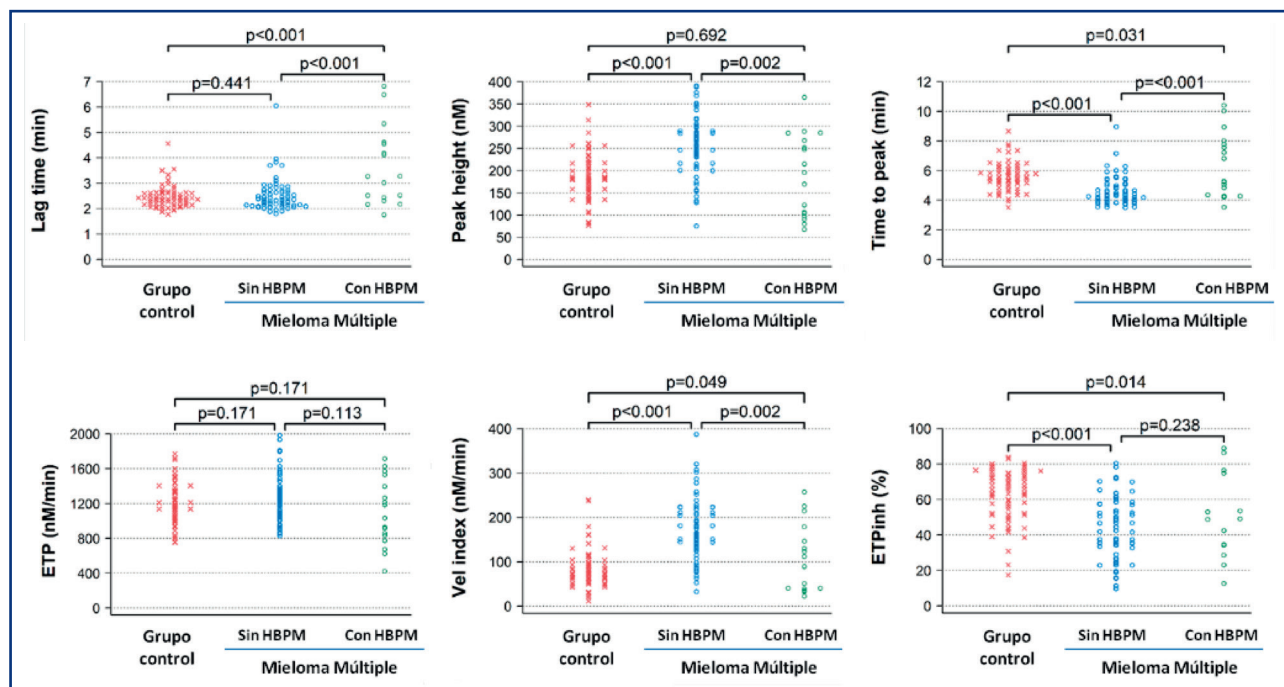


figura 1. Ejemplo de cómo se ve la generación de trombina de un control normal (sin TM) (curva azul), (A), y que al añadirle TM se ve una inhibición de la formación de trombina (curva marrón) (B). En la parte de abajo se observa un paciente con mieloma múltiple, sin TM (C) y con TM (D).



**Figura 2.** Comparación de los parámetros de generación de trombina entre el grupo control y pacientes con mieloma múltiple, con y sin HBPM profiláctica.

**Conclusiones:** Los pacientes con MM de nuevo diagnóstico mostraron datos de hipercoagulabilidad según el TGT en comparación con controles sanos. Aquellos que reciben HBPM profiláctica tienen un perfil de TGT muy similar al del grupo control, lo que sugiere que la HBPM parece corregir *in vitro* la hipercoagulabilidad detectada en estos pacientes, al menos parcialmente.

### CO-215. Evaluación de la práctica transfusional perioperatoria en pacientes candidatos a trasplante hepático con trombosis venosa portal mediante el uso de la tromboelastometría

Sánchez Romero I<sup>1</sup>; Moreno Suero F<sup>2</sup>; Calama Ruíz-Mateos V<sup>1</sup>; Gómez Bravo MA<sup>2</sup>; Couto Caro C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme. Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** Los pacientes que presentan hepatopatía pueden sufrir una alteración de la hemostasia y su valoración en los pacientes candidatos a recibir un trasplante ortotópico hepático (TOH) es fundamental ya que puede tener implicación en la necesidad transfusional del paciente.

**Objetivo:** Analizar el impacto de la tromboelastometría intraoperatoria (TEM), fluidoterapia restrictiva y uso de fibrinógeno y antifibrinolíticos en la necesidad transfusional de pacientes candidatos que se someten a TOH con trombosis venosa portal (TVP) no tumoral.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, unicéntrico y observacional de la necesidad de transfusión de concentrado de he-

matés (CH) perioperatorio en pacientes que recibieron un TOH. *Grupo 1* (n = 50): trasplantes entre enero de 2002 y octubre de 2010. La valoración de la hemostasia se hizo mediante estudio básico de hemostasia. Se administró plasma fresco congelado (PFC) en caso de INR > 2, tiempo protrombina > 1,5 veces su valor normal o tromboplastina parcial activada > 2 veces su valor normal. *Grupo 2* (n = 48): trasplantados entre octubre de 2010 y diciembre de 2015. Se utilizó la TEM, fluidoterapia restrictiva, uso de ácido tranexámico y corrección del fibrinógeno (si < 1.5 g/L). Se compararon ambos grupos utilizando las variables edad del receptor, edad del donante y MELD del receptor. Se analizaron las siguientes variables: tasa de CH y PFC transfundidos.

**Resultados:** La mediana de edad del receptor del grupo 1 fue de 54 años (rango 49-60) y del grupo 2 de 57 años (49-62), p = 0.299. La mediana de edad del donante en el grupo 1 fue de 58 años (35-67) y del grupo 2 63 años (50-71), p = 0.03. Respecto al MELD, el del grupo 1 fue de 18 (15-23) y del 2 15 (12-19), p = 0.86. En relación a la transfusión de hemoderivados, los pacientes del grupo 1 se transfundieron más CH con una mediana de 5.5 en el grupo 1 vs 3 en el grupo 2, p = 0.0001 y mediana de PFC en el grupo 1 de 3 vs 0 en el grupo 2, p = 0.0001. El porcentaje de no transfundidos fue del 10 % en el grupo 1 y del 22.9 % en el grupo 2, p = 0.084.

**Conclusiones:** Analizando nuestros datos las estrategias basadas en el uso del TEM perioperatorio, fluidoterapia restrictiva, uso de antifibrinolíticos y la corrección preoperatoria del fibrinógeno en pacientes que se someten a un TOH con TVP suponen un menor consumo de CH y PFC respecto a aquellos pacientes en los que la valoración de la hemostasia se realizó con estudios basales de coagulación.

*No existen conflictos de intereses.*



# Pósteres





## COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

### PO-398. Encuesta sobre hemofilia A la población general. Día mundial de la hemofilia

Herrero Martín, Sonia<sup>1</sup>; García Diego, Daniel-Aníbal<sup>2</sup>; Pérez González, Lourdes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. <sup>2</sup>Federación Española de Hemofilia – FEDHEMO. Madrid

**Objetivos:** Explorar la percepción de la población general sobre la hemofilia, dando especial atención a los retos del día a día de las personas con hemofilia y su entorno: analizando en mayor profundidad aspectos relacionados con el conocimiento de la enfermedad (herencia, transmisión), el impacto en su calidad de vida (dolor, hemorragias, carga del tratamiento), impacto socio-económico, etc.

**Material y métodos:** Desde el 11 de marzo hasta el 24 de marzo de 2022, se proporcionaron entrevistas online semiestructuradas, asistidas por ordenador con una duración aproximada de 10 minutos, a individuos representativos a nivel nacional de entre 20 y 70 años. En ese periodo de tiempo se realizaron un total de 3006 entrevistas. Para obtener resultados representativos a nivel nacional, se establecieron cuotas por género, grupo de edad y comunidad autónoma.

**Resultados:** El 14 % del total de individuos representativos a nivel nacional con edades comprendidas entre los 20 y los 70 años afirma tener “mucho”/”bastante” conocimiento sobre la hemofilia. Aproximadamente 4 de cada 10 individuos representativos a nivel nacional de 20 a 70 años dicen haber oído hablar de la hemofilia y conocer “algo” de información sobre ella. Uno de cada 3 individuos de 20 a 70 años, representativos a nivel nacional, dicen haber oído hablar de esta enfermedad, pero no saben nada sobre ella, excepto el nombre. El 15 % de las personas entrevistadas no conocen la enfermedad y tampoco han oído hablar de ella. Curiosamente, el conocimiento sobre la hemofilia parece ser mayor entre las mujeres que entre los hombres. Además, en general, el conocimiento declarado que los individuos dicen tener sobre la enfermedad es algo mayor en los individuos de Castilla y León y Galicia y también entre los individuos de 50-59 años. Por el contrario, en comparación con la muestra total, Castilla-La Mancha y Andalucía son las comunidades autónomas con menor conocimiento de la hemofilia, al igual que los individuos de 30-39 años.

**Conclusiones:** Esta encuesta proporcionó una caracterización completa del conocimiento de la población española sobre la hemofilia. Aunque el 14 % de los participantes declaró tener “mucho”/”bastante” conocimiento sobre la hemofilia, la mayoría de los encuestados aún carece de información sobre esta enfermedad en particular. En general, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de concienciar a las personas sobre esta enfermedad para así lograr algún día una sociedad más inclusiva y reducir los sentimientos de aislamiento y/o discriminación a los que se enfrentan las personas con hemofilia.

*Financiación: Este trabajo ha sido financiado por Roche Farma.*

### PO-399. Evolución de casos de ingresos hospitalarios y visitas a urgencias en pacientes con hemofilia censados en la Región de Murcia

Beltrán, Asunción; Martínez Mellado, Antonio José; Campoy Chicharro, Irene; Andracka Rueda, Nagore; García Candel, Faustino; Moraleda Jiménez, José María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Introducción:** La hemofilia es un trastorno en el que hay un déficit de factor VIII (HA) o Factor IX (HB), siendo clasificada en grave (HAG o HBG), moderada (HAM o HBM) y leve (HAL o HBL). El tratamiento de la hemofilia ha sufrido importantes cambios en las últimas décadas y con ello ha cambiado la calidad de vida de los pacientes. El perfil del paciente con hemofilia, es de un paciente crónico que necesita atención multidisciplinar frente a la aparición de distintas comorbilidades y factores de riesgos asociados a la edad.

**Método:** Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo a partir de las historias clínicas electrónica de los pacientes del Servicio Murciano de Salud entre los años 2000-2022 de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A y B. En nuestra Región se hay censados HAG 30, HAM 8, HAL 39, HBG 7, HBM 4, HBL 4. Se establecieron indicadores de calidad en el servicio de atención (Visitas a Urgencias, Cirugías, Hospitalizaciones).

**Resultados:** Dentro de este período se realizaron 203 hospitalizaciones, de ellos un 47 % correspondió a pacientes con HAG, y de este porcentaje casi un 60 % correspondió a sangrados. Dentro de los sangrados según su gravedad, los sangrados tipo graves y muy graves dentro de esta población correspondieron a un 41 % y se produjeron dentro de los años 2006-2017. Las cirugías realizadas dentro de este periodo fueron 73 y un 50 % correspondieron a pacientes con HAG. Del total de cirugías realizadas cerca de un 40 % correspondió a cirugía de colocación, sustitución y extracción de port-a-cath. En cuanto a las visitas a Urgencias, se realizaron dentro de este periodo un total de 523 visitas a urgencias, casi un 50 % de ellas correspondió a episodios de sangrados, de ellos un 62 % correspondió a pacientes con HAG. Casi un 50 % de los sangrados fue de tipo moderado (Hemartrosis, hematomas de la región del antebrazo, mano y gemelos), los sangrados graves tipo graves y muy graves corresponden a un 26 % del total y están delimitados entre el periodo 2010-2021, la mayoría en entre 2010-2014, solo hay un caso de sangrado grave el 2021.

**Conclusión:** Durante el periodo de estudio, la mayoría de las complicaciones que requirieron ingreso correspondieron a casos con HAG. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes durante los primeros 4 años del periodo de estudio y han disminuido en los últimos años. La mayoría de las cirugías realizadas corresponden a intervenciones relacionadas con el manejo de catéteres port-a-cath, siendo una minoría las intervenciones ortopédicas. Aunque es un estudio descriptivo retrospectivo, se pone de manifiesto la el descenso de las complicaciones hemorrágicas, hospitalizaciones y visitas a Urgencias en estos pacientes en posiblemente en relación con la mejora en la implementación de la profilaxis ajustada a farmacocinética, mayor seguimiento rehabilitador y la incorporación de los nuevos productos de vida media extendida.

### PO-400. Prevención primaria y secundaria en pacientes con trombofilia de alto riesgo, experiencia de un centro

**Mora Argumánez, Marta; Herrero Martín, Sonia; Pérez Alonso, Rocío; Merchán Muñoz, Beatriz; Nuevo López, Irene; Álvarez Padilla, Beatriz; Gil Pérez, Ángela; Vázquez Ramo, Alejandro; Santos Montero, Ana Belén; Guillén García, Helga; Arbeteta Juanis, Jaime; Golbano López, Nuria; Morales Sanz, María Dolores; Subirá Pérez, Dolores; Moreno Narro, Laura; de Miguel Llorente, Dunia**

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

**Introducción:** Las estrategias de prevención son fundamentales en la trombofilia hereditaria de alto riesgo, alteraciones genéticas que suponen el aumento del riesgo de desarrollar

enfermedad tromboembólica (ETV). El presente estudio pretende describir y comparar las estrategias de prevención (1.º o 2.º) empleadas en el Hospital de Guadalajara (HUG).

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivas en el que se incluyeron diagnosticados de 2015 a 2022 en el HUG de trombofilia hereditaria de alto riesgo: déficit de antitrombina, déficit de proteína C, proteína S, factor V de Leiden en homocigosis, mutación del gen de la protrombina en homocigosis o dobles heterocigotos. Se analizaron sus diferencias, utilizando el software SPSS (ver.28.0.1.1).

**Resultados:** Se incluyeron 37 pacientes, 70,3 % mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 38 años (RI 8-69). Sus características clínicas se encuentran recogidas en la **tabla I**. El motivo de consulta del 40,5 % fueron sus antecedentes familiares, mientras que el 59,5 % había presentado sintomatología de ETV (n = 17), tromboflebitis (n = 4) o infertilidad (n = 1).

**Tabla I. Características de la población estudiada**

Trombofilia hereditaria de alto riesgo					
n = 37					
Total de pacientes (37)		Pacientes con ETV (21)		Mujeres fértiles (18)	
Mediana edad dx	38 (8-69)	56,8 % del total		69,23 % del total	
<i>Sexo</i>		Mediana edad ETV	35 (17-69)	Gestaciones	
Mujeres	70,3 % (26)	Media n.º ETV	0,43	Gestantes	88,89 % (16)
Varones	29,7 % (11)	Tipo de ETV		No Gestación	11,11 % (2)
<i>Diagnóstico</i>		TVP	28,57 % (6)	Media n.º	1,81 (0-8)
Prot C	32,4 % (12)	TVP + TEP	18,95 % (4)	Abortos/infertilidad	
Prot S	10,8 % (4)	Tromboflebitis	28,57 % (6)	Abortos	44,45 % (8)
AT-III	8,1 (3)	TEP	23,8 % (5)	No Abortos	55,55 % (10)
FVL	21,6 % (8)	Recurrencia		Media n.º	0,35 (0-1)
MGP	16,2 % (6)	Recurrente	42,85 % (9)	Complicaciones embarazo	
2H	10,8 % (4)	No recurrente	57,14 % (12)	Preeclampsia	5,56 % (1)
<i>FRCV</i>		Desencadenante ETV		TVP puerperio	11,11 % (2)
HTA	21,6 % (8)	Provocada	23,80 % (5)	TTO durante embarazo	
DL	16,2 % (6)	No Provocada	76,19 % (16)	HBPM	16,67 % (3)
DM	8,1 % (3)	TVP localización inusual		Sin tto.	83,33 % (15)
Obesidad	5,4 % (2)	TVP inusual	14,29 % (3)	Anticonceptivos/THS	
Tabaco	37,8 % (14)			A. orales	50 % (9)
<i>Motivo de consulta</i>				THS	11,11 % (2)
Familiar	40,5 % (15)			No tto.	38,89 % (7)
ETV	45,9 % (17)	TEP		Complicaciones AC/THS	
Tromboflebitis	10,8 % (4)	TEP	42,85 % (9)	ETV asociada	22,22 % (4)
Infertilidad	2,7 % (1)	No TEP	57,14 % (12)	No ETV	33,33 % (6)

Prot C: déficit de proteína C; Prot S: déficit de proteína S; AT-III: defecto de antitrombina III; FVL: factor V de Leiden; MGP: mutación del gen de la protrombina; 2H: dobles heterocigotos; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes *mellitus*; ETV: enfermedad tromboembólica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; THS: terapia hormonal sustitutiva.

El 75,7 % tenían antecedentes familiares (AF) de trombosis (59,5 % AF de mutación). El 56,8 % presentó algún episodio de trombosis con una mediana de 35 años (RI 17-69) y predominio de la TVP en miembros inferiores (47,61 %). Con un promedio de 1,76 episodios de ETV por paciente, el 76,2 % no tuvieron un desencadenante conocido y recurrieron el 42,9 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de trombofilia en cuanto a incidencia ( $p = 0,448$ ) o número de eventos trombóticos ( $p = 0,478$ ), ni la recurrencia de estos ( $p = 0,551$ ). El 69,23 % ( $n = 18$ ) de las mujeres se encontraban en edad fértil, el 88,89 % con antecedentes de gestación, 44,45 % episodios previos de abortos y 16,67 % habían presentado complicaciones durante los embarazos. El 16,67 % ( $n = 3$ ) recibieron tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular (HBPM) sin nuevas complicaciones, el resto fueron diagnosticadas tras las gestaciones. El 61,11 % ( $n = 11$ ) recibió en algún momento previo al diagnóstico anticonceptivos o tratamiento hormonal sustitutivo, presentando el 22,22 % trombosis asociada. En todos los casos de estudio familiar se realizó prevención primaria, no desarrollando ninguno ETV durante el seguimiento. Entre los pacientes con antecedentes de ETV el 90,5 % recibió tratamiento anticoagulante, el 61,9 % (13) de forma indefinida y 28,5 % (6) de forma temporal (mediana 3 meses) al presentar un desencadenante claro de la trombosis. El 9,5 % (2) no recibió tratamiento anticoagulante por la presencia de comorbilidades. Durante el seguimiento hubo 3 (14,28 %) casos de recurrencia de ETV a pesar del tratamiento anticoagulante, sin recurrencias en los pacientes con tratamiento limitado en el tiempo. No se observaron diferencias en cuanto al riesgo de recurrencia entre las estrategias de anticoagulación (68,4 % Sintrom, 15,8 % HBPM, 10,5 % Edoxabán, 5,3 % Rivaroxabán) ( $p = 0,528$ ).

**Conclusiones:** Las estrategias de prevención primaria y secundaria en trombofilia hereditaria demuestran ser eficaces para reducir la morbimortalidad y la recurrencia de ETV independientemente del tipo de trombofilia o el tratamiento anticoagulante elegido. Es una serie pequeña para extraer conclusiones sólidas, pero el estudio genético de los pacientes y posibles portadores mejorará el consejo y recomendaciones para esta población en riesgo de ETV en las que el hematólogo tiene un papel fundamental.

#### PO-401. Los pacientes con hemofilia A tienen niveles reducidos de proteína C activada circulante: posible contribución a su estado hemostático

Oto, J<sup>1</sup>; Cana, F<sup>1</sup>; Moscardó, A<sup>2</sup>; Herranz, R<sup>1</sup>; Castaño, M<sup>1</sup>; Plana, E<sup>3</sup>; Gómez-Cambronero, L<sup>2</sup>; Cid, AR<sup>2</sup>; Haya, S<sup>2</sup>; Bonadad, S<sup>2</sup>; Medina, P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital La Fe (IIS La Fe). Valencia.

<sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Angiología y Cirugía. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Introducción:** La hemofilia A (HA) es un trastorno hemorrágico raro causado por un déficit de factor VIII (FVIII) debi-

do a mutaciones en el gen *F8*. El fenotipo hemorrágico presenta variaciones entre distintos pacientes, incluso con formas clínicas aparentemente iguales. Una hipótesis es un equilibrio desigual respecto a las vías de los anticoagulantes naturales. Nuestro objetivo fue analizar los niveles de proteína C activada (APC) en plasma de pacientes con HA y portadoras y correlacionarlo con su estado hemostático, hasta ahora desconocido.

**Métodos:** Reclutamos 100 pacientes con HA (59 grave, 11 moderada, 30 leve) en situación clínica estable y en el momento valle tras la última dosis de factor y 21 portadoras de hemofilia. Cuantificamos los niveles de APC circulante mediante dos ELISAs desarrollados por nuestro grupo [1], así como los niveles de diversos factores (FVIII, FV, fibrinógeno, FIX, FXI, FXII, FX, FII, FVII, FVW), PC, PS, AT y el test de generación de trombina (TGT) con BleedScreen ST Genesis (Stago).

**Resultados:** Todos los pacientes con HA tenían niveles de APC circulante más altos que las portadoras (7,5 vs. 5,1 ng/ml,  $P = 0,012$ ), mientras que presentaban niveles similares de PC. También, presentaban niveles más altos de su cofactor PS (115,6 vs. 94,3 %,  $P < 0,001$ ). Los niveles de AT fueron similares en ambos grupos. Asimismo, presentaron niveles más bajos de FVIII, FXII, y de los parámetros del TGT Pico, tiempo al pico, ETP, *velindex* y *start tail* ( $P < 0,001$ ). Analizando a los pacientes por su gravedad (grave, moderada y leve), observamos un aumento en los niveles de APC con la gravedad de HA, y una ligera disminución en la generación de trombina. Finalmente, encontramos una correlación entre el grado de HA y los niveles de APC (0.196,  $P = 0,037$ ), del TGT el pico (-0,595), ETP (-0,460), *velindex* (-0,604) y *start tail* (0,672) ( $P < 0,0001$  en todos los casos), así como entre niveles de APC y el pico (-0,242,  $P = 0,016$ ) y el ETP (-0,272,  $P = 0,006$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con HA tienen mayores niveles de APC circulante que las portadoras, la cual aumenta con la severidad a pesar de tener niveles similares de PC. No tienen alterados otros anticoagulantes naturales como la AT y tienen una menor capacidad de generar trombina. Además, los niveles de APC correlacionan con la gravedad de la HA y con el TGT, por lo que la APC parece modular el estado hemostático de los pacientes con HA y quizás podría modular sus sangrados.

*Financiación:* SOBI, ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171) y SETH.

#### Bibliografía:

1. Martos L, et al. A simplified assay for the quantification of circulating activated protein C. Clin Chim Acta 2016;459:101-4.

#### PO-402. Estudio observacional prospectivo para evaluar la calidad de vida de personas con hemofilia A y sus cuidadores: análisis intermedio del estudio Hemolife

Álvarez Román, María Teresa<sup>1</sup>; Soto Ortega, Inmaculada<sup>2</sup>; García Dasí, María<sup>3</sup>; Núñez Vázquez, Ramiro José<sup>4</sup>; de la Corte Rodríguez, Hortensia<sup>1</sup>; Bosch Ferrando, María Paz<sup>5</sup>; Etxaide Etxeberria, Alaitz<sup>6</sup>; Lavandeira Hermoso, Álvaro<sup>7</sup>; Mingot Castellano, María Eva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>3</sup>Psicóloga General Sanitaria. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>6</sup>Cuidadora persona con hemofilia. <sup>7</sup>Instituto de Investigación y Formación en Salud

**Introducción:** La hemofilia es una patología con gran impacto en la persona que la padece y en su entorno, y que interfiere en la vida diaria de los pacientes y los cuidadores, tanto a nivel emocional, laboral como social.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es describir el impacto socio-laboral de la hemofilia A en pacientes sin inhibidores y sus cuidadores en España. Se describirá también el perfil sociodemográfico, la calidad de vida, pérdida de días de trabajo/escolares, productividad laboral, evaluación funcional, estado del paciente, modalidad de tratamiento, sangrados, uso de recursos sanitarios y actividad física.

**Métodos:** Estudio observacional multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios del impacto sociolaboral (1) durante un período de 12 meses en pacientes = 12 años con hemofilia A sin inhibidores y sus cuidadores, entendiendo cuidadores como las personas que comparten en el entorno familiar la carga de la enfermedad. Los pacientes completarán los cuestionarios del estudio, analizando escala de inadaptación (EI) (1), calidad de vida (HaemoQoL [2]), productividad laboral (WPAI+CIQ:HS [3]), estado funcional (HAL [4] y PedHAL [5]), afrontamiento del dolor (CAD-R [6]) y estado emocional (HAD [7]), entre otros a través de la App al inicio del estudio y cada 4 meses. Los cuidadores completarán la EI, calidad de vida (EQ-5D-5L [8]), productividad laboral (WPAI [9]) y estado emocional (HAD). El resto de la información será recogida por el paciente/cuidador de forma continuada. En esta comunicación póster se presentan las características de los pacientes y su situación a la entrada en el estudio.

**Resultados:** Se han incluido en el estudio 81 pacientes con una edad media de 33 años, 40 % con pareja, 46 % trabajadores y 34 % estudiantes. El 47 % de los pacientes tenía comorbilidades, siendo las más frecuentes la artropatía hemofílica (12 %), VIH (10 %) e hipertensión arterial (10 %). En cuanto a la gravedad, el 83 % presentaban hemofilia grave. Todos los pacientes recibían tratamiento profiláctico y en el 80 % la pauta era de más de una vez por semana. Las características basales y del tratamiento se resumen en la **tabla I**. De los 79 pacientes que completaron la EI en la visita basal, el 20,3 % indicaron una puntuación superior a 12 puntos. Las áreas referidas como más afectadas por la hemofilia son ocio y laboral. La información relacionada con las escalas cumplimentadas por los pacientes en la visita basal se detalla en la **tabla II**. En relación con el afrontamiento del dolor, las estrategias activas son las más utilizadas, y dentro de ellas, la autoafirmación es la estrategia con una puntuación mayor. La **figura 1** muestra los resultados de las estrategias de afrontamiento en la visita basal.

**Conclusiones:** La calidad de vida es un aspecto crítico que merece ser estudiado en el contexto de los pacientes con hemofilia, pues afecta a todos los aspectos de su vida diaria. La población seleccionada en este estudio es representativa de la población española con hemofilia A moderada o grave sin inhibidores y es adecuada para la evaluación de los objetivos del estudio y la extrapolación de los resultados.

*Financiación: trabajo ha sido financiado por Roche Farma.*

## Bibliografía:

1. Echeburúa y Corral, 1995.
2. von Mackensen S, 2004.
3. Reilly MC, 1993.
4. Van Genderen FR, 2004.
5. Groen WG, 2010.
6. Soriano J, 2004.
7. Zigmund AS, 1983; Tejero A, 2003.
8. Herdman M, 2011.
9. Gawlicki MC, 2006.

**Tabla I. Características basales y tratamiento (n = 81)**

	Media	DE
Edad (años)	33	13,7
Peso (kg)	76,1	20,0
	n	%
<i>Estado civil</i>		
Casado o con pareja	32	40,0
Soltero	44	55,0
Divorciado	4	5,0
<i>Situación laboral</i>		
Trabajador	37	46,3
Estudiante	27	33,8
Desempleado	16	20,0
<i>Comorbilidades</i>		
Artropatía hemofílica	10	26,3
VIH	8	21,1
Hipertensión arterial	8	21,1
Hepatitis C	7	18,4
Obesidad	4	10,5
Hipercolesterolemia	4	10,5
Diabetes mellitus	4	10,5
<i>Gravedad de la hemofilia</i>		
Moderada	14	17,3
Severa	67	82,7
<i>Tratamiento profiláctico</i>		
Factor VIII recombinante	38	52,1
Factor VIII de vida media prolongada	23	31,5
Emicizumab	13	17,8
<i>Esquema de administración</i>		
Más de una vez a la semana	58	79,5
Una vez a la semana	6	8,2
Menos de una vez a la semana	10	13,7



Tabla II. Escalas		
Escala de inadaptación* (n = 79)	n	%
Puntuación total ≥ 12	16	20,3
Trabajo y/o Estudios: ≥ 2	37	46,8
Vida social: ≥ 2	28	35,4
Tiempo libre: ≥ 2	46	58,2
Relación de pareja: ≥ 2	20	25,3
Vida familiar: ≥ 2	14	17,7
Inadaptación general: ≥ 2	39	49,4
<b>Haemo-QOL, puntuación total (n = 77)</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Pacientes adultos (n = 64)	30,0	17,1
Pacientes pediátricos 8-12 años (n = 2)	28,6	1,5
Pacientes pediátricos 13-16 años (n = 11)	20,0	10,5
<b>Evaluación funcional (HAL) (n = 77)</b>		
Pacientes adultos (n = 64)	72,0	21,9
Pacientes pediátricos (n = 13)	86,2	21,3
Deterioro de la actividad debido a la hemofilia (n = 77)	24,3	27,8
Dolor durante episodios de sangrado (EVA) (n = 11)	51,6	26,0
<b>Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) (n = 78)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ansiedad límite / anormal	29	37,2
Depresión límite / anormal	11	14,1

\*Porcentaje de pacientes por encima del valor de corte que indica inadaptación.

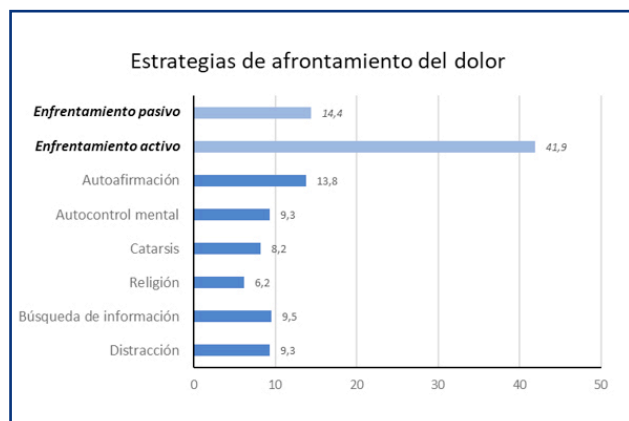


Figura 1. Afrontamiento del dolor.

### PO-403. Manejo y monitorización perioperatoria con test globales de la coagulación en hemofilia grave sin inhibidor en profilaxis con emicizumab

Dos Santos Ortas, A<sup>1</sup>; Martín de Bustamante González-Iglesias, JM<sup>1</sup>; Pérez Vaquero, MI<sup>1</sup>; Álvarez Román, MT<sup>2</sup>; Rivas Pollmar, MI; Martín Salces, M; García Pérez, E<sup>1</sup>; Gutiérrez Alvaríño, MM<sup>1</sup>; Arias-Salgado, EG; Butta, N; Acuña Butta, P; Monzón Manzanero, E; Jiménez Yuste, VM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz. idiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Introducción:** Emicizumab (EMI) es un anticuerpo bi-específico aprobado en 2019 por la EMA para la prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidor (HAGSI). No obstante, el uso de concentrados de FVIII en el manejo de sangrados o intervenciones invasivas en estos pacientes sigue siendo necesario. Las guías actuales aconsejan la cuantificación de FVIII cromogénico (FVIIIc) para la monitorización de la respuesta a estos fármacos. Sin embargo, el abordaje perioperatorio de los pacientes con HAGSI en profilaxis con EMI sigue siendo un reto. Presentamos el manejo terapéutico y la monitorización mediante ROTEM® y TGA de dos pacientes con HAGSI en tratamiento con EMI en un contexto quirúrgico.

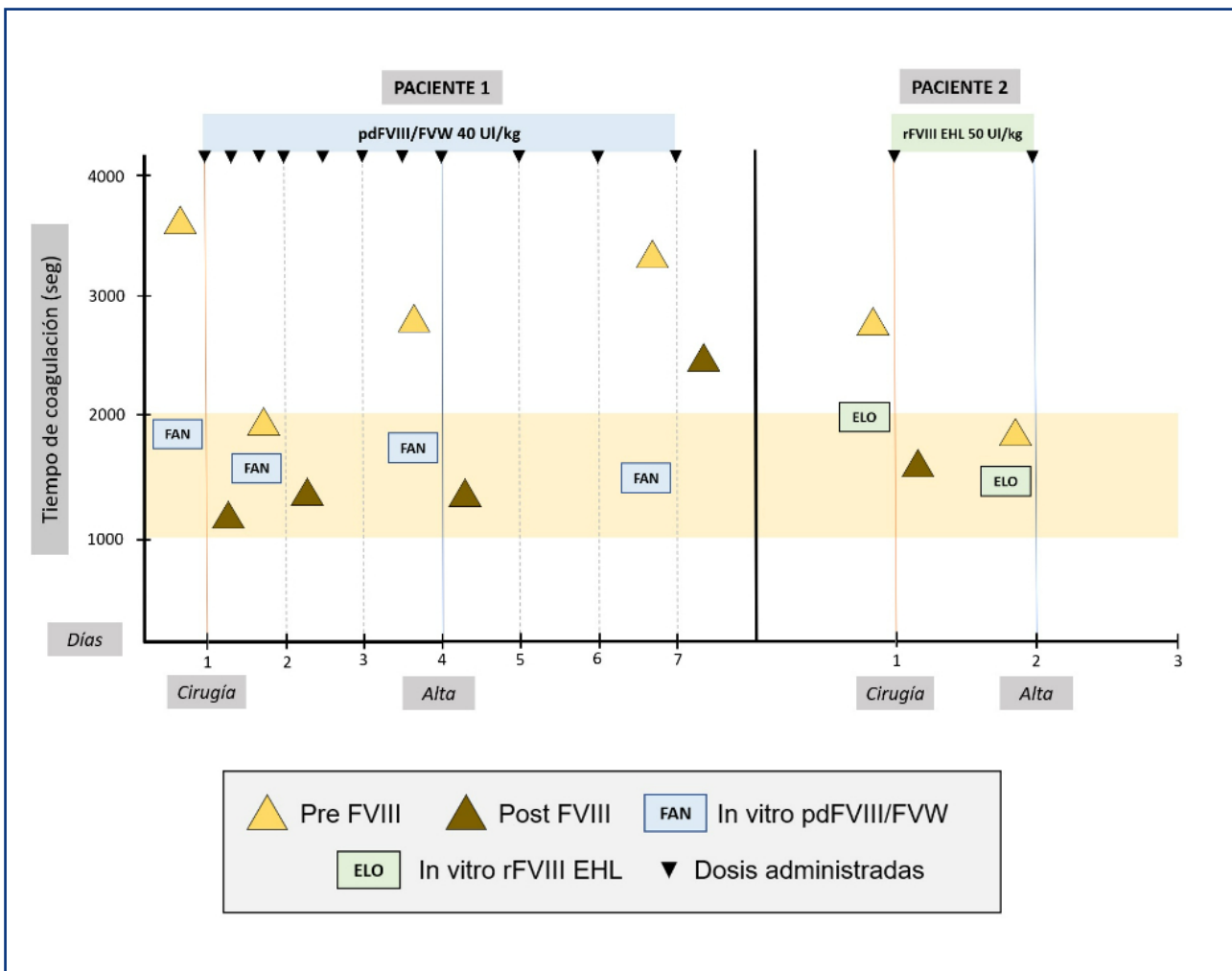
**Métodos:** Se realizó monitorización perioperatoria mediante cuantificación de niveles de FVIIIc. Se recogieron las muestras en tubos con CTI para inhibir la activación por contacto. El tiempo de coagulación (CT) se evaluó mediante tromboelastometría rotacional (ROTEM®) y el pico de trombina (PT) mediante trombografía calibrada automatizada (CAT), utilizando en ambos casos una concentración de factor tisular baja. Se evaluó el efecto *in vitro* de la adición de FVIII a las muestras recogidas.

**Resultados:** El paciente 1 es un varón de 55 años sin otros antecedentes de interés salvo HAGSI en tratamiento con EMI 1.5 mg/semana con necesidad de artrodesis de tobillo con injerto óseo y osteosíntesis por artropatía hemofílica grave. Se decide manejo hemostático con concentrados derivados de plasma de FVIII/FVW (dpFVIII/FVW), recibiendo la primera dosis antes de la cirugía y la última el día +7 tras la misma, con pauta descendente. El posoperatorio cursa sin complicaciones y es dado de alta el día +4. El paciente 2 es un varón de 52 años con antecedentes de infección por VIH, linfoma en remisión y HAGSI en profilaxis con EMI 6 mg cada 4 semanas. Precisa intervención de síndrome del túnel cubital secundario a artropatía hemofílica. En este caso, optamos por la administración puntual de concentrados de FVIII recombinante de vida media extendida (rFVIII EHL), 50 UI/kg, antes de la misma. Ante la ausencia de complicaciones agudas, es dado de alta el día +2 con nueva y última dosis de factor el día +3. La tabla I muestra la monitorización de niveles de FVIIIc de ambos pacientes. En el caso de los test globales, la profilaxis con EMI no fue suficiente para normalizar los parámetros hemostáticos. Estos demostraron una mejoría tanto del CT (Fig. 1) como del PT (Fig. 2) tras la administración de factor. Dicha mejoría fue similar a la observada tras la administración *in vitro* de FVIII, observándose una correlación con los valores de FVIIIc.

**Tabla I. Monitorización perioperatoria mediante niveles de actividad de FVIII cromogénico**

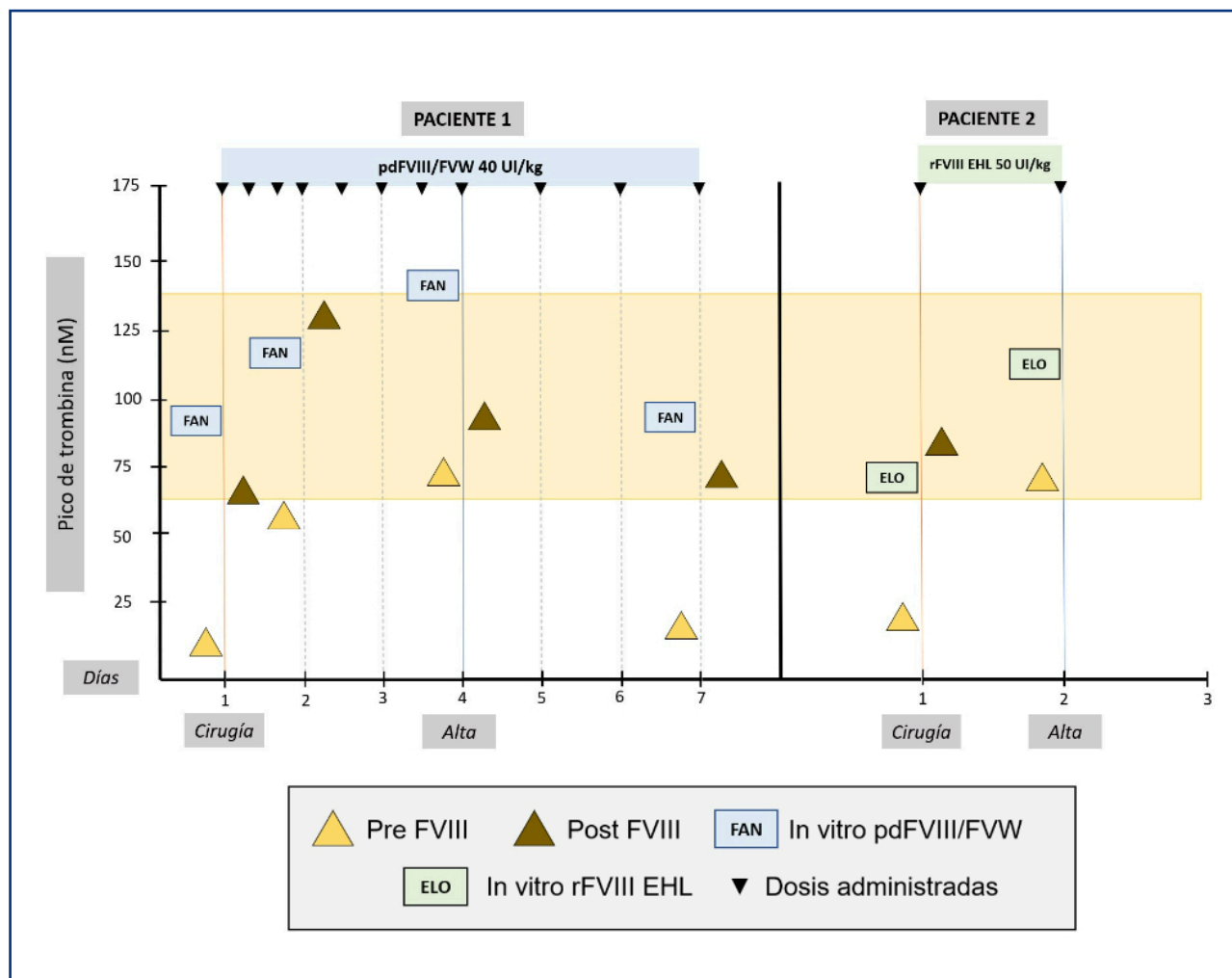
Días	Paciente 1 (pdFVIII/FVW)		Paciente 2 (rFVIII EHL)	
	Prefactor	Posfactor	Prefactor	Posfactor
1	0	86	0	98
2	31	169	65	NT
3			1	195
4	76	108		
7	0	105		

pdFVIII/FVW: concentrados derivados del plasma de FVIII y FVW; rVIII EHL: factor FVIII recombinante de vida media extendida; NT: no testado.



**Figura 1.** Monitorización perioperatoria mediante ROTEM®. La barra central representa el rango de referencia obtenido a partir de controles sanos (nM: nanomolar; pdFVIII/FVW: concentrados derivados del plasma de FVIII y FVW; rVIII EHL: factor FVIII recombinante de vida media extendida).





**Figura 2.** Monitorización perioperatoria mediante CAT. La barra central representa el rango de referencia obtenido a partir de controles sanos (Seg: segundos; pdFVIII/FVW: concentrados derivados del plasma de FVIII y FVW; rFVIII EHL: factor FVIII recombinante de vida media extendida).

**Conclusiones:** La monitorización mediante test globales en pacientes con HAGSI en profilaxis con EMI resultó eficaz para evaluar la respuesta hemostática al tratamiento en la cirugía y perioperatorio, por lo que, dada la rapidez y disponibilidad de estas técnicas, podrían plantearse como manejo alternativo a la determinación de FVIIIc. En nuestra experiencia, tanto el uso de dpFVIII/FVW como el de rFVIII EHL, fueron efectivos en el control de la hemostasia.

*Financiación:* ISCIII-FEDER PI19/00631; Cátedra UAM-Roche.

*Conflicto de intereses:* VJY y MTAR consultoría, fondos de investigación y honoraria de Grifols, Novo Nordisk, Bayer, Pfizer, Roche, Novartis, Takeda, Sobi y Octapharma. EGAS, NB consultoría, fondos de investigación y honoraria de Grifols, Novo Nordisk, y Novartis. MMS y MIRP honoraria de Novo Nordisk, Pfizer y Novartis. El resto de autores no presentan conflictos de interés.

**PO-404. Optimización de dosis y análisis farmacoeconómico de la profilaxis con emicizumab en pacientes menores de 18 años con hemofilia A grave sin inhibidor**

Canaro Hirnyk, Mariana; Palomero Massanet, Antonio; Puget Juan, Guiomar; Angulo Suañez, Arancha; Carrillo López, Verónica; Galmes Sureda, Bernat

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

**Introducción:** Emicizumab es el primer mimético del FVIII comercializado y aprobado en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor. Se administra subcutáneo y, tras una dosis de carga (3 mg/kg/sem) durante las primeras cuatro semanas, se alcanzan niveles plasmáticos estables, que se mantienen con las dosis de mantenimiento semanal, quincenal o mensual. Cuando emicizumab se dosifica según ficha técnica, se debe desechar o sobredosificar

fármaco debido a las discrepancias entre las dosis calculadas por peso y el contenido del vial. Publicaciones recientes, han reportado las ventajas de la monitorización como forma de optimización de las dosis y viales manteniendo niveles terapéuticos similares a los alcanzados en los ensayos clínicos con el consiguiente ahorro económico (Bukkems et al. Thomb Haemost 2021).

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de 12 pacientes con mediana de edad de 7 años (2-18), 9 niños (< 12 años) y 3 adolescentes (> 12 años). Se incluyeron pacientes con hemofilia A grave sin inhibidor y tratados previamente de forma profiláctica con concentrados de factor VIII. De ellos, 8 eran tratados con concentrados de vida media extendida, 3 con concentrados de vida media estándar y un paciente no tratado previamente (PUP). Se optimizaron los viales evitando desechar medicamento, disminuyendo el volumen de administración y facilitando la administración en domicilio, teniendo en cuenta la dosis de carga de 3 mg/kg/sem y mantenimiento con 3 mg/kg/2 sem descritas en ficha técnica. Los niveles de emicizumab se midieron tras la carga y a los 12 meses tratamiento, por el método de tiempo de tromboplastina activado modificado para dosificar emicizumab, descrito y validado por Vilalta N. et al. Se analizaron la tasa anualizada de sangrados (TAS), sangrados tratados y no tratados. Además, se realizó un estudio farmacoeconómico en 8 pacientes, comparando el gasto anual de profilaxis con concentrados de factor, con emicizumab a dosis optimizadas y el coste teórico dosificando según ficha técnica. También se evaluó la carga de tratamiento.

**Resultados:** Los niveles de emicizumab tras la carga de los 12 pacientes fueron una mediana de 25,93 ug/ml (19,3-34,2). Al año de mantenimiento, los niveles fueron una mediana de 57.85 ug/ml (32.3-77.2 ug/ml), con una dosis media de 2.72 mg/kg en niños y 2.97 mg/kg en adolescentes. La tasa de sangrado anualizada (TAS) fue de 0.87, sangrados espontáneos 0 (100 %), sangrados traumáticos tratados 3 (16.6 %), sangrados traumáticos no tratados 6 (50 %), "sangrado 0" 6 (50 %). El gasto global anual del tratamiento profiláctico con concentrados fue de 486.400 €, el gasto de emicizumab teórico calculado según ficha técnica fue 554.865 €. El coste global anual de emicizumab con dosis optimizada en los 8 pacientes analizados fue de 479.055 €, suponiendo un ahorro de 75.810 € (13.3 %). Se redujo la carga de tratamiento de 1116 a 283 punciones (74.6 %) (Fig. 1).

**Conclusión:** La monitorización, permitió mantener niveles plasmáticos terapéuticos, optimizar viales, disminuir costes, obtener resultados clínicos comparables a otras series publicadas y mejorar la calidad de vida al disminuir el número de administraciones.

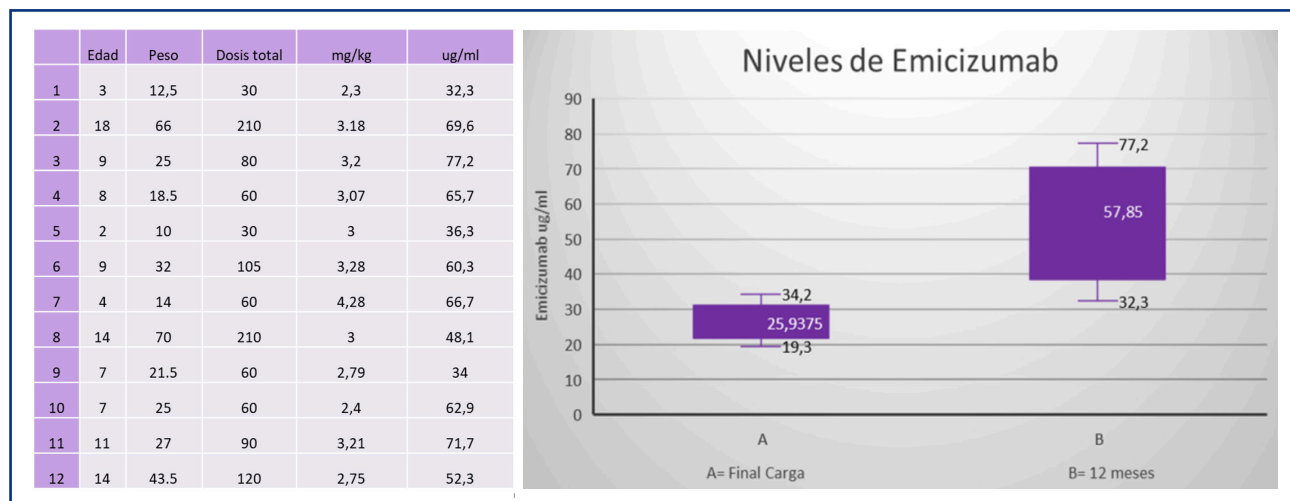


Figura 1.

**PO-405. Management of orthopaedic surgeries in persons with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab – Real-world experience from a Portuguese comprehensive care center**

**Catarino; C; Câmara; C; Félix; J; Correia; C; Rodrigues; F; Pereira; A**  
Hospital Santa María. Centro Hospitalar Lisboa Norte – CHULN. Lisboa, Portugal

**Introduction:** Surgical procedures in people with haemophilia A and inhibitors (PWHAI) was always considered a challenge but, recently, it has become even more challenging when surgeries have

to be performed in PWHAI on emicizumab. Even if evidence is rapidly growing, there is still limited data regarding the most adequate therapeutic regimen in this group of patients especially in major surgeries. Our aim is to present the experience of our Centre in 2 orthopaedic surgeries in PWHAI on prophylaxis with emicizumab.

**Case reports:**

**Case 1:** A 13 year-old boy was proposed for an orthopaedic surgery to correct a bilateral feet malformation (flat-valgus-foot). Pre surgery his inhibitor titer was 26 BU and the multidisciplinary decision was to perform a calcaneal-stop procedure under administration of activated recombinant factor VII (rFVIIa) and tranexamic acid. The surgery took place uneventfully with the

first 3 infusions of rFVIIa (90 mcg/kg) every 2 hours. Afterwards, and during the first 3 post-operative days (POD), rFVIIa was administered every 4 hours. Subsequently, dosing was decreased to every 6 hours on POD 4; to every 8 hours till POD 6 and to every 12 hours until it was stopped on POD 14. Patient was discharged on POD 6 and his rehabilitation occurred without complications.

**Case 2:** A 30 year-old male with severe HAI was proposed to a total knee replacement due to arthropathy and severe pain. Pre-surgery, his inhibitor titer was 2 BU and so, immediately before surgery and for the first 2 POD, he received 100 mcg/kg rFVIIa every 2 hours. Because of acute pain, refractory to intravenous analgesia, a peripheral nerve blockage had to be performed. During hospital stay, intervals of infusions were progressively increased and, at POD 10, he was discharged with rFVIIa q8 hours. Hemostatic treatment was maintained for 5 more days every 12 hours. He has now been on rehabilitation for 2 months, and an almost complete functional recovery was achieved, although he has still some loss of sensibility of his leg and foot. In both surgeries, no major bleeding or thrombotic complications were observed and healing was considered as expected for these orthopedic situations.

**Discussion:** In these 2 orthopaedic surgeries, our therapeutic approach, was to use rFVIIa with intervals and dosages similar to what we used to do in PWHAI before emicizumab was available. In both cases, the concomitant use of rFVIIa and emicizumab proved to be effective and safe, maintaining haemostasis without any adverse events.

#### PO-406. Datos basales de los pacientes españoles que participan en el estudio observacional A-MORE para evaluar la eficacia a largo plazo de la profilaxis con rFVIIIc en salud articular

Soto Ortega, I<sup>1</sup>; Berruero Moreno, R<sup>2</sup>; López Jaime, FJ<sup>3</sup>; Canaro Hirnyk, M<sup>4</sup>; Rodríguez López, MA<sup>5</sup>; Mateo Arranz, J<sup>6</sup>; Sierra Aisa, C<sup>7</sup>; Benítez Hidalgo, O<sup>8</sup>; Subías Hidalgo, M<sup>9</sup>; Escamilla, J<sup>9</sup>; Lethagen, S<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, España. <sup>2</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. España. <sup>3</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, España. <sup>4</sup>Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, España. <sup>5</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, España. <sup>6</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia. España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España. <sup>9</sup>Swedish Orphan Biovitrum S.L., Madrid, España. <sup>10</sup>Swedish Orphan Biovitrum AB. Estocolmo, Suecia

**Introducción:** Existe evidencia de que el tratamiento en profilaxis con FVIII recombinante unido a la región Fc de vida media extendida (rFVIIIc Elocta<sup>®</sup>) mejora la salud articular de pacientes con hemofilia A (HA) (1-3). El estudio observacional A-MORE, tiene como objetivo evaluar la efectividad a largo plazo del tratamiento con rFVIIIc con datos de vida real en la salud articular de más de 300 pacientes con HA. En este trabajo se presentan los datos basales de los pacientes españoles incluidos en el estudio hasta la fecha de corte del 17 de junio del 2021.

**Métodos:** A-MORE (NCT04293523) es un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, en el que participan pacientes con HA, tanto de Europa como de Oriente Medio, de todas las edades y severidades, que hayan recibido al menos una inyección en profilaxis de rFVIIIc antes de comenzar el estudio. Como objetivo primario, se evaluará la efectividad a 48 meses, del tratamiento con rFVIIIc en la salud articular. Además, se analizará el efecto de los diferentes regímenes de tratamiento de rFVIIIc así como la correlación con los niveles valle en la salud articular a largo plazo. También se recogerá información acerca del dolor y el uso de medicación antiinflamatoria para estudiar su relación con la salud articular, actividad física y calidad de vida.

**Resultados:** En el momento del corte se habían incluido en el estudio 63 pacientes procedentes de 10 centros españoles, de los cuales de uno de ellos no se dispone de información sobre sus datos basales. De estos pacientes, 55 tenían HA grave, 4 moderada y 3 leve. La mediana de edad era de 32 años (rango 1-55) y un 24 % eran menores de 18 años. Todos los pacientes estaban en profilaxis con rFVIIIc (39 % en profilaxis primaria) y el régimen de tratamiento más habitual (55 %) era de 2 inyecciones semanales, con una mediana (IQR) de consumo semanal de 68,22 UI/kg (48,7-89,2). El 93,5 % de los pacientes no presentaba articulaciones diana. El 14,5 % tenía historial de cirugías en tobillo, codo o rodilla. Durante los 12 meses previos a la inclusión en el estudio los pacientes mostraron una mediana (IQR) de sangrados totales de 0 (0-1); no reportaron sangrados un 53 % de los pacientes, un 27 % de los pacientes reportaron sangrados espontáneos y un 29 % sangrados de origen traumático; la mediana (IQR) de sangrados articulares fue de 0 (0-1) y el 68 % de los pacientes no presentaron sangrados articulares. Los datos basales de salud articular en esta población fueron evaluados mediante la escala HEAD-US con una mediana de puntuación de 1.5 (0-13; n = 24), mediante la escala HJHS con una mediana de 0 (0-25; n = 20) y por último con la escala Gilbert, con una mediana de 20 (10-25; n = 4).

**Conclusión:** Los datos basales preliminares analizados hasta el momento muestran que el tratamiento profiláctico con rFVIIIc en una muestra de pacientes españoles ha sido efectiva. El seguimiento del estudio a largo plazo podrá evaluar el posible efecto protector de la profilaxis con rFVIIIc en la salud articular de estos pacientes, que incluye una evaluación tanto clínica como ecográfica.

#### Bibliografía:

1. Nolan B, et al. Haemophilia 2020;26(3):494-502.
2. Meeks SL, Lacroix-Desmazes S. Haemophilia 2020;26(6):958-65.
3. Nolan B, et al. Haemophilia 2020;26(3):494-502. Supplementary Material.

#### PO-407. El factor rVIII de cadena única (rVIII-SC) en el manejo perioperatorio: experiencia de un centro que evalúa la eficacia y seguridad de Afstyla<sup>®</sup> en 15 cirugías

Núñez Vázquez, R<sup>1</sup>; Calderón Cabrera, C<sup>1</sup>; Pedrote Amador, B<sup>1</sup>; Jiménez Bárcenas, R<sup>2</sup>; Rodríguez Martorell, FJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS /CSIC). Sevilla. <sup>2</sup>Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Málaga

**Introducción:** El factor rVIII-SC es un factor VIII recombinante con el dominio B truncado y una unión covalente entre la cadena pesada y ligera diseñada para mayor estabilidad molecular, mayor afinidad de unión al factor de von Willebrand y una duración de acción más prolongada. Los estudios en cirugías del programa AFFINITY demostraron que rVIII-SC administrado tanto en bolo como en perfusión continúa en 43 cirugías en PTP con hemofilia A grave en niños y adultos, es seguro y eficaz para controlar la hemostasia quirúrgica y perioperatoria, con una tasa global de éxito del tratamiento del 100 %. El tratamiento hemostático con rFVIII-SC en el manejo perioperatorio en vida real de personas con formas graves, moderadas y leves de hemofilia A no está reflejada en la literatura. Con este estudio pretendemos describir la experiencia clínica en vida real en el manejo perioperatorio con rFVIII-SC en pacientes con hemofilia A en un centro de tratamiento integral de la hemofilia.

**Métodos:** La eficacia hemostática se evaluó por el investigador mediante una escala de calificación de 4 puntos (mala/ninguna, moderada, buena y excelente). El éxito del tratamiento se definió como una calificación de eficacia hemostática tanto excelente o buena, se recogen las reacciones adversas relacionadas con rVIII-SC durante el manejo perioperatorio. Se describe el manejo perioperatorio de rVIII-SC en una prótesis de tobillo en un paciente con HA.

**Resultados:** Se realizaron 15 cirugías en 9 pacientes con edades comprendidas entre los 16 y 56 años (mediana de edad 34). 3 fueron cirugías mayores (una prótesis de rodilla, una prótesis de tobillo y una colecistectomía) y 12 fueron menores (11 procedimientos odontológicos y uno dermatológico). La eficacia hemostática fue clasificada como excelente en el 93 % de las cirugías; solo un procedimiento menor requirió dos dosis adicionales. Los pacientes presentaron buena tolerancia a rFVII-SC durante el procedimiento perioperatorio. Ningún paciente desarrolló inhibidor frente a FVIII, ni presentó eventos tromboembólicos. No se observaron acontecimientos o reacciones adversas graves relacionados durante el período perioperatorio. Un paciente de 44 años con hemofilia A leve, infección por VIH estadio C3, antecedentes de hepatitis crónica por VHC genotipo 1 curado y artropatía en tobillo izquierdo se intervino de prótesis de tobillo en mayo 2021. Se encontraba en tratamiento a demanda con octocog alfa (37,5 UI/kg) hasta enero 2020, desde entonces hasta la actualidad en tratamiento con rFVIII-SC a 25 UI/kg en régimen a demanda. Para la intervención se administró una dosis previa de 50 UI/kg de rFVIII-SC. En el posoperatorio recibió 44.000 UI de rFVIII-SC con un número total de infusiones de 23 en 14 días y una dosis total acumulada de 600 UI/kg. No se registraron complicaciones.

**Conclusiones:** El factor rVIII-SC fue seguro y eficaz para alcanzar la hemostasia quirúrgica y perioperatoria, con una tasa global de éxito del tratamiento del 93 %. En el paciente ilustrado, los consumos de rFVIII-SC durante la prótesis de tobillo son los esperados, con excelente eficacia hemostática y buen perfil de seguridad.

## PO-408. La realidad virtual 360° aumenta la adherencia al tratamiento y el empoderamiento en personas con hemofilia: resultados preliminares

Santamaría, Amparo<sup>1</sup>; Lóbez, Tomás<sup>2</sup>; Sánchez Ruiz, María<sup>3</sup>; Arcía-Barcenilla, Sara<sup>4</sup>; Farriol, Jordi<sup>2</sup>; Pérez-González, Laura<sup>3</sup>; García Daniel-Aníbal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante. <sup>2</sup>Nixi for Children.

<sup>3</sup>Federación Española de Hemofilia – FEDHEMO. Madrid. <sup>4</sup>La Paz Institute for Health Research – IdiPAZ. Madrid

**Introducción:** A lo largo de la vida de las personas con hemofilia, hay momentos críticos como el inicio autotratamiento, que implica la administración intravenosa de medicamentos. Hemos puesto en marcha un proyecto pionero en las coagulopatías congénitas la realidad virtual (RV) puede ser una herramienta de formación para niños para mejorar la adherencia y el empoderamiento de los niños con esas patologías.

**Métodos:** En septiembre de 2020 se inició este proyecto para crear una experiencia de realidad virtual en el autotratamiento que incluya aproximadamente 50 niño/as, de entre 7 y 12 años con hemofilia. En colaboración con Nixi for Children como diseñadores de realidad virtual, ha sido diseñada por un grupo focal multidisciplinario. La producción de la experiencia RV se realizó mezclando entornos reales 360° y animación 3D. Dentro de la experiencia RV, Nixi, un personaje animado en 3D, interactúa con “Nacho”, un chico de 17 años con hemofilia (Figs. 1 y 2). Desde abril de 2022 hemos iniciado el reclutamiento de un estudio cuyos objetivos son evaluar la adherencia, la calidad de vida y el empoderamiento de los niños y las familias con hemofilia mediante cuestionarios.

**Resultados:** El reclutamiento sigue en marcha y se espera reclutar a los 50 participantes a finales de julio 2022. En la actualidad, se han incluido a 7 familias y sus hijos. El 85,7 % tenían edad entre 7-9 años, y el resto entre 10- 12 años. En un 71,4 % de los casos, era la primera vez que utilizaban visores de RV. Un 85,7 % reportaron que es una forma agradable de aprender y que es una buena forma de aprender más sobre hemofilia. El mismo porcentaje de cuidadores reportó que usar RV es útil. Otro 85,7 % de los niños respondieron que usar gafas de RV era útil o muy útil a la hora de reducir los nervios de un pinchazo. Un 100 % de los cuidadores mejoraba conocer experiencias similares, así como la importancia de educar a los niños y niñas sobre cómo ponerse el tratamiento a sí mismos. En general, tras la experiencia con realidad virtual, la mayoría de los niños dieron máxima puntuación a la utilidad de la realidad virtual en conocer la enfermedad, la importancia del tratamiento, así como una mayor predisposición a ponerse la medicación, además las familias también en los cuestionarios, dieron una puntuación alta a la utilidad de la realidad virtual en los hijos, así como mayor autonomía (Fig. 3).

**Conclusión:** Hasta la fecha y habiendo incluido un 14 % de los niños, la experiencia de la realidad virtual ha demostrado que el 100 % de los niños iniciaron o tenían la intención de iniciar la autoadministración. Se ha reportado una disminución de la ansiedad en el proceso, pudiendo favorecer por tanto el empoderamiento de los niños y familias en ese viaje hacia la autonomía en una enfermedad crónica, redefiniendo el papel de la familia en su acompañamiento.

*Agradecimientos: A las familias y sus hijos. BECA Carrefour.*





Figura 1. Nixi hablando con Nacho.



Figura 2.

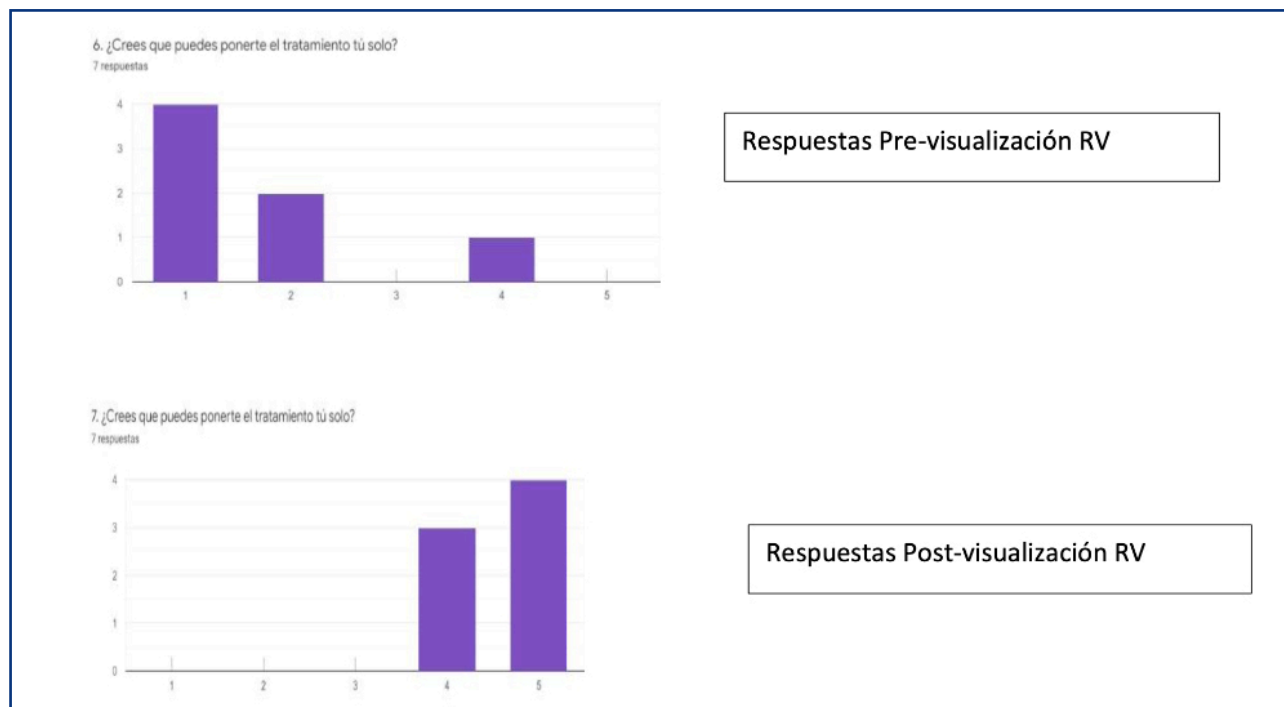


Figura 3. Intención de iniciar tratamiento pre y postexperiencia con realidad virtual.

**PO-409. Estudio de satisfacción de profesionales sanitarios y personas con hemofilia o cuidadores que utilizan el dispositivo médico florio® HAEMO para la monitorización de la hemofilia**

Álvarez Román, M.<sup>a</sup> Teresa<sup>1</sup>; Berrueto Moreno, Rubén<sup>2</sup>; Bonanad Boix, Santiago<sup>3</sup>; García Barcenilla, Sara<sup>1</sup>; Megías Vericat, Juan Eduardo<sup>3</sup>; Palomero Massanet, Antonio<sup>4</sup>; Soto Ortega, Inmaculada<sup>5</sup>; Huerta González, Ibón<sup>6</sup>; Palacios García, Julia<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz – IdiPaz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>6</sup>Swedish Orphan Biovitrum S.L. (Sobi Iberia). Madrid

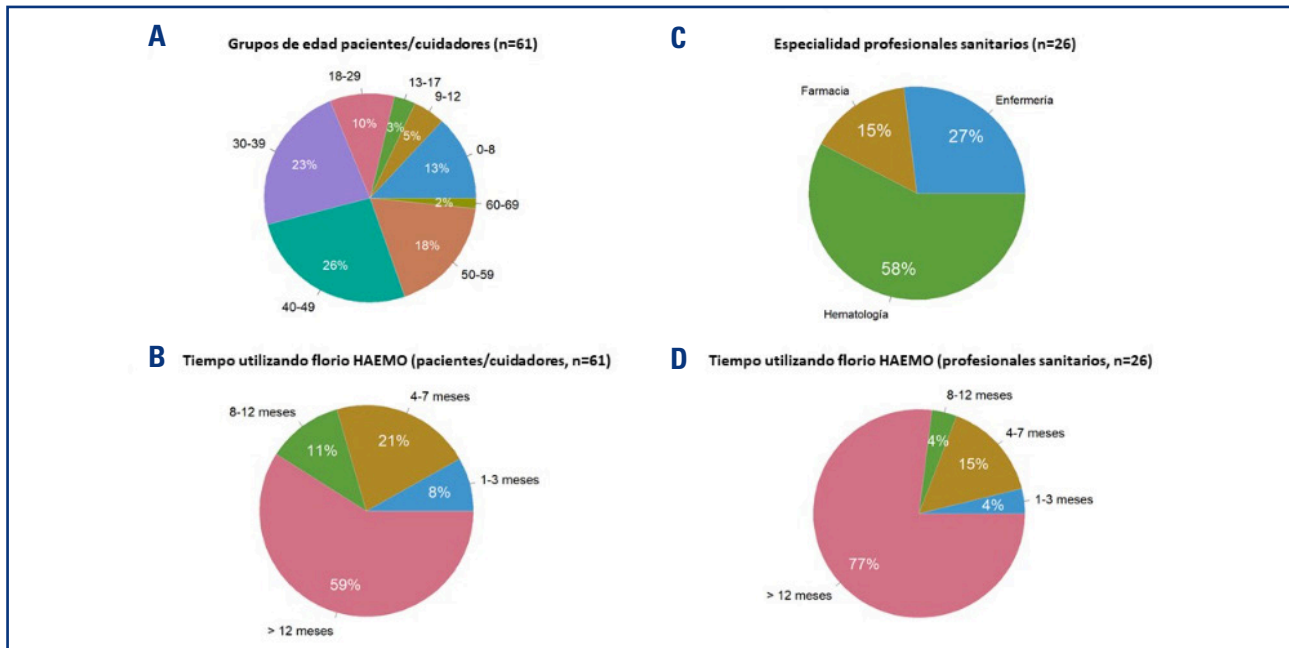
**Introducción:** florio® HAEMO es un dispositivo médico digital para la monitorización de las personas con hemofilia (PcH), utilizado en España desde 2020. Consta de una aplicación móvil para las PcH o cuidadores y de un panel de control web

(“dashboard”) para profesionales sanitarios. El objetivo de este estudio es evaluar la percepción del usuario de florio HAEMO a nivel nacional a través de cuestionarios “online” y anónimos en usuarios de la aplicación móvil (PcH y cuidadores) y del panel de control web (profesionales sanitarios).

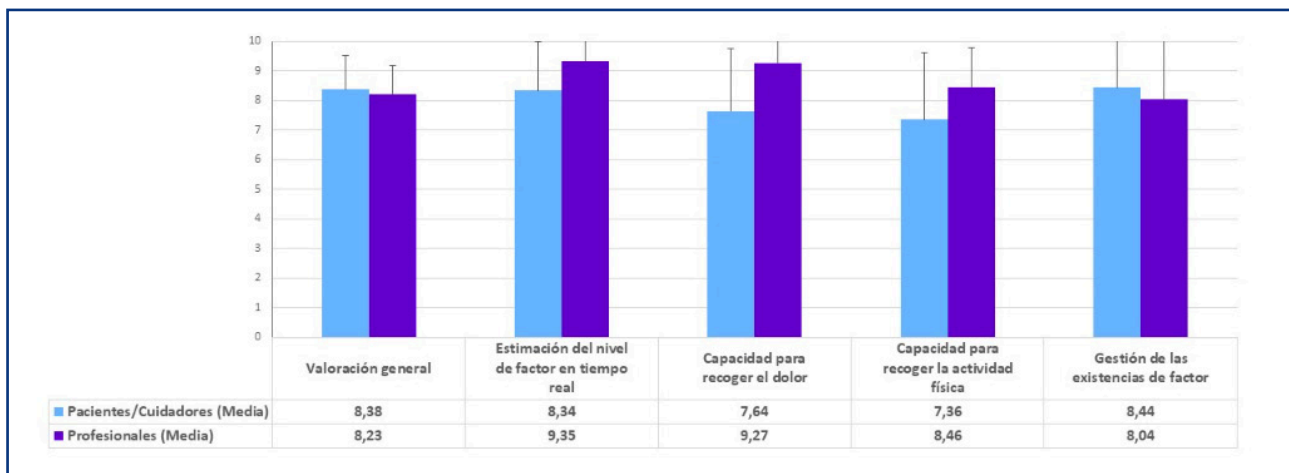
**Métodos:** Se realizó un estudio de satisfacción, transversal, descriptivo y multicéntrico mediante cuestionarios online anónimos en usuarios de florio HAEMO difundido desde los centros de tratamiento de la hemofilia. Durante las 6 semanas que estuvieron

disponibles, se recibieron 87 encuestas (61 de PcH o cuidadores, de los estimados 146 usuarios de la aplicación, y 26 de profesionales sanitarios) de 12 centros españoles que utilizan el dispositivo médico (Fig. 1).

**Resultados:** Los profesionales sanitarios calificaron globalmente florio HAEMO de forma muy positiva con un 8,38 sobre 10 (siendo 1 la peor valoración y 10 la mejor), y las PcH o cuidadores con un 8,23 sobre 10 (Fig. 2). Además, el 60 % de las PcH o cuidadores que participaron había utilizado otras aplicaciones



**Figura 1.** Características de los encuestados: grupos de edad de los usuarios de la aplicación y tiempo que llevan utilizándolo (A,B), y especialidad de los usuarios del “dashboard” y tiempo que llevan utilizándolo (C,D).



**Figura 2.** Valoraciones de florio HAEMO® por parte de PcH o cuidadores que utilizan la aplicación (n = 61) y de profesionales sanitarios que utilizan el “dashboard” (n = 26) (medias, SD).



con anterioridad y valoraron florio HAEMO como la mejor con un 7,94 (siendo 1 mucho peor, 5 iguales, y 10 mucho mejor) por ser intuitiva, sencilla y tener más funciones que las anteriores. Asimismo, destacaron su facilidad de uso (8,67 sobre 10) y el beneficio más apreciado fue conocer su nivel estimado de factor en tiempo real (8,75 sobre 10). Los profesionales otorgaron las mejores puntuaciones a conocer la correlación entre el nivel estimado de factor de los pacientes y los eventos que reportan (8,77 sobre 10), a conocer el grado de dolor de sus pacientes (8,5 sobre 10), y a detectar posibles áreas de mejora en las rutinas de los mismos (8,58 sobre 10) (Fig. 3).

**Conclusiones:** Este estudio nacional recoge por primera vez la percepción de los pacientes y profesionales sanitarios sobre el dispositivo médico florio HAEMO, después de más de un año de uso en España. Los usuarios que respondieron otorgan una alta valoración a este dispositivo, por su facilidad de uso y múltiples funciones, contribuyendo a la monitorización de la hemofilia mediante la estimación de los niveles de factor en tiempo real y su correlación con eventos.

*Financiación:* Estudio financiado por Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

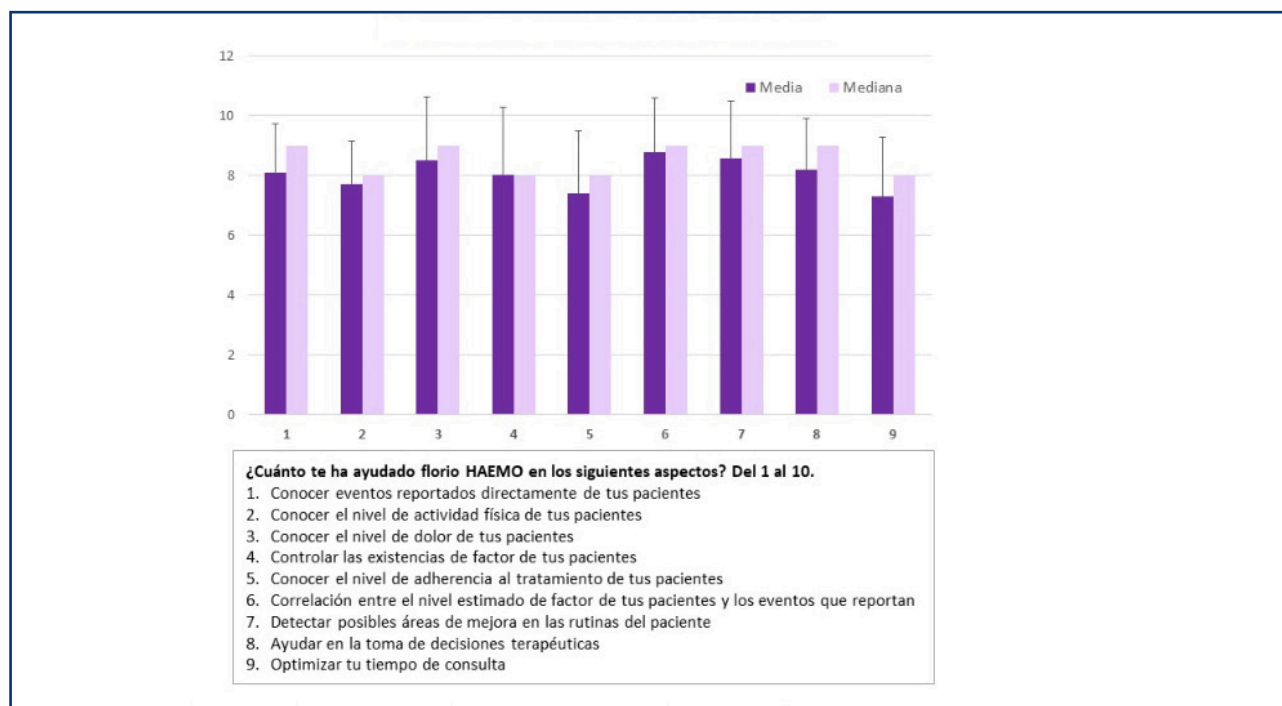


Fig. 3. Valoraciones de los profesionales sanitarios (n = 26) acerca de cómo les ha ayudado florio HAEMO® (media, SD y mediana).

### PO-410. Profilaxis con damoctocog alfa pegol: experiencia en vida real en un centro de referencia

Benítez Hidalgo, Olga<sup>1</sup>; Canelo-Vilaseca, Marta<sup>2</sup>; Juárez Giménez, Juan Carlos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

**Introducción:** El tratamiento sustitutivo con concentrados de vida media extendida (EHL; del inglés *extended-half life*) han permitido disminuir el número de infusiones semanales sin comprometer la cobertura hemostática situándose como parte del arsenal terapéutico estándar en los pacientes con hemofilia grave. El objetivo del presente estudio es analizar el perfil farmacocinético y reportar la experiencia clínica en vida real con damoctocog alfa pegol en único centro en España.

**Método:** Estudio retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron 6 pacientes que iniciaron tratamiento en profilaxis con damoctocog alfa pegol. Incluye como variables: edad, frecuencia de administración y tasas de sangrado anualizada. Además incluye datos del estudio farmacocinético utilizando el software de farmacocinética poblacional WAPPS-hemo.

**Resultados:** Desde mayo del 2020, 6 pacientes con hemofilia A grave iniciaron profilaxis con damoctocog alfa pegol (mediana de seguimiento de 3-24 meses). La edad mediana fue de 36.5 años (21-53). Solo un paciente estaba previamente con tratamiento a demanda. La profilaxis se inició de acuerdo con el estudio personalizado de farmacocinética con el soporte de WAPPS-hemo y con el objetivo de alcanzar niveles valle de > 3-5 UI/dL. La dosis media de 72 UI/kg/ semana. Todos los pacientes en régimen previo de profilaxis presentaron aumento del intervalo entre infusiones,

con un 66 % (n = 4) con intervalo cada 7 días; un paciente cada 6 días y otro paciente cada 3 días. Las propiedades farmacocinéticas fueron: vida media ( $T_{1/2}$ ; h) de 19,  $31 \pm 5,19$ , volumen de distribución (Vd; ml/kg) de  $36 \pm 4,5$  y aclaramiento (mL/min) de  $107,06 \pm 37$ . En aquellos pacientes con régimen previo de profilaxis la ABR disminuyó (1.3 vs 0.24). No se observaron complicaciones como el desarrollo de inhibidor tras el cambio de tratamiento.

**Conclusiones:** En este estudio, damoctocog alfa pegol demostró ser una alternativa terapéutica efectiva como régimen de profilaxis, con un buen perfil farmacocinético lo que nos permite disminuir infusiones semanales asegurando la cobertura hemostática y por tanto la calidad de vida de estos pacientes.

#### PO-411. Trasplante hepático en paciente con hemofilia A. A propósito de un caso

Guillén Sarmiento, CA; Alonso Escobar, N; Cobos González, E; Varea Calero, D; Moreno Risco, MB; Crespo Núñez, CL; López-Santamaría Castro, C; Casado Calderón, MS; Rincón Ferrari, MR; Cabanillas Núñez, MY; Campano Val, FJ; Ramos Fernández de Soria, R; de la Maya Retamar, MD; Groiss Buiza, J; Blanco Fernández, G; Vagace Valero, JM

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

**Introducción:** En los pacientes con hemofilia la principal causa de hepatopatía (cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)) es el virus de la hepatitis C (VHC). En las últimas décadas, la mejora del tratamiento sustitutivo, antiviral y mayor esperanza de vida conlleva mayor incidencia de los mismos. El trasplante hepático ortotópico (OLTx) es posible. La hemofilia conlleva mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas al asociarse a la coagulopatía de la enfermedad hepática. Sin embargo, los datos publicados sobre los resultados de OLTx en hemofilia, están limitados por el pequeño tamaño de la muestra o la escasez de datos recientes. Presentamos un caso clínico como experiencia en nuestro centro.

**Caso clínico:** Varón de 65 años, hemofílico A leve, mutación Cys2040Gly (FVIII 17 %), antecedente de cirrosis por enolismo y VHC, tratamiento con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir, hematoma intracraneal asociado a trombopenia moderada, por rivabirina  $44.000 / \text{mm}^3$  en 2012. Mantiene profilaxis 2.<sup>a</sup> con FVIIIr (NovoEight®) 2000 UI 2 dosis semana con nivel valle FVIII 30 %. Epilepsia con hemiparesia residual en tratamiento. En 2020 resección laparoscópica por CHC con invasión microvascular, de 2 cm en segmento 2, datos de mal pronóstico anatomopatológico. A los dos meses recidiva hepática, dos lesiones de 11 y 6 mm, quimioembolización arterial (QETA). Posterior estabilidad, incluyéndose en lista de trasplante, episodios de PBE en julio y agosto 21. Se somete a OLTx en septiembre 2021. Seguimiento previo despistaje inhibidor FVIII negativo con precalentamiento de la muestra 1,5 h a 56 C. Pero aclaramiento acelerado con FVIII 88 % a los 30 min de 2000 UI, FVIII 64 % a las 4 horas. Analítica basal plaquetas 82.000, AP 57 %, INR 1.47, Fib Clauss 216 mg/dl FIX 30 %, FXI 30 %, FXII 22 %, FV 41 %, FVII 21 %,

FX 49 %, FII 52 %, VWF: Ag 222 %. En el preTx inmediato se administró FVIIIr 3000 UI, Ac Tranexámico (TNX) 500 mg iv y fitomenadiona, intraoperatoriamente 4 concentrados de plasma, 1 pool de plaquetas, 500 mg TNX, 1 g fibrinógeno. Día +1 FVIIIr 2000 UI/8 h, Día +2 2000 UI/12 h, Día +3 1000 UI/12 h, y 1000 UI/24 h hasta día +10 con nivel valle FVIII 80-130 %. Al alta FVIII 128 %. Día +1 plaquetas  $44.000/\text{mm}^3$ , ajuste inmunosupresión. Enoxaparina 40 mg sc/24 h hasta alta día +14. A los siete meses posTx, FVIII 53 %, evolución favorable del injerto sin mayores complicaciones. Mantiene tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, Cellcept® (Tabla I).

**Discusión:** Los pacientes con coagulopatías congénitas sometidos a cirugía precisan control estricto de los parámetros de coagulación, situación delicada en cirróticos por su hemostasia balanceada. Tras el OLTx por hepatopatía en hemofilia A se ha demostrado la normalización del factor deficitario como en nuestro paciente, en estudios publicados previamente, con repercusión positiva en su supervivencia, calidad de vida. Esto es atribuible a la masa vascular hepática. En series retrospectivas se demuestra que la tasa de supervivencia en hemofílicos sometidos a OLTx no es diferente de no hemofílicos. Es importante la comunicación de estos casos dada su baja frecuencia.

Tabla I. Evolución de FVIII

Factor VIII	
Fecha	Niveles %
jun-19	20
nov-20	88
jun-21	33
sept-21	99
sept-21	108
30-sep.-21	130
8-oct.-21	128
29-oct.-21	84
feb-22	68
mar-22	57
abr-22	53

#### PO-412. Estudio retrospectivo de efectividad y seguridad del uso de rIX-FP en pacientes con hemofilia B. Experiencia de cuatro centros en la comunidad de Castilla y León

Carpizo Jiménez, N<sup>1</sup>; Martín Antorán, JM<sup>2</sup>; Martínez Badas, MP<sup>3</sup>; García Díaz, C<sup>4</sup>; Gómez-Cornejo Díaz, F<sup>1</sup>; Gómez Lacuey, A<sup>1</sup>; Llopis Giménez, A<sup>1</sup>; Campano García, A<sup>1</sup>; Fernández Fontecha, E<sup>1</sup>

**Pozas Mañas, MA<sup>1</sup>; Bonis Izquierdo, E<sup>1</sup>; Cantalapiedra Díez, A<sup>1</sup>; Fernández Fernández, E<sup>1</sup>; González Mena, B<sup>1</sup>; Gutiérrez Pérez, O<sup>1</sup>; Silvestre Cristóbal, LA<sup>1</sup>; Urrutia Rodríguez, S<sup>1</sup>; García Frade, LJ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. <sup>2</sup>Complejo Asistencial de Palencia. Palencia. <sup>3</sup>Complejo Asistencial de Ávila. Ávila. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Burgos. Burgos

**Introducción:** La hemofilia B (HB) es una enfermedad hereditaria causada por la deficiencia congénita del FIX de la coagulación con mayor tendencia a sangrados espontáneos o traumáticos, pudiendo derivar en artropatías graves degenerativas. El albutreponacog alfa (rIX-FP, Idelvion<sup>®</sup>) es una proteína de fusión recombinante que une el FIX con albúmina prolongando la semivida del FIX y el intervalo de dosificación. Se requieren datos en práctica clínica habitual sobre la efectividad y seguridad de rIX-FP en profilaxis, el objetivo de este trabajo será evaluarlo en pacientes con HB en Castilla y León (CyL).

**Métodos:** Estudio observacional, multicéntrico, realizado en cuatro hospitales de CyL, se recogen datos retrospectivos de ocho pacientes con HB en profilaxis con rIX-FP. Se describen las características de los pacientes y se analiza la farmacocinética (PK) y la efectividad (tasas anualizadas de sangrado) y la seguridad antes y durante el tratamiento con rIX-FP.

**Resultados:** Se incluyen ocho pacientes con HB en profilaxis con rFIX-FP, todos varones. La mediana de edad fue 22,9 años (rango de 9- 51). El 75 % de los pacientes presenta HB grave (6/8 pacientes) y el 25 % HB moderada (2/8). Ningún paciente presenta historia de inhibidores. La salud articular, cinco de los ocho pacientes incluidos, presentan artropatía hemofílica, tres en grado severo y dos moderados. Dos de ocho pacientes con HB moderada mostraban afectación articular tipo sinovitis tras sangrados. El estilo de vida, seis pacientes llevaban un régimen de

vida activo, con mucha actividad física y hábitos saludables. En el tratamiento previo, todos en profilaxis con FIX- SHL: seis con *BeneFIX*<sup>®</sup> (rFIX), uno con *RIXubis*<sup>®</sup> (rFIX); y uno con *Inmunine*<sup>®</sup> (pdFIX). En régimen semanal (n = 1 paciente), dos veces por semana (n = 5) y tres veces por semana (n = 2). En el tratamiento con rIX-FP, la mediana de meses de seguimiento fue de 11 meses (rango mínimo-máximo entre 6 y 17). Todos los pacientes cambiaron a rFIX-FP en régimen de profilaxis, solo en una ocasión se vio modificada una dosis respecto a su inicial, precisando un aumento. En la mayoría de los casos se mantiene una administración semanal, administración quincenal en tres pacientes y cada 10 días un paciente. La VME preinfusión muestra una media global de 5.1 % (2.46 % en pacientes con administración quincenal y 6.95 % en aquellos con administración semanal) y la VME posinfusión de un 45 %, sin diferencia significativa entre grupos según su pauta de administración. Los episodios hemorrágicos anuales globales (ABR) se redujeron un 72,41 % al comparar rFIX-FP respecto al tratamiento previo, se objetivó una ausencia de sangrados espontáneos y solo dos hemorragias secundarias a eventos traumáticos en dos pacientes. La efectividad hemostática de estos sangrados se consiguió sin dosis adicionales de rFIX-FP. Los pacientes presentaron buena tolerancia sin desarrollo de inhibidores durante el seguimiento con rFIX-FP (Fig. 1).

**Conclusiones:** Este estudio realizado en pacientes con HB adultos/adolescentes y pediátricos parece mostrar que la profilaxis con rIX-FP consigue un mejor perfil PK que el tratamiento previo, prolongándose la pauta de administración, con la mayor comodidad y mejor adherencia terapéutica para el paciente. Mejorando la efectividad hemostática y controlando los eventos de sangrado traumáticos que acontecen en la práctica clínica habitual.

*No existen conflictos de interés en la presente comunicación.*

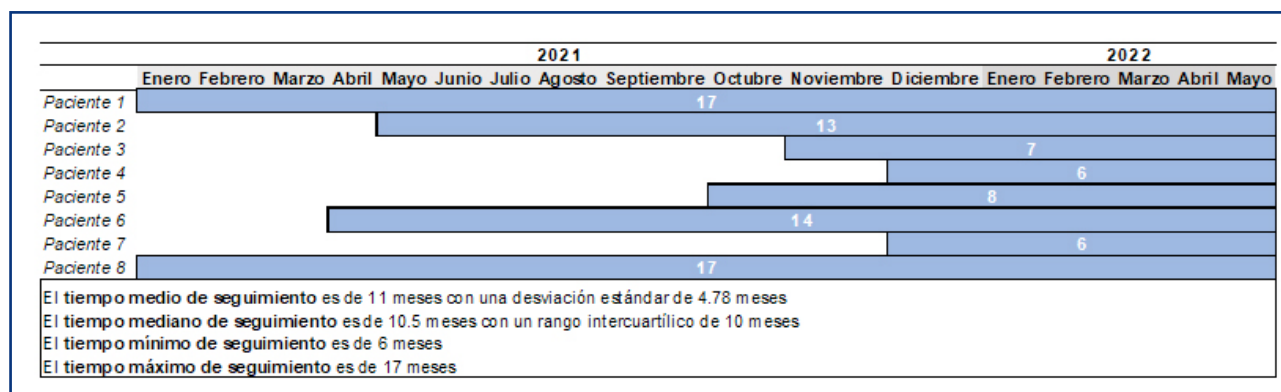


Fig. 1. Tiempo de seguimiento de los pacientes.

**PO-413. Cirugía cardíaca en un paciente con hemofilia B en tratamiento con albutreponacog alfa (rIX-FP)**

**Calavia Aranda, Eva María<sup>1</sup>; López-Jaime, Francisco-José<sup>1</sup>; Clavero López, Rubén<sup>1</sup>; Carrión Frías, José Luis<sup>1</sup>; Montaña, Adrián<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga. <sup>2</sup>Universidad de Salamanca. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario Regional de Málaga. IBIMA. Málaga

**Introducción:** La disponibilidad de los nuevos tratamientos FIX de semivida extendida ha cambiado drásticamente el

panorama clínico de los pacientes con hemofilia B (HB), conllevando a un incremento de la esperanza de vida similar a la población sana, y con ello, la aparición de un mayor número de comorbilidades asociadas con la edad como las enfermedades cardiovasculares. La cirugía cardíaca supone, por sí sola, un gran riesgo hemostático debido a la necesidad de heparinización total, el traumatismo quirúrgico o la circulación extracorpórea (CEC), entre otras. Por este motivo, este tipo de intervenciones en pacientes con hemofilia son consideradas como un gran desafío. El establecimiento de protocolos terapéuticos facilitaría el manejo clínico de estos pacientes durante este tipo de intervenciones. Sin embargo, el bajo número de pacientes con HB sometidos a este procedimiento limita el establecimiento de consensos. Hasta la fecha, no existen datos reportados sobre la experiencia de una cirugía cardíaca en un paciente con HB en tratamiento profiláctico con albutrepenonacog alfa (rIX-FP), proteína de fusión recombinante que une el factor IX a la albúmina. Un subestudio en cirugías (PROLONG-9FP) realizado en 30 cirugías (22 mayores) de 21 pacientes con HB grave demostró que rIX-FP es seguro y eficaz en el control de la hemostasia quirúrgica (93,3 % tasa global de éxito) y perioperatoria.

**Caso clínico:** Varón de 48 años diagnosticado de HB leve, con fenotipo hemorrágico grave por alteración del colágeno, en tratamiento con rIX-FP (37,5 UI/kg por semana) y previamente con nonacog alfa (40 UI/kg, 2 veces por semana). Como antecedente, el paciente era fumador habitual, dislipemia, VIH y VHC, y presentaba artropatía severa. A las 2 semanas del inicio con rIX-FP acude a Urgencias por un dolor torácico opresivo, siendo diagnosticado de síndrome coronario agudo con elevación de ST en II, III, aVF y descenso en aVL. Al ingreso el paciente presentaba un alargamiento leve del TTPa (31,4 seg), coincidiendo con un nivel valle de FIX del 27,3 % (7 días desde la última infusión). El análisis mediante tromboelastografía (ROTEM) y Quantra mostró un perfil normal. Los resultados de la coronariografía mostraron un árbol coronario con enfermedad severa de 3 vasos, difusa y calcificada, sin poder revascularizar, por lo que se decide programar un bypass aortocoronario con CEC. Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y antiagregación con clopidogrel 75 mg diario, por lo que se mantienen niveles de FIX > 30 % con rIX-FP. Una hora antes de la intervención, el paciente fue tratado con 37,5 UI/kg de rIX-FP, alcanzando niveles del 86,5 % de FIX. La cirugía se realizó sin complicaciones y fue monitorizada mediante ROTEM y Quantra (pre- y post-CEC), con niveles en rango, y sin precisar nueva dosis de rIX-FP hasta el día siguiente (niveles de FIX tras cirugía: 74,5 %). Tras el alta, el paciente continúa con antiagregación manteniendo los niveles de factor > 30 % con el aporte de rIX-FP, sin detectarse ninguna incidencia hemorrágica ni trombótica.

**Discusión:** El tratamiento con rIX-FP permitió realizar la cirugía cardíaca con CEC en el paciente con HB de manera segura y sin complicaciones hemorrágicas ni trombóticas, precisando una única dosis previa a la intervención. El uso de los test globales, como ROTEM y Quantra, mostró ser de gran utilidad en la monitorización del paciente durante la intervención quirúrgica.

*Financiación: Financiado por la Unión Europea – NextGenerationEU.*

## PO-414. Enfermedad de von Willebrand asociada a hemofilia. A propósito de un caso clínico

López de Ugarriza, Paula; Rodríguez de Miñón, Carmen; Porro Camarero, Alberto; Hernández de Castro, Isabel Asunción; Florez Meana, Gabriel; Martínez Carballeira, Daniel; Bernardo Gutiérrez, Ángel; Corte Buelga, José Ramón; Soto Ortega, Inmaculada

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Introducción:** La hemofilia es la coagulopatía congénita más conocida y una de las más graves. La hemofilia A (HA) se produce como consecuencia de un déficit cuantitativo o cualitativo del factor VIII (FVIII) y la hemofilia B (HB) del factor IX (FIX). Ambos tipos de hemofilia tienen una distribución universal con una incidencia de 1 entre 10.000 y 1 entre 50.000 casos en la población, respectivamente. La herencia es recesiva y va ligada al sexo. La enfermedad de Von Willebrand (EVW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Está causado por la alteración del factor de von Willebrand (FVW) y su prevalencia se estima en 1 entre 10.000 personas. Su herencia es autosómica dominante en la mayoría de los casos y, menos frecuentemente, de tipo recesiva. Las formas leves y/o heterocigotas con presentación clínica benigna pueden cursar de forma paucisintomática. Es poco frecuente encontrar la hemofilia y la EVW de forma simultánea en el mismo paciente. No se reportan series y, en general, se describen casos aislados.

**Método:** Se trata de un varón de 25 años diagnosticado en la infancia de HA grave en otro país y que, al llegar a nuestro hospital, ya presentaba datos de artropatía hemofílica severa sobre la rodilla izquierda y ambos codos. Tras una anamnesis exhaustiva y un estudio integral donde se confirmó el diagnóstico, se le ofreció una atención dirigida e individualizada. El paciente no presentaba otras patologías, no había sido intervenido quirúrgicamente con anterioridad ni tomaba medicación crónica a excepción de la profilaxis intravenosa con concentrados de FVIII que hacía de forma irregular por falta de disponibilidad en su país de origen. No reportaba otros sangrados que los hemartros de repetición sobre las articulaciones diana.

**Resultados:** Los antecedentes familiares del paciente no concordaban con una transmisión recesiva ligada al X (reportaba hemofilia en un tío por rama paterna) pero resultaba complicado establecer el árbol genealógico debido a cambios de pareja en familiares directos, a la lejanía de los mismos y a la falta de informes médicos. En el estudio básico de coagulación presentaba un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado, sin alteraciones en el tiempo de protrombina ni en el fibrinógeno. En el estudio de coagulación especial se obtenían niveles de FVIII inferiores al 1 % sin presencia de inhibidor y disminución del FVW funcional (Tabla I). En el estudio genético se identificó la presencia en hemizigosis de la variante patogénica c.1063C > T (p.Arg355Ter) en el gen F8. Durante el seguimiento, se realizaron estudios de farmacocinética donde se constató una semivida muy corta para el FVIII (estimación conservadora: 6,25 horas; estimación equilibrada: 8,25 horas; estimación optimista: 10,75 horas), lo que unido a la determinación baja de FVW funcional y a la historia familiar del pa-

ciente, indicó la necesidad de descartar una EVW asociada. En el estudio genético se identificó la presencia en heterocigosis de una variante probablemente patogénica c.4021C > T p.(Arg-1341Trp) en el gen VWF.

**Conclusiones:** La anamnesis en el diagnóstico de las coagulopatías congénitas es de la mayor importancia ya que ayuda a di-

rigir las pruebas de laboratorio y a contextualizar sus resultados. La presencia simultánea de HA y EVW es inusual y puede que esté infradiagnosticada por lo que se recomienda que el diagnóstico y la atención a estos pacientes se realice, en la medida de lo posible, en centros de referencia y por profesionales expertos en coagulopatías congénitas.

Tabla I.			
	Resultado 1	Resultado 2	Valor de referencia
Tiempo protrombina	11,90 seg	13,10 seg	9,00-15,00
Tiempo protrombina (%)	89,0 %	83,0 %	65-125
Tiempo protrombina (ratio)	1,08	1,15	0,80-1,40
Tiempo de tromboplastina parcial activado	114,40 seg	118,70 seg	20,00-40,00
Tiempo de tromboplastina parcial activado ratio (R)	3,69	3,83	0,70-1,35
Fibrinógeno derivado	324 mg/dL	424 mg/dL	150-600
Factor VIII:C-Sangre	0,20 %	0,10 %	50,00-150,00
Factor VIII:Cro- Sangre	0,00 %	0,43 %	50-150
Factor vW:Ag- Sangre	81,5 %	76,1 %	50,0-150,0
Factor vW:CBA- Sangre	68,00		50,00-150,00
Factor vW:RCO ELISA- Sangre (Test)	32,9 %	39,1 %	50,0-150,0
Ratio FVIII:Cro/FvW:Ag	0,00		
Ratio FvW:CBA/FvW:Ag	0,83		
Ratio FvW:RCO/FvW:Ag	0,40		
Inhibidor factor VIII	0,00 unidades Bethesda	0,00 unidades Bethesda	

#### PO-415. Surgery for ruptured ovarian cyst in a woman with type 3 VWD and inhibitors – The difficult management of hemostasis and the unexpected transfusion complications

Pestana, Joana<sup>1</sup>; Rodrigues, Fátima<sup>2</sup>; Pereira, Artur<sup>2</sup>; Pereira, Carla<sup>2</sup>; Catarino, Cristina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Do Espírito Santo. Évora, Portugal. <sup>2</sup>Centro Hospitalar Lisboa Norte. Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal

**Introduction:** The development of alloantibodies against von Willebrand factor represents a rare event that complicates the therapeutic approach as it is associated to the risk of anaphylactic reactions.

**Case report:** We present the case of a major bleeding in a woman with von Willebrand Disease (VWD) type 3 with a difficult hemostatic treatment and several complications. Female, 19 years old, with type 3 VWD with inhibitors usually treated for bleeding episodes with activated recombinant factor VII (rFVIIa).

She was observed for a severe abdominal pain in the lower right quadrant and the abdominal ultrasound showed a cystic formation in the right ovary of probable hemorrhagic etiology and free intra-peritoneal fluid. She was admitted with a diagnosis of pelvic inflammatory disease and started antibiotic therapy. At that time, doctors of the Congenital Coagulopathies Centre (CCC) were not contacted. Hours later, she presented with hemorrhagic shock, lipothymia, and a drop of 6 g/dL of hemoglobin. CCC was finally contacted and she immediately started rFVIIa (90 ug/kg, q2h) and tranexamic acid. In the urgent laparoscopic surgery performed, an hemoperitoneum (> 1500 ml) was found, probably related to the rupture of an ovarian cyst. Clinical and hemostatic stability was achieved with rFVIIa q2h and a multiple transfusional support (3 packed red blood cells, 3 platelet concentrate (PC), 2 gr fibrinogen, and 2 U of fresh frozen plasma). However, 12 h later (4 h after the last transfusion), patient presented an acute hypoxemic respiratory failure requiring non-invasive ventilation and was admitted to intensive care unit. A CT angiography was performed which excluded pulmonary thromboembolism and revealed bilateral pleural effusion with diffuse alveolar infiltrate. An echocardiogram



excluded signs of fluid overload and so, the diagnostic hypothesis was transfusion-related acute lung injury (TRALI). Hemostasis was maintained with rFVIIa and FXIII concentrate (FXIII of 26 %) and she was discharged on POD 16 still under rFVIIa 8/8 h. Later, the immune-hematologic study showed the presence of anti-HLA II antibodies in a pooled platelet donor, confirming the diagnosis of TRALI.

**Discussion:** In our patient rFVIIa, together with other components and products, has shown to be effective in controlling hemostasis in this major surgery. Unfortunately, we also had to face an unexpected transfusion reaction. TRALI, caused by PC transfusion, has greatly complicated the therapeutic management of this case. Finally, we conclude that, this case, clearly demonstrates that communication between different medical specialties is essential in the management of rare pathologies.

## PO-416. Déficit congénito de FVII: análisis del fenotipo y genotipo

**Tirado García, I; Vilalta Seto, N; Romero Román, L; Llobet Lorente, D; Quero Molina, S; Sánchez García, J; Mateo Arranz, J**  
Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El déficit de factor VII (FVII) es la más frecuente entre las alteraciones congénitas hemorrágicas poco comunes. No existe correlación entre niveles de FVII, clínica hemorrágica (muy variable) y genotipo. La mayoría de variantes en el gen del FVII (*F7*) son deleciones (7,7 %), duplicaciones (1,8 %), inserciones (0,5 %), reordenamientos (1,8 %) que afectan a pocos nucleótidos (< 20) y sustituciones de un nucleótido (88 %) generando variantes que la mayoría son *missense* (74 %) (1). El déficit severo de FVII se hereda con un patrón autosómico recesivo.

**Objetivo:** Se presenta el caso de dos hermanos de 21 y 18 años con deficiencia severa de FVII (FVII < 1 %). En tratamiento sustitutivo con FVII recombinante a demanda por presentar solo clínica hemorrágica secundaria a traumatismos. Se ha realizado el estudio de fenotipo (con Test de Generación de Trombina, TGT) y de genotipo (Secuenciación masiva, NGS).

**Métodos:** TGT realizado mediante un sistema automatizado (Genesia, Diagnostica Stago®) con el reactivo Bleedscreen® (baja concentración de factor tisular) analizando los parámetros: tiempo de inicio de generación de trombina (*Lag time*), pico de trombina (*Peak height*), tiempo al pico (*time to peak*), potencial endógeno de trombina (ETP), velocidad de generación de trombina (*Vel. Index*) y tiempo de inhibición de trombina (*Start Tail*). Se realizó la NGS mediante un panel personalizado (Tabla I) (Nonacus®) que incluye el gen *F7* analizado mediante la plataforma Datagenomics (Imegen). Se confirmaron las variantes patogénicas por el método de Sanger.

**Resultados:** A pesar de los dos hermanos tienen el mismo nivel de FVII solo se obtuvo resultados de TGT en uno, en el otro no se detectó trombina. Se observó una prolongación del *lag time* (24 min) y del tiempo al pico máximo (30 min), disminución del pico máximo (48 nM) y del ETP (545 nM.min) (Fig. 1). El análisis genético identificó, en ambos, doble heterocigosis para dos variantes del gen *F7* (NM\_000131.4) (Fig. 2): la primera c.479A > G rs200016360 que codifica para una variante tipo *missense* p.Gln160Arg. Esta mutación ya está descrita y se ha visto relacionada con la deficiencia del FVII considerándose patogénica según los criterios actuales de la ACMG (2). La segunda c.583T > C rs372577568 que también codifica para una variante tipo *missense* p.Cys195Arg y se considera probablemente patogénica.

### Conclusiones:

1. Se han identificado dos mutaciones en heterocigosis coexistentes que provocan un déficit severo de FVII.
2. A pesar de poseer la misma mutación, existen diferencias en la capacidad de generación de trombina.
3. Probablemente existen otras variantes coheredadas que influyen en la expresión del *F7* y, a su vez, en la expresión clínica.
4. La secuenciación masiva es útil para la caracterización genética de trastornos raros hereditarios de la coagulación.

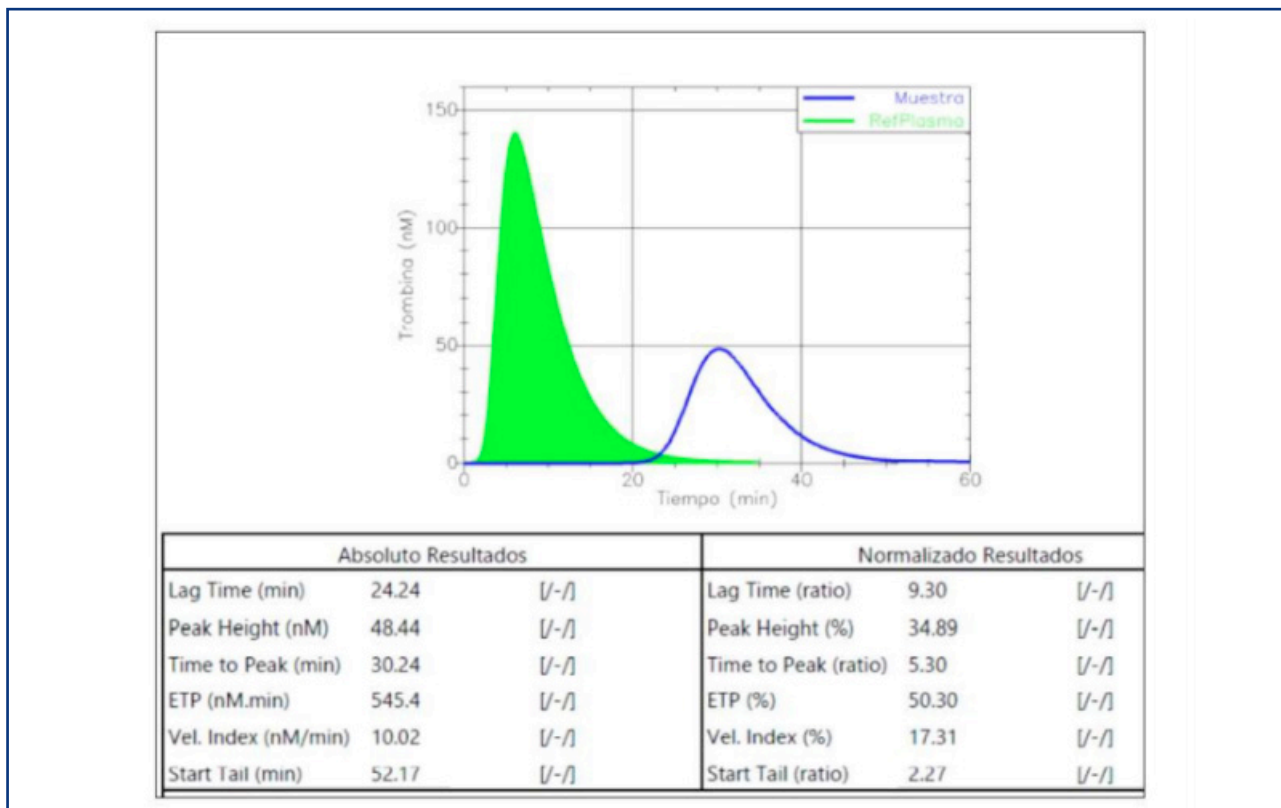
### Bibliografía:

1. Giansily-Blaizot M, Rallapalli PM, Perkins SJ, et al. The EAHAD blood coagulation factor VII variant database. *Hum Mutat* 2020;41(7):1209-19. DOI: 10.1002/humu.24025
2. *Gent Med* 2015;17(5):405-24.

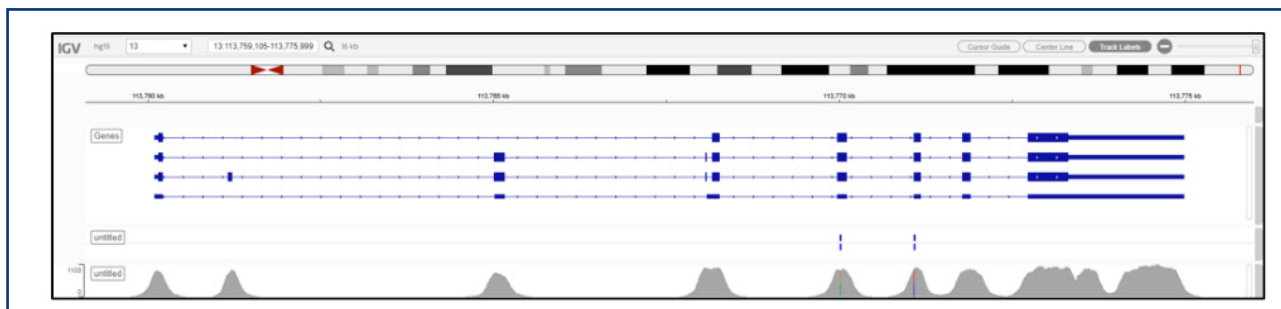
**Tabla I. Genes incluidos en el panel Hemostasia y Trombosis**

Genes asociados con trombocitopatías
<i>ANKRD26, ANO6, AP3B1, CYCS, FLI1, GFI1B, GP1BA, GP1BB, GP5, GP6, GP9, HOXA11, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, ITGA2B, ITGB3, MYH9, NBEA, NBEAL2, P2RY12, PLA2G4A, PLAU, RBM8A, STXB5, TBXA1, TBXA2R, TUBB1</i>
Genes asociados a alteraciones hemorrágicas
<i>ABCC6, ACVRL1, APP, COL3A1, COL4A1, CST3, ENG, JAM3, ORM1, PLOD1, SELP, SERPINF2</i>
Genes asociados a deficiencia de factores
<i>F2, F5, F7, F10, F11, F12, F13A1, F13B, FGA, FGB, FGG, GG CX, KLKB1, KNG1, MCFD2, PLG, SERPINE1, VKORC1</i>
Genes asociados a trombosis
<i>ABCA1, ADAMTS13, APOA1, C4BPA, C4BPB, HRG, JAK2, MPL, PLAT, PROC, PTPRD, SERPINC1, SERPIND1, SLC44A2, STX2, THBD, THPO, TSPAN15, ZNF366</i>





**Figura 1.** Se muestra la gráfica de TGT de uno de los hermanos. En pico relleno verde referencia interna del *kit* y pico en línea azul el paciente analizado. Se muestran resultados absolutos y normalizados respecto al valor de referencia.



**Figura 2.** La imagen de IGV muestra en picos rellenos grises las zonas cubiertas del gen F7 del panel personalizado: los 9 exones, zonas de *splicing* y parte de las zonas 5' y 3' UTR del gen.

**PO-417. Análisis *in vitro* del efecto hemostático de una terapia no-sustitutiva con anti-TFPI en deficiencias de factor VII**

Arias-Salgado, EG<sup>1</sup>; Rivas Pollmar, MI<sup>1</sup>; Monzón Manzano, E<sup>1</sup>; Acuña, P<sup>1</sup>; Álvarez Román, MT<sup>2</sup>; Martín Salces, M<sup>1</sup>; García Barcenilla, S<sup>1</sup>; García Astudillo, E<sup>1</sup>; Butta, NV<sup>1</sup>; Jiménez-Yuste, V<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

**Introducción:** La deficiencia de FVII es una coagulopatía rara con fenotipos clínicos que pasan de ser asintomáticos a presentar síntomas hemorrágicos graves. Su tratamiento consiste en una terapia de sustitución con FVII recombinante activado (rFVIIa). El desarrollo de inhibidores es muy raro, y su aparición es un reto importante para su tratamiento. Nuevas terapias no-sustitutivas, como el anticuerpo neutralizante anti-TFPI, podrían ser una buena opción terapéutica en estos pacientes.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue analizar *in vitro* el efecto hemostático procoagulante de una terapia no-sustitutiva

(anti-TFPI) en comparación con la terapia sustitutiva (rFVIIa) en muestras de pacientes con deficiencia de FVII (con y sin inhibidor) mediante test globales de coagulación.

**Métodos:** Se incluyeron 6 pacientes (Tabla I), 1 asintomático y 4 con síntomas hemorrágicos en profilaxis con rFVIIa, 1 con inhibidor. Las muestras de sangre se recogieron en tubos CTIy antes del tratamiento en los pacientes en profilaxis. El efecto de rFVIIa (NovoSeven®) y de anti-TFPI (clone mAb2021, Creative Biolabs) se evaluó *in vitro* mediante: a) test de generación de trombina (TGT) con 1pM factor tisular (FT) y 4 μM fosfolípidos; b) tromboelastometría rotacional (ROTEM®) con una concentración baja de FT (EXTEM diluido 1:50.000); c) sistema de análisis de la formación total de trombos (T-TAS®, Zacros) en chips AR recubiertos con colágeno y tromboplastina.

**Resultados:** Los ensayos ROTEM® y TGT (Fig. 1) mostraron que la deficiencia de FVII producía un aumento importante en el tiempo de coagulación (CT) y una disminución del pico de generación de trombina en los pacientes con síntomas hemorrágicos graves (Grado III). También se observó mediante T-TAS® (Tabla II)

una formación de trombos anómala (AUC disminuido) en pacientes con síntomas hemorrágicos. El paciente #1 con inhibidor presentó además un perfil hemostático más afectado en todos los parámetros de coagulación analizados. La administración *in vitro* de anti-TFPI (400-800 ng/ml) produjo una reducción del CT y un incremento del pico de trombina (Fig. 1), además corrigió los defectos en la formación de trombos observados en los pacientes (Tabla II), aunque en todos los casos con menor eficacia que lo observado con concentraciones terapéuticas de 90 μg/kg (1 μg/ml) del tratamiento sustitutivo con rFVIIa.

**Conclusiones:** Todos los test globales utilizados en el estudio mostraron que la inhibición del TFPI tiene un efecto procoagulante en las muestras deficientes de FVII, sugiriendo el posible uso de esta terapia no-sustitutiva como tratamiento alternativo para los pacientes con deficiencia de FVII, especialmente aquellos con inhibidor.

Financiación: ISCIII - FEDER PI19/00631; Cátedra UAM-Roche.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes con deficiencia de FVII incluidos en el estudio										
#Paciente	Edad (años)	Sexo	Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	FVII:C (%)	Inhibidor (UB)	Severidad del sangrado*	Tipo de sangrado	Tratamiento	TTPA (s) [31.7-39.2]	TP (s) [11-15.5]
#1	2	F	286.0	5.5	9.8	Grado III	Intracraneal; Hematomas	Profilaxis (rFVIIa 40 μg/kg/48 h)	37.1	> 60
#2	11	M	312.0	7.5	0	Grado III	Intracraneal; Rectal	Profilaxis (rFVIIa 15 μg/kg/48 h)	34.9	> 60
#3	10	F	319.0	7.1	0	Grado III	Epistaxis; Gingivorragia; Hemartros	Profilaxis (rFVIIa 10.5 μg/kg/48 h)	39	> 60
#4	16	M	262.0	7.9	0	Grado III	Gingivorragia; Hemartros	Profilaxis (rFVIIa 28 μg/kg/48 h)	37.7	> 60
#5	45	F	193.0	9.5	0	Asintomático	No	Sin tratamiento	39.7	31.5
#6	80	F	259.0	7.4	0	Grado II	Menorragia	Sin tratamiento	34.1	48.1

F: femenino; M: masculino; UB: unidades Bethesda; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada. Valores en cursiva: fuera del rango normal de referencia [indicado entre corchetes]. \*Categorías de severidad de sangrado según el European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD).

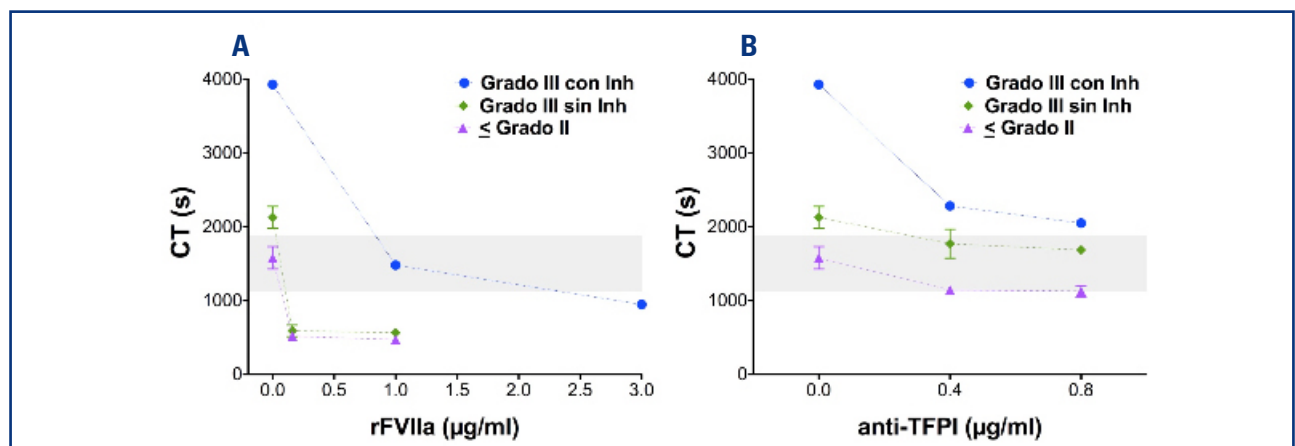
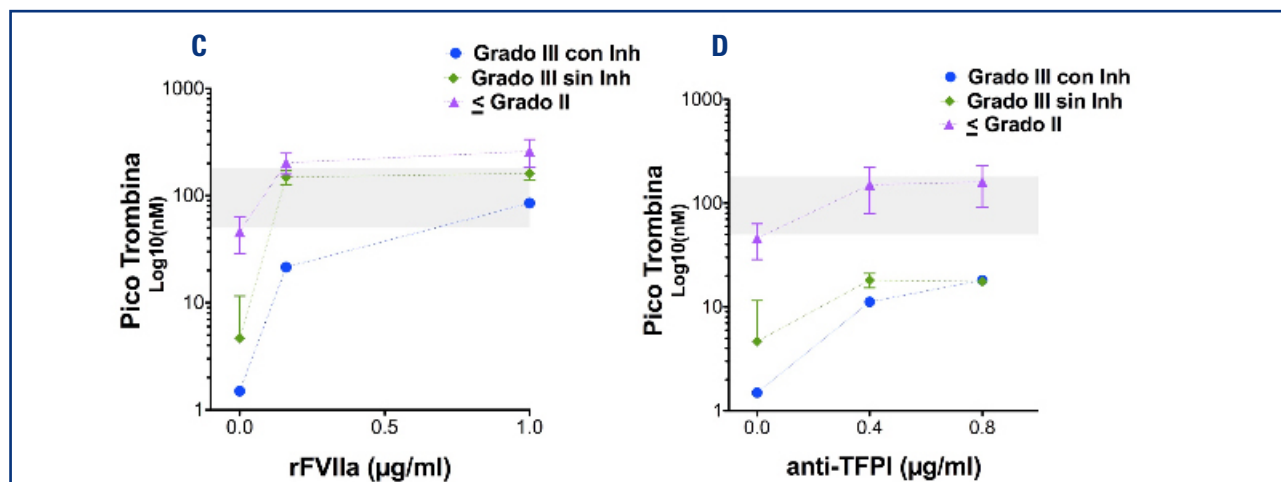


Figura 1.



**Figura 1 (Cont.).** Efecto *in vitro* de rFVIIa (A, C), o de anti-TFPI (B, D) en el tiempo de coagulación (CT) (A y B) o en el pico de trombina (C y D) analizados mediante ROTEM® o mediante TGT respectivamente, en pacientes con deficiencia de FVII de grado III con inhibidor, de grado III sin inhibidor, o igual/ menor al grado II. Los símbolos y las barras verticales representan la media ± SD. Las bandas sombreadas en gris corresponden al rango de referencia obtenido en controles sanos.

Tabla II. Efecto <i>in vitro</i> de rFVIIa o anti-TFPI en la formación de trombos (AUC) analizados con T-TAS® en pacientes con deficiencia de FVII			
#Paciente	Severidad del sangrado*	<i>In vitro Spiking:</i>	T-TAS® (Chip AR) Flujo: 600 s-1 AUC [1070-1486]
#1	Grado III	Basal	21.5
		rFVIIa (1 µg/ml)	1136.8
		Anti-TFPI (400 ng/ml)	1017.9
#2	Grado III	Basal	42
		rFVIIa (1 µg/ml)	1838.2
		Anti-TFPI (400 ng/ml)	1195
#3	Grado III	Basal	8.9
		rFVIIa (1 µg/ml)	1423.3
		Anti-TFPI (800 ng/ml)	195.8
#4	Grado III	Basal	11.6
		rFVIIa (1 µg/ml)	1230.6
		Anti-TFPI (800 ng/ml)	504.3
#5	Asintomático	Basal	1243.7
		rFVIIa (1 µg/ml)	1286.7
		Anti-TFPI (800 ng/ml)	1278.9
#6	Grado II	Basal	86.5
		rFVIIa (1 µg/ml)	1473.7
		Anti-TFPI (800 ng/ml)	1546.3

AUC: área bajo la curva. \*Categorías de severidad de sangrado según el European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD). Valores en cursiva: fuera del rango normal de referencia [indicado entre corchetes].

## PO-418. Investigación del efecto modulador del riesgo trombotico de los niveles de factor XI en pacientes con déficit congénito de antitrombina

Cano Alburquerque, P<sup>1</sup>; Bravo Pérez, C<sup>2</sup>; Miñano, A<sup>2</sup>; Pagán, J<sup>3</sup>; Cifuentes Riquelme, R<sup>2</sup>; de la Morena Barrio, B<sup>2</sup>; Garrido Rodríguez, P<sup>2</sup>; Vicente, V<sup>2</sup>; Lozano, ML<sup>2</sup>; Corral, J<sup>2</sup>; de la Morena Barrio, ME<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER. Murcia. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

**Introducción:** Cualquier desequilibrio del balance hemostático puede ocasionar desordenes tanto tromboticos como hemorrágicos. Así, la deficiencia de un anticoagulante como la antitrombina (AT) causa una grave trombofilia. En el otro lado de la balanza, el déficit de factor XI (FXI), un defecto posiblemente subestimado, incrementa el riesgo hemorrágico. En ambos desordenes existe una gran heterogeneidad clínica, parcialmente explicada por el tipo de defecto, y especialmente en el caso de la deficiencia de AT, pero que admite más elementos moduladores. El desequilibrio hemostático también puede conllevar utilidades terapéuticas. Recientemente, la inhibición del FXI ha sido utilizada con finalidad antitrombótica, con la ventaja de asociar un menor riesgo hemorrágico que los tratamientos antitrombóticos

convencionales. En el lado opuesto, el silenciamiento de la AT se está mostrando como una terapia eficaz que protege del riesgo hemorrágico en pacientes con hemofilia.

**Objetivo:** Evaluar el posible efecto modulador del riesgo trombotico que pudiera tener la deficiencia de FXI en pacientes con déficit congénito de AT.

**Métodos:** El estudio se realizó en 167 pacientes con deficiencia congénita de AT. Los niveles de FXI se determinaron con un nuevo sistema funcional, desarrollado por nuestro grupo, que evalúa mediante un sustrato cromogénico (SC) específico (S-2366, Chromogenix<sup>®</sup>) la actividad del FXI activado con kaolina. La curva de calibración se estableció con plasma de pacientes con deficiencia congénita de FXI y diferentes niveles de FXI conocidos. Este método es válido en muestras anticoaguladas. Los resultados se validaron mediante *Western Blot* y densitometría por ImageJ<sup>®</sup>.

**Resultados:** El método de determinación de FXI mediante SC tuvo un coeficiente de variación intra en interexperimental de 6,3 % y 5,6 %, respectivamente. Las características de los pacientes se describen en la [tabla I](#). Identificamos 13 (7,8 %) pacientes con FXI:SC < 75 %, todos leves-moderados (actividad 48-74 %). Siete casos con FXI:SC < 75 % presentaron trombosis (53,8 %), todos con deficiencia de AT grave tipo I excepto un caso (p = 0,029). De hecho, en los pacientes con déficit de AT tipo II, aquellos con niveles de FXI:SC < 75 % mostraron una tendencia a desarrollar menos trombosis (16,7 vs 43,6 %, p = 0,195). Finalmente, analizando los pacientes con trombosis y déficit de AT tipo II, solo 1/42 presentó FXI:SC < 75 % (p = 0,058); este paciente tuvo un accidente cerebrovascular y presentaba múltiples

Tabla I. Características clínicas de los pacientes

	Todos n = 167	FXI:SC < 75 % n = 13	FXI:SC > 75 % n = 154	p
Sexo mujer n (%)	115 (68,9 %)	7 (53,8 %)	108 (70,1 %)	0,181
Edad (años) mediana (IQ)	37,0 (30,0-50,0)	31,0(27,0-52,0)	37,5 (30,0-49,5)	0,604
Tipo déficit AT: I / II n (%)	67 (40,1 %) / 100 (59,9 %)	7 (53,8 %) / 6 (46,2 %)	60 (39,0 %) / 94 (61,0 %)	0,223
FXI:SC (%)	86,8±11,9	65,1±7,8	88,6±10,3	< 0,001
Trombosis n (%)	85 (50,9 %)	7 (53,8 %)	78 (50,6 %)	0,527
Con déficit AT tipo I n (%)	43 (50,6 %)	6 (85,7 %)	37 (47,4 %)	0,058
Con déficit AT tipo II n (%)	42 (49,4 %)	1 (14,3 %)	41 (52,6 %)	
Edad primer episodio trombosis (años) media (DS)	35,9±17,1	28,3±12,9	36,6±17,3	0,192
Pacientes con recurrencia trombotica n (%)	19 (22,4 %)	3 (42,9 %)	16 (20,5 %)	0,183

FXI: factor XI; SC: sustrato cromogénico; AT: antitrombina; IQ: intercuartil; DS: desviación estándar.

factores de riesgo cardiovascular. Las características clínicas de la trombosis, edad del primer evento o recurrencia no diferían significativamente según los niveles de FXI:SC.

**Conclusiones:** Este estudio muestra la importancia que tiene en el sistema hemostático la combinación de alteraciones que afectan a elementos anti y procoagulantes. Aportamos una nueva evidencia de que la deficiencia de FXI está subestimada y debe ser evaluada en el déficit congénito de AT y otras trombofilias, ya que podría ser un factor que module el pronóstico clínico. Según nuestros datos, que por su reducido tamaño muestral deben ser validados en cohortes multicéntricas que incluyan más pacientes, los niveles FXI:SC < 75 % no confieren protección antitrombótica en pacientes con déficit congénito de AT tipo I, aunque podrían ser protectores en pacientes con deficiencia tipo II. Queda por determinar si deficiencias de FXI más graves pudieran conferir mayor protección antitrombótica, y así poder plantear si la terapia anti-FXI pudiera tener utilidad en pacientes con trombofilias congénitas.

*Financiación:* PI21/00174, PI21/00137; FI19/00048, CM20/00094 (ISCIII&FEDER).

**PO-419. La importancia de las pruebas funcionales en el diagnóstico de los trastornos congénitos cualitativos del fibrinógeno (TCCF)**

Patrício, D<sup>1</sup>; Haojie, X<sup>2</sup>; Brites, T<sup>2</sup>; Pinheiro, J<sup>1</sup>; Luís, T<sup>1</sup>; Salvado, R<sup>1</sup>; Tomaz, J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Referência Coagulopatias Congénitas. Serviço de Sangue e Medicina Transfusional. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup>Departamento Ciências Biomédicas Laboratoriais. Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra. Coimbra, Portugal

**Introducción:** Los TCCF son un grupo heterogéneo de anomalías raras del fibrinógeno (Fib) clasificadas, según sus niveles funcionales (Fib-C) y antigénicos (Fib-Ag), como disfibrinogenemia o hipodisfibrinogenemia presentando un amplio espectro de síntomas clínicos. Nuestro objetivo es identificar datos de laboratorio relevantes para establecer un diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de TCCF en pacientes asintomáticos o con diátesis hemorrágica/trombótica.

**Métodos:** Se analizó el plasma citratado de 9 pacientes: TP, aPTT, TT, TT con trombina diluída (dTt), Tiempo de Reptilasa (RT) y Fib-C en ACLTOP550CTS (Werfen®) y Fib-Ag por inmunodifusión radial con kit NOR-Partigen Fibrinogen (Siemens®).

**Resultados:** De los 9 pacientes, 7 eran sintomáticos (5 con historia trombótica y 2 hemorrágica) y 2 asintomáticos (paciente 7 con antecedentes familiares trombóticos y paciente 3 que presentaba TTPa prolongado en estudio preoperatorio). Todas las muestras tenían un TT prolongado excepto las de los 2 pacientes con fenotipo hemorrágico, uno de ellos “paciente 8” con prolongamiento aislado del RT. El Fib-C estaba disminuido en la mayoría de los casos (5 pacientes) con resultados variables (media de 174 mg/dL). El valor medio de Fib-Ag (171 vs 103 mg/dL) y de Fib-C (202 vs 109 mg/dL) fue mayor en la sospecha de disfibrinogenemia que en la de hipodisfibrinogenemia (Tabla I).

**Tabla I. Estudios funcionales de rutina y de fibrinógeno de 9 pacientes no emparentados y su caracterización clínica, fenotípica y genotípica**

Paciente	Edad/género	PT (s)	tpa (s)	TT (s)	TT paralelismo:	TR (s)	Fib-C (mg/dL)	Fib-Ag (mg/dL)	Datos clínicos	Historia familiar	Presencia de variantes#	Fenotipo
1	8/M	12,4	33,4	21,6	No	17	114	92,5	Trombosis	Sí	Stand by	Hipodisfibrinogenemia?
2	23/F	14	34	18,8	No	14,5	216	171	Trombosis	No	Stand by	Disfibrinogenemia?
3	6/M	12,7	33,3	23	No	12	114	120	Asintomático	No	Sí	Hipodisfibrinogenemia
4	21/M	11,5	34,7	18,6	No	14	174	171	Trombosis	Sí	Stand by	Disfibrinogenemia?
5	38/F	11,9	26,2	16,7	No	11,6	215	171	Hemorragia (ISTH BAT SCORE = 4)	Sí	Sí	Disfibrinogenemia
6	71/F	11,7	26,2	19,6	No	15	172	140	Trombosis	Sí	Stand by	Hipodisfibrinogenemia?
7	62/F	10,4	28,6	19,3	No	17	652	NA	Asintomático	Sí	Sí	Disfibrinogenemia
8	48/F	11,9	25,4	16,2	Sí	27	279	NA	Hemorragia (ISTH BAT SCORE = 1)	Sí	Sí	Disfibrinogenemia
9	82/F	14,9	28,6	51,9	NA	NA	37	60	Trombosis	No	Sí	Hipodisfibrinogenemia

Valores de referencia (edad adaptada): PT: (6-10 años): 10-14,6s (> 18 años): 9,2-12,2s; APTT: (6-10 años): 26,9-38,7s (> 18 años): 27,8-36,3s; TT: 10-17s; RT: 10-22 s; Fib-C: (6-10 años): 171-537 mg/dl (> 18 años): 213-422 mg/dl; Fib-Ag: 180-350 mg/dl. s: segundos; M: hombre; F: mujer; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; TT: tiempo de trombina; TR: tiempo de reptilasa; Fib-C: prueba de fibrinógeno funcional (prueba de Claus); prueba de antígeno de fibrinógeno (inmunodifusión radial); ISTH-BAT SCORE: International Society on Thrombosis and Haemostasis; Bleeding Assessment Tool Score; NA: resultados no disponibles, insuficiencia de la muestra; +: curvas de paralelismo del tiempo de trombina con trombina diluída 1:1, 1:5, 1:10 con plasma de pacientes hacia un plasma de pool casero normal, para evaluar el comportamiento de la polimerización de la fibrina; #: todas las variantes presentan un genotipo heterocigoto y se obtuvieron a partir de un panel de secuenciación de nueva generación de 43 genes asociados a anomalías de los factores de coagulación realizado por un laboratorio externo, que utilizó la nomenclatura HGVS y consideró *in silico* todas las variantes como patógenas, excepto la del paciente 8, que era potencialmente patógena; stand by: estudios no concluidos-procediendo a MLPA (multiplex-ligation dependent probe amplification).

No fue encontrado paralelismo frente a plasma normal en la dTT en 7 muestras, posiblemente relacionado con una alteración de la polimerización de la fibrina. En estas muestras se evaluaron los parámetros del análisis de la forma de la onda del coágulo (FOA) del TT y se encontró que el TCCF mostraba una menor amplitud de la curva ( $\bar{X} = 115,8$  [SD:38,1] vs 290,5 [SD:52,7] mAbs), menor aceleración máxima ( $\bar{X} = 138,7$  [SD:31,5] vs 320,3 [SD:59,1] mAbs) y velocidad ( $\bar{X} = 98,5$  [SD:6,7] vs 189,3 [SD:34,3] mAbs) de reacción que las muestras normales ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1). Nuestras observaciones funcionales/clínicas

sobre 5 de nuestros supuestos fenotipos de TCCF fueron confirmadas por estudios moleculares.

**Conclusiones:** Los resultados funcionales son determinantes para orientarnos hacia un diagnóstico diferencial de TCCF, a pesar de su variabilidad y limitaciones. Además, los parámetros dTT y FOA demostraron ser una herramienta útil en la presunción de estos trastornos. Una historia clínica cuidadosa junto con los estudios de genotipo confirma las observaciones funcionales, contribuyendo para orientar la terapéutica y el seguimiento adecuados.

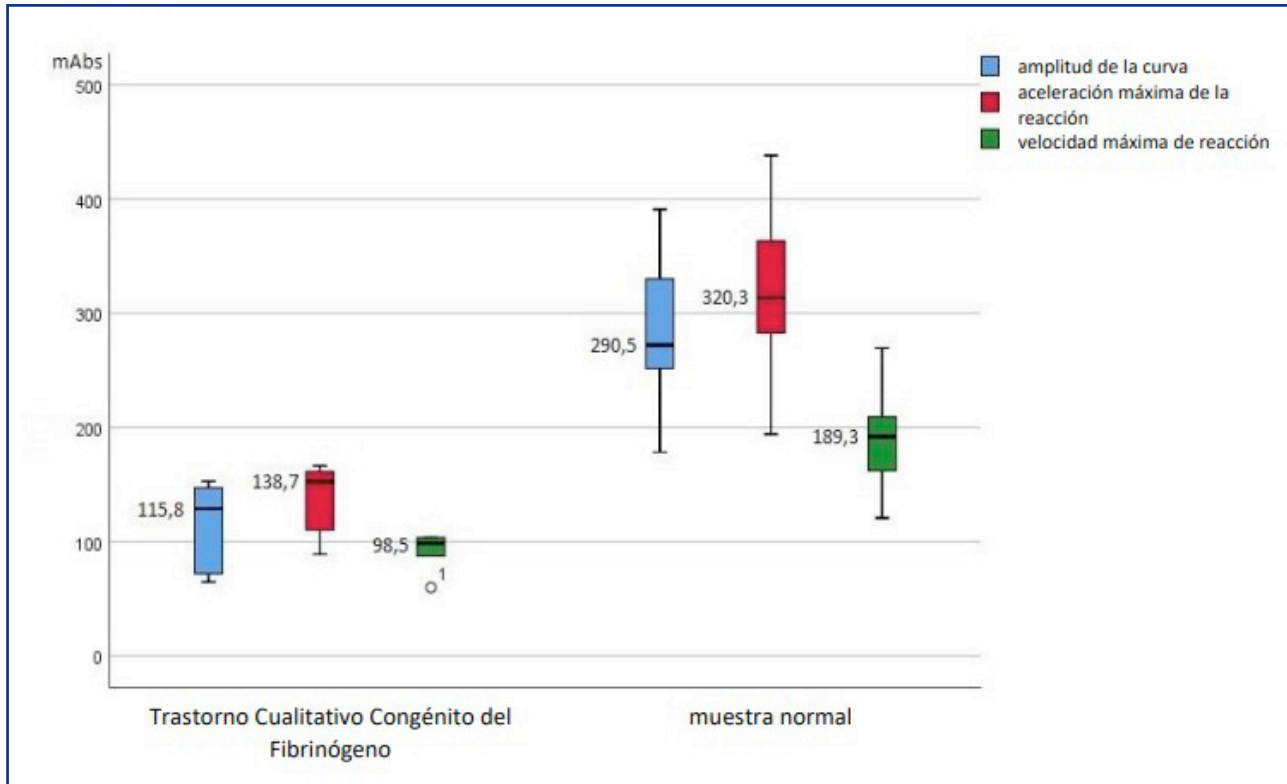


Figura 1. Comparación e Boxplot del análisis de la forma de onda del coágulo entre el trastorno cualitativo del fibrinógeno congénito y la muestra normal.

## PO-419b. Factor V. El invitado inesperado

Jiménez Bárcenas, Reyes<sup>1</sup>; Díaz Canales, Dana<sup>1</sup>; Moreno Carrasco, Gloria<sup>1</sup>; López Jaime, Francisco<sup>2</sup>; Grana Costa, Mariela Irene<sup>1</sup>; Jarava Rol, Guadalupe<sup>1</sup>; López Ruiz, Antonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Málaga. <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** El déficit de factor V (FV) es una patología rara, de herencia autosómica dominante y prevalencia estimada de 1 a 9 casos por millón de habitantes. Se consideran hemostáticos niveles de FV de 10-20 UI/dL, por lo que únicamente suelen ser sintomáticos los casos con niveles inferiores, que se diagnostican al nacimiento o en edades tempranas. La inciden-

cia de inhibidores frente a I FV es todavía más rara, con unos 200 casos globales publicados. Existen casos sin clínica hemorrágica y otros con manifestaciones hemorrágicas graves, además, algunos casos se han relacionado con eventos trombóticos. Se presentan dos casos clínicos relacionados con la deficiencia de factor V acontecidos en el mismo semestre en un hospital comarcal.

### Casos clínicos:

**Caso 1:** Mujer de 74 años, con antecedente de enfermedad de Crohn y trombosis de repetición por trombofilia familiar por FV Leiden homocigoto, que ingresa por cuadro febril. Nos consultan por INR elevado (en torno a 1.7) a pesar de retirada de warfarina durante varios días para un procedimiento invasivo. El ratio del tiempo de tromboplastina



parcial activada (TTPar) estaba también ligeramente elevado y ambos tiempos corregían al realizar el test de mezcla con plasma normal. El hemograma y la dosificación de fibrinógeno fueron normales. Se realiza dosificación de factores y se indica administración de vitamina K, sin mejoría en el INR. En la dosificación factorial se encuentra un FV de 14 UI/dL (repetido 12 UI/dL), con factores VII, II y X dentro de la normalidad. Ante estos hallazgos se repite la resistencia a proteína C activada, que resulta positiva (ratio 0.8) y la mutación Leiden del gen del FV, que se comprueba en forma homocigota. Tenemos, por tanto, la coexistencia de un FV Leiden homocigoto, con una deficiencia de FV, sin manifestaciones hemorrágicas y trombosis de repetición.

**Caso 2:** Varón de 77 años, sin antecedentes de interés, que ingresa con un cuadro de dolor abdominal y en el que se encuentra un ratio del tiempo de protrombina (TPr) elevado (en torno a 6). El TTPar estaba también elevado y ambos tiempos no corregían al realizar el test de mezcla con plasma normal. El hemograma y la dosificación de fibrinógeno fueron normales. El paciente no se encontraba en tratamiento con ningún fármaco anticoagulante, no presentaba ningún tipo de sintomatología hemorrágica ni tenía historia familiar ni personal hemorrágica. Se realizó una dosificación de factores en la que resultó un FV 5.5 UI/dL, con resto de factores en valores dentro de la normalidad; un test para despistaje de inhibidor, que fue positivo y una cuantificación de inhibidor para FV que fue de 5.2 unidades Bethesda. Ante estos hallazgos y el diagnóstico de una patología neoplásica (cáncer pulmonar con posible afectación metastásica pancreática) que iba a requerir procedimientos invasivos, se comenzó prednisona 1 mg/kg/día con posterior “taper”, con la resolución completa de las alteraciones analíticas.

#### Discusión:

1. La coexistencia del déficit de FV y FV Leiden heterocigoto sin sintomatología hemorrágica está descrita en la literatura. No hemos encontrado otros casos de coexistencia de FV Leiden homocigoto con deficiencia de FV.
2. La presencia de inhibidores frente al FV es excepcional. Muchos casos, como el que presentamos, se presentan asociados a neoplasias, sin manifestaciones hemorrágicas y se resuelven espontáneamente o con tratamiento inmunosupresor.

## DIÁTESIS HEMORRÁGICA

### PO-420. Evaluación de niveles valle elevados de factor VIII en pacientes con hemofilia A grave. Experiencia en nuestro centro

Clavero López, Rubén; López Jaime, Francisco José; Doblaz Márquez, Alberto; Mena Santano, Ana María; Calavia Aranda, Eva María

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** La hemofilia A grave (HAG) se define por la presencia de niveles de factor VIII (FVIII) < 1 %. La profilaxis se basa en la administración de concentrados de factor en función del peso del paciente, la gravedad y el tipo de sangrado. Así, unos niveles valle entre 1-3 % serían adecuados para la mayoría de pacientes. La evidencia sugiere que un nivel mínimo de FVIII del 1 % puede no prevenir los episodios hemorrágicos en todos los pacientes con hemofilia. En publicaciones recientes (estudio PROPEL de fase 3) se ha demostrado que los pacientes con HAG que mantienen unos niveles valle de FVIII superiores a lo estándar (en torno al 10 %) presentan una disminución de las tasas de hemorragia. Este objetivo además se puede conseguir con los nuevos FVIII de vida media extendida (VME), que presentan una vida media mayor (14,5-19 horas).

**Objetivo:** Determinar el impacto de mantener niveles valle más elevados de FVIII en la tasa anual de sangrado en pacientes con HAG en tratamiento profiláctico.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de 11 pacientes con HAG en los que se instauró niveles valle de FVIII en torno al 10 % durante el último año. Se analizan tasas de sangrado previa y posterior a la medida, así como su relación con niveles valle, dosis de profilaxis y número de infusiones mensuales.

**Resultados:** 11 pacientes con diagnóstico de HAG en régimen de profilaxis con FVIII de VME. Todos los pacientes eran hombres y la media de edad fue de 40,5 (20-59) años. El 36,3 % de ellos presentaba serología positiva para VIH, el 18,1 % para VHB y el 36,3 % para VHC. El motivo más frecuente para aumentar los niveles valle fue un nivel de actividad física elevado. Los intervalos de dosificación oscilaron entre cada 72 y 96 horas, y 2 días en semana. La media de niveles valle alcanzados fue de 10,78 % (5-15,6 %) mientras que el pico (extraído a las 3-4 horas posinfusión) fue de 102,6 %. La vida media de los diferentes FVIII de VME fue de 23,22 horas (17,75-31,75), que destaca por ser superior a los publicados en los ensayos clínicos. Dichos resultados se explicarían por los altos niveles de factor de von Willebrand (FvW) que presentan este selecto grupo de pacientes, determinándose una media de FVW:Ag de 156 % y un FvW:Rco de 158 %. La tasa anual de sangrado (TAS) disminuyó a la mitad frente a niveles estándar de factor (mediana de TAS: 1 vs 2), al igual que las tasas de sangrado espontáneo y articular. El número de unidades totales recibidas mensualmente fueron de 22500 UI con una mediana de infusiones de 10 mensuales. No se han observado eventos adversos en este grupo de pacientes (Tablas I y II; Fig. 1).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestra población demuestran que los niveles valle de FVIII elevados disminuyen la tasa de sangrados considerablemente en pacientes con HAG. En nuestra población a estudio, los niveles elevados de FvW han influido en la mayor vida media del factor, y la facilidad para poder optar por esta medida. No obstante, se necesitan más estudios con una mayor población para poder extrapolar resultados.

Tabla I. Resultados con niveles valle elevados	
	Niveles FVIII elevados
<i>Número de infusiones por mes</i>	
Media	10
Mediana (rango)	9,1 (7,5-10)
<i>Dosis profilácticas mensuales (UI)</i>	
Media	22500
Mediana (rango)	24837 (15000-34285)
<i>FvW:Ag</i>	
Media	156 %
Mediana (rango)	1,46 (0,98-2,39)
<i>FvW:Rco</i>	
Media	158 %
Mediana (rango)	1,54 (0,79-1,91)
<i>Niveles valle FVIII</i>	
Media	10,78 %
Mediana (rango)	9,7 (5-15,6)
<i>Pico</i>	
Media	104,7 %
Mediana (rango)	102,6 (67,1-134)
<i>Vida media (horas)</i>	
Media	23,22
Mediana (rango)	22,25 (17,25-31,75)

Tabla II. Tasas de sangrado articular		
	Niveles FVIII 1-5 %	Niveles FVIII elevados 5-12 %
<i>Total ABR</i>		
Media	1,68	0,59
Mediana (rango)	2 (0-3)	1 (0-1,5)
<i>Total ASBR</i>		
Media	1,04	0,18
Mediana (rango)	1 (0-2,5)	0 (0-1)
<i>Total AJBR</i>		
Media	1,41	0,59
Mediana (rango)	1 (0-3)	1 (0-1,5)

ABR: tasa anual de sangrados. ASBR: tasa anual de hemorragias espontáneas. AJBR: tasa anual de sangrado articular.

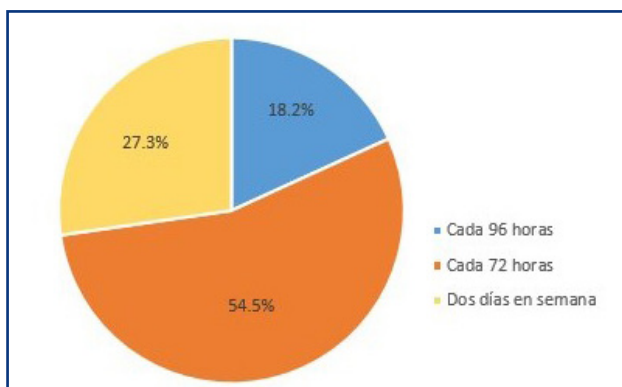


Figura 1. Frecuencia de administración de FVIII.

## PO-421. Sangrado mayor de evolución inesperada en pacientes con hemofilia A leve

Martínez Velandia, Angélica

Hospital Santa Bárbara. Soria

**Introducción:** Los eventos hemorrágicos en la hemofilia A leve (HAL) se producen en contexto postraumático o quirúrgico y raramente son espontáneos. Existe poca evidencia científica centrada en pacientes con HAL y sus resultados, y las recomendaciones de manejo suelen ser extrapoladas de las de la hemofilia A grave. Se ha descrito como complicación en un 5-10 % de pacientes con HAL la aparición de inhibidor, cuyo riesgo, además de ciertas mutaciones en F8, incrementa con la exposición a factor exógeno. El objetivo de esta revisión es describir los eventos hemorrágicos mayores de difícil resolución en una población de hemofílicos leves pertenecientes a un hospital comarcal.

**Métodos:** Se realiza una revisión retrospectiva desde junio de 2020 a junio 2021 de la atención de pacientes con hemofilia A leve en Hospital de Día. Se realiza un análisis descriptivo de la localización del sangrado, dosis y duración de reposición con factor VIII, y un análisis de posibles causas de evolución lenta.

**Resultados:** En el periodo de tiempo evaluado se han valorado 31 pacientes con eventos hemorrágicos, se encuentran 5 pacientes con 7 episodios de sangrado mayor (articular y muscular) cuya evolución es llamativa por la duración para la resolución. La media del F VIII basal está en torno al 20 %, la mayoría de eventos son de origen traumático (70 %). La duración media de administración de factor VIII sustitutivo fue de 10,5 días y la dosis media administrada fue de 35 U/kg. De ellos, en solo 3 se objetivó resolución completa, en otros 3 casos la respuesta fue parcial con posterior pérdida de seguimiento y en 1 caso resangrado en misma localización a los 10 días tras resolución completa. 4 de los 5 pacientes cuentan con dosificación pico y valle, con valle > 50 % que hacen poco probable la presencia de un inhibidor (no cuantificado por características de Hospital Comarcal).

### Conclusiones:

1. Los episodios descritos presentan una duración superior a la esperada, con base en literatura descrita en Hemofilia A grave para eventos articulares (3-4 días) y musculares (5-7 días). No hay evidencia de infratratamiento y es poco probable la presencia de inhibidor al tener un valle adecuado (> 50 % de factor VIII).
2. Tras analizar cada caso individualmente, no se encuentran factores comunes para predecir la evolución tórpida. En 3 eventos se objetiva retraso en el inicio de tratamiento por parte del paciente.

*Conflicto de intereses: no conflicto de intereses.*

### Bibliografía:

1. Hanley J, et al. Haemophilia (2017), 1-10. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline.

**PO-422. Manejo clínico de paciente con hemofilia A adquirida y múltiples recaídas**

**Doblas-Márquez, Alberto; Carrión-Frías, José Luis; López-Jaime, Francisco José; Pérez-Raya, María; Mena-Santano, Ana María; Calavia-Aranda, Eva**

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HAA) es una diátesis hemorrágica rara con una incidencia de 1-1.5 casos por millón de habitantes/año. Se asocia a enfermedades autoinmunes, malignidad, embarazo, infecciones y medicamentos, aunque el 50 % de los casos son idiopáticos. La clínica inicial suele presentar como un *sangrado espontáneo o tras traumatismo leve*, junto con un *TTPa prolongado* que no corrige con test de mezclas. El diagnóstico de confirmación se basa en demostrar *niveles bajos de Factor VIII (FVIII)* y la presencia de un *inhibidor frente al FVIII*. El tratamiento consiste en la administración urgente de agentes bypass, inmunosupresión (IS) para erradicar el inhibidor, tratar la causa desencadenante y disminuir el riesgo protrombótico e infeccioso. El 60-80 % de los pacientes consiguen alcanzar remisión completa (RC) con este plan terapéutico. Un 12-18 % de los pacientes recaerán, definiéndose esta como el descenso de los niveles de FVIII y reaparición del inhibidor en un paciente que ha alcanzado previamente RC. En esta situación, no existe evidencia sobre qué régimen usar, siendo la IS junto con Rituximab una estrategia eficaz para estos pacientes.

**Objetivos:** Presentar un caso de un paciente con HAA con múltiples recaídas y su manejo terapéutico.

**Material y métodos:** Varón de 75 años que como antecedentes destacan artritis reumatoide seronegativa y gota tofácea crónica en tratamiento con metotrexate 15mg/semanal y prednisona 5 mg/12 h, con escasa adherencia terapéutica. En junio de 2018 acude a Urgencias por heridas sangrantes en ambos miembros superiores de difícil control y varios hematomas. En el estudio

analítico se objetiva TTPa ratio de 3.25 con test de mezclas que no corregía. Se realizó dosificación de factores y determinación de inhibidor, siendo compatible con HAA con niveles de FVIII del 0 % e inhibidor de 35 Unidades de Bethesda (UB). Inició tratamiento bypass con rFVIIa a dosis de 90 mcg/kg, IS con corticoides (CTC) 1 mg/kg, y Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal x 4 dosis. Tras mala respuesta inicial, se asoció ciclofosfamida (CFM), alcanzando 1ª RC en diciembre de 2018. Como incidencias presentó un episodio de neutropenia febril y fue diagnosticado de Fibrilación Auricular. En el seguimiento en consulta se objetivó descenso progresivo de los niveles de FVIII, diagnosticándose de 1ª recaída en noviembre de 2019 por lo que reinició IS con CTC y CFM alcanzando en marzo de 2020 la 2ª RC. Al suspender la IS presentó una 2ª recaída, esta vez precoz, en abril de 2020 por lo que se asoció Rituximab a los CTC y CFM, alcanzando la 3ª RC en septiembre de 2020 (Figs. 1 y 2).

**Resultados:** El paciente se ha mantenido en RC desde entonces, pero en marzo de 2022, presentó la 4ª recaída, esta vez con clínica sangrante con hemartros en codo izquierdo y rodillas. Se objetivó TTPa ratio de 3.8, niveles de FVIII del 0 % e inhibidor de 15UB. Se inició tratamiento bypass con rFVIIa a dosis de 90mcg/kg y tratamiento IS con CTC a 1 mg/kg y Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal x 4 dosis. Desde el inicio del tratamiento el paciente no presentó nuevos sangrados, objetivándose mejoría progresiva del TTPa ratio, niveles de FVIII e Inhibidor, normalizándose a las 4 semanas.

**Conclusiones:**

1. La HAA es una entidad poco frecuente que precisa tratamiento urgente e individualizado para minimizar el riesgo infeccioso y cardiovascular.
2. Es necesario un seguimiento estrecho, ya que las recaídas son frecuentes.
3. En pacientes con HAA en recaída/refractario, la inmunosupresión combinada con rituximab resulta una estrategia eficaz.

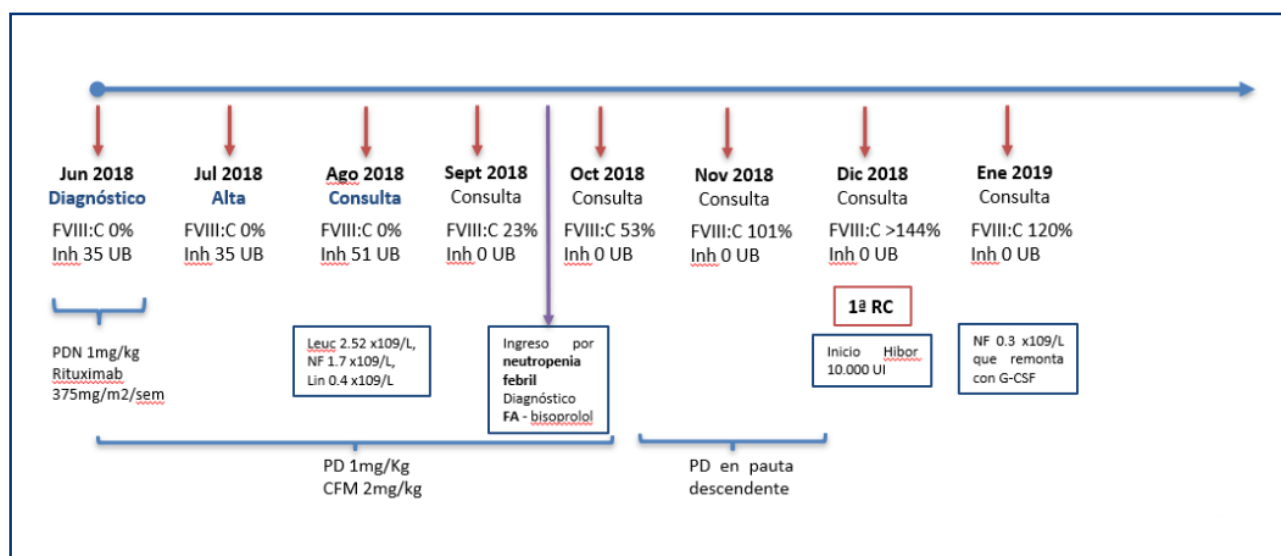


Figura 1.

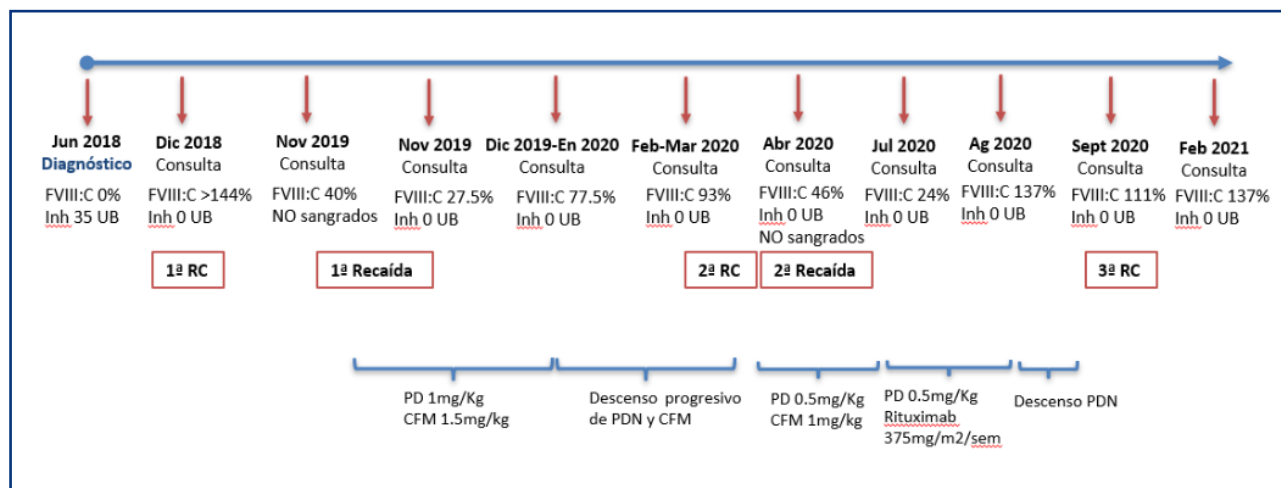


Figura 2.

**PO-423. Factor rVIII de cadena única (Ionoctocog alfa) en el manejo perioperatorio: experiencia en vida real en un centro de referencia**

**Benítez Hidalgo, Olga; Cortina, Vicente; Juárez Giménez, Juan Carlos**

Hospital Universitari Vall d’Hebron. Barcelona

**Introducción:** El factor VIII de cadena única (single chain; SC) (rVIII-SC) es un factor VIII (FVIII) de dominio B truncado compuesto por cadenas pesadas y ligeras enlazadas de forma covalente, que proporciona una mayor estabilidad y una mayor afinidad de unión al factor von Willebrand que otros FVIII recombinantes (rFVIII). El rVIII-SC ha demostrado que es eficaz y tiene un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza en el tratamiento y la profilaxis de pacientes con hemofilia A. A destacar los resultados sobre la eficacia hemostática y la seguridad del rVIII-SC en los pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave sometidos a cirugía. En cuanto al manejo de pacientes de formas leves no hay estudios disponibles.

**Objetivo:** Describir la experiencia clínica en vida real en el manejo perioperatorio con rVIII de cadena única en pacientes afectados de hemofilia A leve.

**Métodos:** Se incluyen 13 pacientes: 12 hemofilia A leve y una portadora con niveles bajos de FVIII, sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos y cuyo manejo hemostático perioperatorio se realizó con rVIII-SC. La dosis se determinó según las recomendaciones de la FMH, las guías de práctica clínica del centro y el tipo de cirugía. Se evaluó la eficacia hemostática mediante una escala de 4 grados (Tabla I).

**Resultados:** Se realizaron 15 cirugías en 13 pacientes, 10 (76.9 %) de los cuales nunca había recibido previamente tratamiento con FVIII (PUP). La mediana de edad era 43.3 años (7-81). Se les realizó previamente a la cirugía un estudio para ver la respuesta individual al rVIII-SC después de la administración de una dosis individualizada según el peso del paciente. El 80 % (12/15) de las cirugías se trataron de procedimientos quirúrgicos mayores y el rVIII-SC se administró en forma de bolus en todas las intervenciones mayores y menores. La mediana de consumo pre/intraoperatorio de rVIII-SC fue de 33.55 UI/kg (15-46,29) y la mediana de consumo total de rVIII-SC: 51.47 UI/kg (15-265,82) incluidas las dosis previas a la cirugía. En cuanto a la eficacia hemostática, un paciente requirió una dosis extra de rVIII-SC por sangrado tras timpanoplastia por lo que fue calificada como buena. El resto fueron calificadas como excelentes. Los pacientes presentaron buena tolerancia al rVIII-SC. Sin observarse acontecimientos adversos. Ninguno de ellos desarrolló inhibidor frente a FVIII ni presentó eventos tromboembólicos

Tabla I. Calificación de la eficacia	
Calificación de la eficacia	Descripción
Excelente	Hemostasia sin diferencias clínicas significativas respecto a un paciente sin déficit de factor y sin otra intervención hemostática. Pérdida de sangre ≤ 20 % mayor de lo previsto
Buena	Hemostasia normal o levemente alterada; pérdida de sangre estimada > 20 %, pero ≤ 30 % de lo previsto
Moderada	Hemostasia moderadamente alterada; pérdida de sangre estimada > 30 % de lo previsto
Mala/sin respuesta	Hemostasia gravemente alterada y/o intervención hemostática adicional necesaria

**Conclusiones:**

1. La experiencia en nuestro centro indica que rVIII como tratamiento hemostático en pacientes con hemofilia A leve sometidos a cirugía es un régimen eficaz y con buen perfil de seguridad.
2. Aunque si bien es necesaria ampliar la experiencia en la población de pacientes leves para extraer conclusiones sólidas.

### PO-424. Nuevo paradigma en el tratamiento de la hemofilia B: experiencia en vida real con Idelvion®

Sierra Aisa, Cristina; Moretó Quintana, Ana; Ojinaga Begoña, María José; García-Ruiz, JC

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizcaia

**Introducción:** La profilaxis es el tratamiento estándar para las personas con hemofilia grave, algunas personas con hemofilia moderada, o aquellas con alto riesgo de hemorragia espontánea potencialmente mortal. En pacientes con hemofilia B, la profilaxis con factores de vida media extendida permite reducir la carga de la profilaxis y aumentar los intervalos de infusión. Idelvion® (rIX-FP), es una proteína de fusión formada por el FIX recombinante

y albúmina humana recombinante, con un perfil farmacocinético mejorado para ampliar el intervalo de dosificación en profilaxis.

**Métodos:** Se incluyen 10 pacientes en profilaxis con Idelvion®. Las pautas de tratamiento se determinaron mediante estudio farmacocinético individualizado (plataforma WAPPS Hemo).

**Resultados:** Los 10 pacientes (mediana de edad 41.5) estaban en tratamiento con un rFIX-SHL (*short half life*) o derivado plasmático y se representan en la [tabla I](#). Las razones para modificar a los pacientes a un factor rFIX-EHL (*extended half life*) fueron la disminución del número de infusiones, la pretensión de aumentar los niveles valle (todos con niveles > 2 %) y por consiguiente, la mejora de la artropatía hemofílica. Tras varios meses de seguimiento tras el cambio, los pacientes presentan una mejora muy significativa de la calidad de vida, y la carga asistencial del centro en relación a estos pacientes B ha disminuido considerablemente tras el cambio a Idelvion®, al estar mejor protegidos con niveles valle más elevados, mejoría del dolor articular y de la propia artropatía. La tasa de sangrados ha sido de 0, excepto en el paciente número 2 que presentó un hematoma de psoas secundario a ejercicio físico intenso. Además, el consumo de FIX se ha reducido tras el cambio a Idelvion®.

**Conclusiones:** El cambio de SHL a Idelvion® ha supuesto una mejora muy significativa en la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo el número de infusiones, aumentando la protección articular y consiguiendo niveles valle muy superiores, manteniendo en todo momento un perfil de seguridad adecuado y reduciendo el consumo.

Tabla I. La mediana de seguimiento fue de 6,5 meses

n	Edad	Gravedad de la hemofilia	Tratamiento anterior	Dosificación tratamiento anterior	Dosificación actual con Idelvion en profilaxis	Nivel valle actual	Consumo actual	Consumo anterior
1	58	Grave	Immunine®	Profilaxis	62 UI/kg/14 días	5,8 %	6.000 UI/14 d	3.600 UI/120 h
2	19	Grave	Benefix®	Profilaxis	69 UI/kg/14 días	6,5 %	4.000 UI/14 d	4.000 UI/2 x sem
3	54	Grave	Immunine®	Demanda	52,2 UI/kg/21 días	3,8 %	3.500 UI/21 d	4.800 UI/14 d
4	73	Grave	Benefix®	Demanda	62,5 UI/kg/21 días	2,2 %	3.000 UI/21 d	Demanda
5	7	Moderada	Benefix®	Profilaxis	48 UI/kg/7 días	8,6 %	1.250 UI/7 d	1.250 UI/2 x sem
6	55	Grave	Immunine®	Profilaxis	45 UI/kg/14 días	6,5 %	3.500 UI/7 d	3.600 UI/2 x sem
7	40	Grave	Immunine®	Profilaxis	47 UI/kg/21 días	4,3 %	4.000 UI/21 d	4.800 UI/10 d
8	29	Grave	Immunine®	Profilaxis	54,5 UI/kg/14 días	2,7 %	3.000 UI/14 d	2.400 UI/sem
9	20	Moderada	Benefix®	Demanda	41,1 UI/kg/21 días	4 %	3.000 UI/21 d	Demanda
10	43	Moderada	Benefix®	Profilaxis	50,63 UI/kg/21 días	4,5 %	4.000 UI/21 d	3.000 UI/sem

### PO-425. Profilaxis con rFIX-FP: excelente experiencia en vida real en un centro de referencia

Benítez Hidalgo, Olga; Cortina, Vicente; Juárez Giménez, Juan Carlos

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** Los productos profilácticos FIX estándar para pacientes con hemofilia B requieren inyecciones frecuentes. Esto ha llevado al desarrollo de productos de vida media prolongada como rIX-FP (albutrepenonacog alfa), que han demostrado una buena eficacia en estudios clínicos.

**Objetivos:** Describir la experiencia real con rIX-FP en un centro de referencia.



**Métodos:** Estudio ambispectivo en pacientes con hemofilia B que cambiaron de productos SHL-FIX a rIX-FP y 1 paciente sin tratamiento previo que inició profilaxis con rIX-FP. Las variables de estudio fueron edad, frecuencia y dosis de infusión, tasas de hemorragia anualizadas (THA) y consumo de factor. También realizamos un análisis farmacocinético (PK) utilizando WAPPS-hemo.

**Resultados:** Cuatro pacientes (1 pediátrico y 3 adultos) cambiaron a profilaxis semanal con rIX-FP y 1 comenzó con un régimen quincenal. Posteriormente, 2 pacientes previamente tratados (PTP) cambiaron a un régimen quincenal, mientras que 2 PTP ampliaron su frecuencia a cada 21 días. En todos los PTP, las tasas anualizadas de sangrado articular y espontáneo se mantuvieron en 0,00 y la mediana (rango) de ABR fue de 0,92 (0,00-2,77) después de cambiar a rIX-FP. El nivel mínimo medio fue del 3,68 % (DE = 2,06) con el producto SHL-FIX y del 7,08 % (DE = 3) con rIX-FP en todos los intervalos de dosificación. Después de cambiar a rIX-FP, todos los PTP redujeron su tasa de infusión anual en un 50 % a 84 % y su consumo anual de FIX en un 61 % (59 %-67 %). Según el perfil farmacocinético individual obtenido con WAPPS-Hemo, la vida media de rIX-FP fue más de 110 horas en 4 pacientes, con un valor máximo de 181 horas.

**Conclusiones:** Esta es la primera experiencia real con albutreponacog alfa en una pequeña cohorte en España. En comparación con el tratamiento anterior, rIX-FP controló el sangrado, redujo las tasas de infusión y el consumo de factor, y aumentó los niveles mínimos de factor.

## PO-426. Hemofilia adquirida: experiencia en nuestro centro en los últimos 22 años

Acevedo García, Ana Belén; Galindo Navarro, Pablo; Rodríguez Gil, Miguel Ángel; Entrena Ureña, Laura

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno autoinmune causado por la formación espontánea de autoanticuerpos con capacidad de inhibir la actividad procoagulante de las proteínas del sistema hemostático, afectando principalmente al FVIII y más raramente al FX. Se trata de una enfermedad rara (~1-3 casos/millón de habitantes/año) con distribución bimodal en edad y género. Se caracteriza por la aparición de episodios hemorrágicos en pacientes sin antecedentes de coagulopatía, con una tasa de mortalidad elevada (9-33 %).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de HA tratados y en seguimiento en nuestro servicio desde el año 2000 hasta mayo de 2022.

**Resultados:** En los últimos 22 años se han tratado en nuestro centro un total de 11 pacientes con HA (Tabla I): ocho ancianos con una mediana de edad de 80 años (74-98) y tres mujeres jóvenes con una mediana de edad de 30 años (29-30), diagnosticándose en el puerperio o tras aborto. La mediana de seguimiento es de 39 meses (0-234 meses). La presentación clínica en nuestros pacientes fue como hemorragia inesperada (siete como hemorragias mucocutáneas, uno como hematoma muscular y dos

Tabla I. Resumen de los pacientes con HA en nuestro centro

	Edad (a)	Sexo	Seguimiento (m)	F VIII (%)	Inhibidor (UB)	Tipo hemorragia	Tratamiento antihemorrágico	Tratamiento inmunosupresor	Éxito
1	81	M	39	5	NC	Mucocutánea	rFVIIa x 2 días + TEX	PRED + CFM + Rituximab	Sí
2	74	V	5	8	25	Post-Qx	rFVIIa x 10 días	PRED + CFM	Sí
3	81	V	2	2,9	358	Mucocutánea	rFVIIa x 8 días	PRED + CFM	Sí
4	76	V	62	3	7,3	Post-Qx	TEX tópico	PRED + CFM	No
5	79	M	57	5	1,55	Muscular	rFVIIa x 18 días	PRED + CFM	No
6	84	M	7	1,7	33	Mucocutánea	rFVIIa x 10 días	PRED	No
7	76	V	5	10,3	1,7	No	No	PRED + CFM + Rituximab	No
8	98	M	0	0,7	NC	Mucocutánea	rFVIIa x 1 día	No	Sí
9	30	M	78	2	NC	Mucocutánea	TEX	PRED + Rituximab	No
10	33	M	234	1	26	Mucocutánea	rFVIIa x 8 días	PRED + CFM + Rituximab	No
11	29	M	150	5	102	Mucocutánea	rFVIIa x 2 días + TEX	PRED + Rituximab	No

PRED: prednisona; CFM: ciclofosfamida; TEX: ácido tranexámico.



como hemorragias posquirúrgicas), precisando tratamiento hemostático con Novoseven (rFVIIa) para control de la clínica de sangrado ocho de los pacientes (72.7 %). Dos de los tres restantes presentaban sangrados leves que se controlaron con ácido tranexámico y uno no precisó tratamiento al no presentar sangrado al diagnóstico. Todos los pacientes respondieron al agente bypass con desaparición de la clínica hemorrágica y estabilización de las cifras de hemoglobina. En todos los casos el inhibidor iba dirigido frente al FVIII. La media de factor VIII al diagnóstico fue de 4.05 % (0.7-10.3 %) con inhibidor de 69.3 Unidades Bethesda de media (1.5-358 UB). Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor de primera línea con corticoterapia, asociando ciclofosfamida en cinco pacientes y Rituximab en cuatro pacientes. Una paciente falleció al día siguiente del diagnóstico antes de empezar la inmunosupresión. Ocho pacientes presentaron una respuesta completa al tratamiento. De los pacientes que no respondieron a tratamiento de primera línea, una fue tratada en segunda línea con Rituximab con respuesta completa y otro paciente fallece por una complicación infecciosa antes de inicio de segunda línea. Tres pacientes sufren una recaída tras la respuesta completa, recibiendo tratamiento con prednisona y ciclofosfamida, siendo eficaz en dos de ellos. Como efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor, dos de los pacientes (20 %) fallecieron por complicaciones infecciosas graves (neumonía). La mortalidad de nuestra serie es del 36.3 % afectando en todos los casos al grupo de pacientes frágiles, siendo el 50 % de dicha mortalidad atribuible a complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor. De forma resumida, las características clínicas de estos pacientes, el tratamiento hemostático, la estrategia para la erradicación del inhibidor y la evolución se exponen en la [tabla I](#).

#### Conclusiones:

1. El rFVIIa es un fármaco eficaz y seguro en el control del sangrado, sin constatar complicaciones trombóticas en nuestra muestra. Asimismo, es de vital importancia la optimización de la terapia inmunosupresora para la erradicación del inhibidor, teniendo en cuenta sus potenciales efectos adversos.
2. En nuestra serie destacamos el aumento de la incidencia en el último año, habiéndose diagnosticado 8 casos en los 21 años previos y tres en el último. Dada la relación directa de la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, tal aumento de la incidencia podría estar en dicho contexto, aunque son necesarios más estudios para aclarar su papel en la HA.

### PO-427. Hemofilia A adquirida: diez años de experiencia en un centro de referencia

**Bernardino, Rita; Lima, Mara; Sousa, Beatriz; Aires, Anabela; Costa, Ana; Araújo, María Teresa**

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa, Portugal

**Introducción:** La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico raro, causado por autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) circulante, en pacientes sin historia previa de coagulopatía. Presenta una distribución bifásica: un primer pico en mujeres jóvenes y otro entre los 65-85 años, que afecta a ambos sexos. La mitad de los casos se asocian a procesos patológicos heterogéneos como enfermedades autoinmunes, patologías malignas, así como estadios fisiológicos como el embarazo, parto y puerperio. Sin embargo, la otra mitad son idiopáticos. Clínicamente se suele presentar en forma de equimosis y hemorragia mucocutánea. El diagnóstico laboratorial se basa en el hallazgo de prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), que no corrige en la prueba de mezclas, disminución de la actividad del FVIII y presencia de inhibidores del FVIII. El tratamiento consiste en lograr el control de las manifestaciones hemorrágicas, la erradicación del anticuerpo y tratar la enfermedad de base. El tratamiento hemostático se realiza con agentes baipaseantes: concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa) y concentrado de factor VII activado recombinante (FVIIar). El tratamiento inmunosupresor se realiza con corticoesteroides en monoterapia o asociados a rituximab o ciclofosfamida.

**Métodos:** Casuística y manejo de los pacientes con HAA en un centro de referencia de coagulopatías congénitas en los últimos 10 años.

**Resultados:** Presentamos 14 pacientes (10 hombres y 4 mujeres), con edad media de 74 años [20; 89]. Todos los pacientes presentaron hemorragia del tipo mucocutáneo, como hematomas musculares, hematuria y hemorragia digestiva, asociados a anemia [Hb 6,6; 11,4 g/dL]. El diagnóstico se realizó por el hallazgo de una prolongación del TPTa [45,4; 190], que no se corrigió en la prueba de mezclas y disminución de la actividad del FVIII [ $<0,50$ ; 15 %]. Se confirmó la presencia de inhibidores del FVIII, con titulación al diagnóstico entre [0,8 - 1130 UB]. Seis pacientes realizaron tratamiento hemostático con CCPa; uno con FVIIar y cinco con ambos fármacos. Dos no necesitaron tratamiento hemostático. El tratamiento inmunosupresor se realizó con prednisona (PDN) en monoterapia, 1 mg/kg/día, durante 4-6 semanas, en nueve pacientes. Dos realizaron PDN asociado a rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente, durante 4 semanas y dos realizaron PDN con ciclofosfamida 1,5-2 mg/kg/día máximo 6 semanas. Se logró la erradicación del inhibidor en nueve pacientes, cuatro fallecieron durante el diagnóstico y uno aún no había iniciado el tratamiento. El tiempo medio de hospitalización fueron 34 días [15; 62]. No se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.

#### Conclusiones:

1. La HAA es un trastorno hemorrágico autoinmune raro caracterizado por un fenotipo hemorrágico heterogéneo, que presenta una alta tasa de mortalidad.
2. Se debe sospechar de HAA en pacientes con manifestaciones hemorrágicas de comienzo agudo, sin historia previa de coagulopatía y con prolongación inexplicable del TTPa.
3. El tratamiento hemostático, así como el inmunosupresor deben iniciarse de forma inmediata, independiente de la titulación del inhibidor presentado.

**PO-428. Emicizumab para el tratamiento de la hemofilia adquirida tras el fracaso varias líneas y ante una complicación hemorrágica grave**

**Carrasco Expósito, Marina; Vilalta Setó, Noelia; Millón Caño, Juan Antonio; Mateo Arranz, José**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es una coagulopatía adquirida con alto riesgo hemorrágico causada por un autoanticuerpo contra el factor VIII. El tratamiento tiene dos objetivos, el primero es el control de la hemorragia, siendo el segundo la erradicación del autoanticuerpo. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico, cuya indicación aprobada es la hemofilia A con o sin inhibidor. Revisando la literatura hay publicadas pequeñas series del uso de emicizumab para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de la HA con buenos resultados y pocas complicaciones tromboembólicas. Presentamos un caso de HA con respuesta del tratamiento erradicador tras 4 líneas, y difícil control de la hemorragia.

**Caso clínico:** Mujer de 76 años que ingresa con hematoma muscular (TAC: hematoma glúteo izquierdo de 16x11x7 cm, sin signos de sangrado activo) y anemia (Fig. 1). En analítica aPTT 2.15, factor VIII:c 4.7 %, factor VIII:cr, inhibidor vía intrínseca positivo, unidades Bethesda 7 UI. Con todo se diagnostica de HA sin causa etiológica. Como antecedentes relevantes: hipertensión arterial, diabetes tipo II, cardiopatía isquémica y portadora homocigota mutación FV Leiden. **Tratamiento erradicador:** primer tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, por respuesta escasa se inicia Rituximab®, tras administrar la cuarta dosis, continua sin respuesta, por lo que inicia ciclofosfamida 2 mg/kg/día. Ante evento hemorrágico grave se administra en este momento inmunoglobulinas (dosis total 0.3 g/kg/x 5 días) sin respuesta. Tras 15 días de tratamiento con ciclofosfamida, continua sin respuesta por lo que se inicia micofenolato 1 g mg/12 h. Con esta cuarta línea de tratamiento presenta aumento progresivo de niveles de FVIII hasta la normalización (Fig. 2). **Tratamiento hemorragia:** control hematoma glúteo con 3 dosis de Novoseven® 7 mg. Tras la cuarta dosis de rituximab (paciente ambulatoria) presenta disminución del nivel de consciencia por lo que acude a UCIA diagnosticándose de hemorragia subaracnoidea espontánea (TAC hematoma intraventricular tetra ventricular, con hidrocefalia, desviación del septo interventricular, colapso parcial de surcos corticales de hemisferio cerebral izquierdo. Hematoma subdural frontal). Analítica con FVIII:c 27 %, que posteriormente disminuye manteniendo niveles entre el 5-12 % Se inicia Novoseven® 7 mg cada 3 h y se coloca derivación ventricular externa sin complicaciones quirúrgica. Presenta evolución tórpida con crecimiento de hematoma y drenaje por derivación de líquido hemático lo que se rota tratamiento hemorragia a FEIBA® 50 UI/kg/8 horas con control y mejoría de la hemorragia. Tras 15 días de tratamiento con FEIBA inicia aumento de tiempo de protrombina (TP 1.79), disminución de fibrinógeno (0.34 g/l) y aumento de dímero D (69900 ng/ml). Con sospecha de coagulopatía intravascular asociada a FEIBA se suspende con normalización de parámetros de CID. Se inicia emicizumab 210 mg/semana junto con Novoseven® la primera semana. Se administra un total de 3 dosis de emicizumab, con buena respuesta hemostática que se objetiva con tromboelastograma (NATEM) y clínicamente.

Se suspende al confirmarse niveles de FVIII, monitorizándose a partir del inicio de Novoseven® con FVIII cromogénico (Fig. 3) por no ser valorables niveles de F VIII coagulativos.

**Discusión:**

1. La HA es una enfermedad que requiere profesionales con experiencia en el manejo de la misma dada su complejidad.
2. Emicizumab es un tratamiento a valorar para el tratamiento de la hemorragia en los pacientes con hemofilia adquirida.
3. La monitorización de la respuesta con emicizumab es necesario realizar FVIII cromogénico.



Figura 1. TAC cerebral.

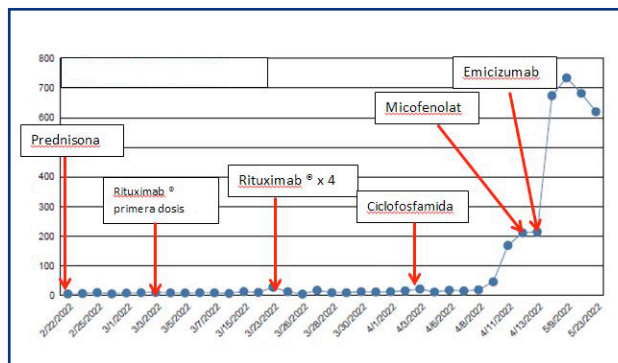


Figura 2. Niveles FVIII coagulativo.

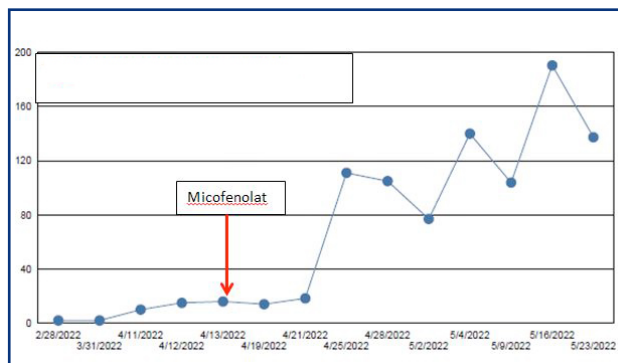


Figura 3. Niveles FVIII cromogénico.

### PO-429. Diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. A propósito de un caso

Rodríguez Miñón, Carmen; López de Ugarriza, Paula; Flórez Meana, Gabriel; Hernández de Castro, Isabel; Porro Camarero, Alberto; Martínez Carballeira, Daniel; Alonso Álvarez, Sara; Corte Buelga, José Ramón; Bernardo Gutiérrez, Ángel; Soto Ortega, Inmaculada

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Introducción:** La enfermedad de von Willebrand es la diátesis hemorrágica congénita más frecuente, afectando al 1 % de la población, con una alta frecuencia tanto de infra como de sobrediagnóstico. El concepto de la EVW se asienta sobre tres pilares fundamentales: es un trastorno hemorrágico, debido a una deficiencia cualitativa o cuantitativa de FvW y es una enfermedad hemorrágica hereditaria, con un patrón de herencia autosómico dominante, o menos frecuentemente, recesivo. Las pruebas de cribado que se usan son VWF:Ag, VWF:RCO, FVIII:C y VWF:RCo/VWF:Ag y las pruebas de subtipaje son RIPA, VWF:FVIII, VWF:CB y análisis de multímeros, para diferenciar los diferentes subtipos del tipo 2. El subtipaje es esencial ya que el manejo entre ellos difiere. No obstante, su diagnóstico sigue resultado complejo debido a la heterogeneidad de la clínica, y la ausencia de disponibilidad de la batería completa de pruebas en todos los laboratorios. Por otra parte, y a diferencia de otras coagulopatías congénitas, el estudio genético no siempre aporta un diagnóstico definitivo. El gen VWF se localiza en el cromosoma 12 y está formado por 52 exones, lo que hace que el estudio por el método de Sanger sea muy costoso. Además, en el cromosoma 22 entre los exones 23-34 se encuentra un gen homólogo al gen VWF. Por todo esto, este método se limita más al estudio de los subtipos 2, ya que la mayoría de las mutaciones responsables están localizadas en ciertos exones en concreto.

**Métodos y resultados:** Paciente mujer, estudiada inicialmente en enero 2002, a los 3 años de edad por clínica hemorrágica de repetición, siendo diagnosticada de enfermedad de von Willebrand tipo 3 (grave): FVIII:C: 9 %, FVIII: Cr 10 %, FvW:Ag 2 %, FvW: Rco N/A, FvW: CB 0.6 % y marcada disminución de todos los multímeros del FvW. Ambos progenitores están diagnosticados de EvW tipo 1 (leve). Desde el diagnóstico ha presentado distintos episodios hemorrágicos en forma de sangrado mucocutáneos (epistaxis, gingivorragias tras extracción dental, hematomas), articulares (hemartros de rodilla derecha y codo derecho, ambos postraumáticos), musculares y viscerales (hematurias, metrorragias). En una ocasión, precisó ingreso por anemia de hasta Hb 3,6 g/dL secundario a epistaxis. Actualmente, y desde hace años, está en seguimiento por ginecología, toma anovulatorios con control de la dismenorrea y sangrado moderado. Se realizó estudio genético en enero 2022 donde se observó la presencia en heterocigosis de dos variantes patogénicas en el gen VWF:

- c.2561G > A p.(Arg854Gln) asociada al fenotipo 2N.
- c.375\_376delGTinsC p.(Tyr126Thrfs\*49) asociado al tipo 3. Esta última, es la primera mutación de tipo *indel* descrita como causa de enfermedad de von Willebrand.

- Además se han identificado otras dos mutaciones, estas de significado clínico incierto: c.6197A > G p.(Asn1066Ser) y c.3319T > C p.(Tyr1107His), ambas descritas como asociadas al tipo 3.

#### Conclusiones:

1. En esta paciente se da un comportamiento clínico de coagulopatía grave con numerosos episodios hemorrágicos de distinta gravedad y en distintos órganos incluyendo articulaciones (poco frecuentes en la EVW).
2. Desde el punto de vista clínico y analítico el diagnóstico es de EVW tipo 3, pero el estudio genético ha permitido completar el diagnóstico, comprender mejor la clínica hemorrágica, consejo genético y asesoramiento familiar.
3. La asociación de estas 4 mutaciones no ha sido descrita en la base de datos de las bases genéticas del von Willebrand de la EAHAD.

### PO-430. Estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico de síndrome de von Willebrand adquirido. Experiencia de un centro

Carpizo Jiménez, N; Gómez-Cornejo Díaz, F; Gómez Lacuey, A; Llopis Giménez, A; Fernández Fontecha, E; Campano García, A; Pozas Mañas, MA; Bonis Izquierdo, E; Cantalapiedra Díez, A; Fernández Fernández, E; González Mena, B; Gutiérrez Pérez, O; Silvestre Cristóbal, LA; Urrutia Rodríguez, S; García Frade, LJ

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

**Introducción:** El síndrome de *von Willebrand* adquirido (SVWA) es una diátesis hemorrágica adquirida e infrecuente; se presenta en adultos sin historia personal o familiar de clínica hemorrágica. Aunque su etiopatogenia es diferente, su clínica y las alteraciones en las pruebas diagnósticas se parecen a las de la forma hereditaria, dificultando el diagnóstico. Típicamente se presenta con un patrón hemorrágico mucocutáneo leve o moderado. El SVWA es un desorden generalmente asociado a otros procesos subyacentes y que en muchas ocasiones pasa desapercibido o se puede llegar a confundir con otros cuadros hemorrágicos, por lo que probablemente esté infradiagnosticado.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de SVWA en el área oeste de Valladolid (Hospital Universitario Río Hortega). Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, tales como edad, sexo, enfermedad subyacente con terapias administradas y evolución, momento del diagnóstico y presentaciones hemorrágicas, así como parámetros de laboratorio más relevantes, puntuación en el IST-BATH e incidencia de episodios hemorrágicos anuales (ABR). Mediante el programa Excel 2019 se realizó un análisis de estadística descriptiva.

**Resultados:** Se ha analizado una serie de casos de seis pacientes pertenecientes al área oeste de Valladolid (HURH). La muestra analizada contaba con cuatro mujeres y dos varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 62 años y un rango 34-81.

Respecto a la patología subyacente, cerca del 67 % tenían diagnóstico de una hemopatía: dos una macroglobulinemia de Waldenström (en RC tras una línea de tratamiento) y dos una TE (con tratamiento acitorreductor). Respecto a los dos pacientes restantes, una colitis ulcerosa en tratamiento y una neoplasia tiroidea intervenida. En el 67 % de los pacientes, el SVWA se había diagnosticado simultáneamente a su patología de base, con un hallazgo de TTPA alargado (media de 45.43 sg) y con un ABR medio de 1 (escasa clínica hemorrágica con epistaxis ocasionales autolimitadas y hematomas triviales). En los pacientes restantes con TE, el diagnóstico se demoró un año en ambos casos, con un TTPA normal y un ABR medio de 1 (gingivorragia y sangrado menstrual abundante SMA). Dos de los pacientes (TE) eran subtipo 2B (TTPA normal, FVW:Rco medio de 29.2 y MAMP disminuidos, trombocitosis extrema). Dos pacientes (MW y neoplasia) eran subtipo 2N (TTPA medio 44.7sg, plaquetas normales). Dos pacientes (CU y MW) eran subtipo I (TTPA 45.35sg, plaquetas normales, FVW:Rco/FVW:Ag 1.9, FVIII 25 %). En todos los casos las PFA EPI/ADP alargadas. Hubo dos pérdidas de seguimiento (fallecimiento por sepsis urinaria y traslado); el paciente con diagnóstico de MW en RC había normalizado el estudio de hemostasia y el resto estaban pendientes de nuevo estudio. No hubo presentaciones hemorrágicas graves ni incidencias durante procedimientos, con un ABR medio global de 1 y una puntuación en IST-BATH en todos los pacientes de 0; solo una paciente puntuó 2, correspondiente al ítem de SMA.

#### Conclusiones:

1. El SVWA es una enfermedad hemorrágica infravalorada que ocurre en situaciones clínicas muy diversas. Su diagnóstico y tratamiento supone un desafío, por su heterogeneidad clínica y diagnóstica.
2. Se recomienda el estudio de FVW en pacientes con condiciones asociadas a SVWA, particularmente en presencia de hemorragias no explicables o previamente a procedimientos invasivos. Cuando es posible, el tratamiento de la enfermedad subyacente es el mejor acercamiento terapéutico.

*No existen conflictos de interés en la presente comunicación.*

### PO-431. Enfermedad de von Willebrand adquirida: descripción de dos casos con neoplasia hematológica

Prieto Martínez, Pablo; Liébana Villela, Marta; Romera Martínez, Irene; Navarro Matilla, Belén; Ríos Tamayo, Rafael; Krsnik Castelló, Isabel; Duarte Palomino, Rafael; Fernández Maqueda, Cristina

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

**Introducción:** La enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWA) es una entidad que cursa clínica y analíticamente como la forma congénita. Su incidencia real es desconocida debido a su complejo diagnóstico; sin embargo, está en aumento, debido al envejecimiento de la población y gracias a una mejora en los

métodos diagnósticos aplicados a pacientes con mayor sospecha clínica (pacientes sin historia previa de sangrado). Se asocia a múltiples enfermedades: cardiovasculares, autoinmunes, neoplasias sólidas y hematológicas (siendo las más frecuentes en los síndromes linfoproliferativos y las neoplasias mieloproliferativas (NMP). Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos se encuentra un mayor aclaramiento del FvW, por formación de inmunocomplejos, adsorción a superficies celulares y aumento de la proteólisis. Se recogen los datos clínicos y analíticos de dos pacientes diagnosticados en 2017 y 2021 de EvWA asociada a enfermedades hematológicas en nuestro centro.

#### Casos clínicos:

**Caso 1:** Varón de 79 años, con antecedente de plasmocitoma faríngeo resecaado en 2010 y gammapatía monoclonal de significado incierto diagnosticada posteriormente y sin criterios de tratamiento. En estudio preanestésico de hernioplastia inguinal, hallazgo de prolongación del tiempo de tromboplastina tisular activada (TTPA), con tiempo de trombina (TT) normal y test de mezclas que corrige. El estudio de hemostasia realizado es compatible con una EvWA tipo 1, así como un déficit leve de F.XI (47 %). Previo a la cirugía, se decide administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) a dosis de 0,4 g/kg/día durante 4 días. Tras ello, se detecta una normalización de los tiempos de coagulación, así como del FvW:Ag. En la [tabla I](#) se pueden ver los resultados analíticos de coagulación al diagnóstico y la evolución de los mismos con la administración de IgIV. La cirugía se realizó sin ninguna complicación hemorrágica y sin necesidad de administrar tratamiento sustitutivo.

**Tabla I. Parámetros de coagulación al diagnóstico de EvWA y evolución tras IgIV**

Parámetro analítico	Diagnóstico	Tras 2 días de IgIV 0.4 g/kg	Tras 4 días de IgIV 0.4 g/kg
TTPA (23-36 seg)	37,2	31,3	30,3
TTPA ratio (0,8-1,25)	1,27	1,07	1,03
TT (16-20 seg)	17,8	No realizado	No realizado
Test de mezclas TTPA (23-36 seg)	31	No realizado	No realizado
FVIII (60-150 %)	36,4	136,5	139,2
FXI (60-140 %)	47,7	.*	.*
FvW: Ag (50-175 %)	26,9	106,2	144,3
FvW:CoR (50-175 %)	19,7	122	148
PFA-100 COL/ADP (71-118 seg)	> 297	Normal	Normal
PFA-100 COL/EPI (94-193 seg)	> 300	169	153



**Caso 2:** Varón de 85 años con sospecha de síndrome linfoproliferativo con masa retroperitoneal. El paciente había tenido una complicación hemorrágica leve posquirúrgica tres meses antes. Analíticamente, presentaba un alargamiento de TTPA, con TT normal y corrección en test de mezclas. El estudio de hemostasia demostró una EvW tipo 1, con adecuada respuesta a desmopresina (DDAVP). Se administró DDAVP como soporte hemostático previo a la biopsia de la masa abdominal, realizándose sin incidencias. Tras el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico, el paciente recibió 6 ciclos según esquema R-CD, alcanzando una muy buena respuesta parcial y resolución de la coagulopatía. En la **tabla II** se describen los resultados analíticos al diagnóstico y su evolución tras el tratamiento.

**Discusión:** En nuestra experiencia y de acuerdo con la literatura publicada, para el tratamiento de las coagulopatías adquiridas es conveniente combinar el tratamiento dirigido a la enfermedad de base con el tratamiento de soporte adecuado a la patología en concreto (en este caso inmunoglobulinas inespecíficas o DDAVP).

Tabla II. Resultados test DDAVP y evolución tras tratamiento				
Parámetro analítico	Diagnóstico	tras DDAVP	3 meses tras fin de R-CD	10 meses tras fin de R-CD
TTPA (23-36 seg)	45,4	38,2	33,9	31,1
FVIII:C (60-150 %)	30	182	111	107
FvW Ag (50-175 %)	23	99	97	102
FvW cofactor ristocetina (50-175 %)	29	120	(No realizado)	(No realizado)
PFA-100 COL/ADP (71-118 seg)	> 300	Normal	Normal	Normal
PFA-100 COL/EPI (94-193 seg)	> 300	120	121	116

**PO-432. Enfermedad de von Willebrand adquirida y déficit de factor X en amiloidosis de cadenas ligeras**

Gómez Hernando, Marta; Torrente Marchante, Miguel Ángel; Moreno Castaño, Ana Belén; Diaz-Ricart, Maribel; Cibeira, María Teresa; Salas, María Queralt; Suárez-Lledó, María; Arellano Rodrigo, Eduardo; Cid, Joan; Lozano Molero, Miquel; Tàssies Penella, Dolores; Reverter Calatayud, Juan Carlos; Nomdedeu Fàbrega, Meritxell

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) se puede asociar con complicaciones hemorrágicas graves. Se han descrito varios mecanismos asociados con esta complicación, siendo el más conocido el déficit de factor X. La enfermedad de von Willebrand (EVW) adquirida también ha sido reportada de manera anecdótica en la amiloidosis AL. A continuación presentamos un caso de diátesis hemorrágica secundaria a EVW adquirida y déficit de factor X (FX) en un paciente con amiloidosis AL lambda.

**Caso clínico:** Varón de 54 años de edad, que tres años antes había sido diagnosticado de una amiloidosis AL lambda a raíz de presentar proteinuria en rango nefrótico e hipotensión ortostática. Al diagnóstico presentaba un componente monoclonal (CM) IgG lambda de 2.6 g/L, cadenas ligeras libres (CLL) kappa/lambda de 20/114 mg/L en suero. Presentaba un déficit moderado de factor X (54 %). Recibió primera línea de tratamiento con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD), alcanzando una muy buena respuesta parcial hematológica pero sin respuesta renal. Posteriormente recibió daratumumab sin respuesta hematológica y con deterioro progresivo de la función renal, requiriendo terapia renal sustitutiva a partir de enero 2020. Por presentar progresión bajo daratumumab (CM 6 g/L, CLL kappa/lambda 48/106 mg/L), se decidió realizar un trasplante autólogo (TASP) acondicionado con melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>. En los meses previos al TASP, el paciente presentó dos hematomas musculares espontáneos extensos a nivel lumbar y glúteo, con anemia secundaria y requerimiento transfusional, así como la aparición frecuente de pequeños hematomas espontáneos en extremidades y sangrado por los puntos de punción de la fístula arterio-venosa. No refería historia familiar ni personal previa de sangrados. Se orientó el cuadro como probable coagulopatía asociada a su amiloidosis AL, aunque se consideró difícilmente justificable solo por el déficit moderado de factor X, por lo que se decidió ampliar el estudio de la hemostasia. Los resultados, que se muestran en la **tabla I** y en la **figura 1**, permitieron establecer el diagnóstico de déficit de factor X y EVW adquirida. El estudio de rendimiento de factor von Willebrand (FvW) con HaemateP<sup>®</sup> mostró un aclaramiento muy acelerado (basal: 17 U/dL; +1 h: 39 U/dL; +4 h: 27 U/dL; +24 h: 13 U/dL). Previo al TASP se realizaron dos recambios plasmáticos con plasma, con lo que se consiguió incrementar tanto el FX (67,32 U/dL) como de la actividad del FvW (57,88 U/dL) hasta la práctica normalización de ambos, que duró 4 semanas. Posteriormente se produjo la caída rápida de ambos factores, presentando un nuevo episodio hemorrágico grave en el gemelo derecho. Se administró HaemateP<sup>®</sup>, concentrado de complejo protrombínico, ácido tranexámico y se reiniciaron recambios plasmáticos a intervalos semanales. La reevaluación de la AL mostró ausencia de respuesta hematológica a los 2 meses del TASP (**Fig. 2**).

**Discusión:** La EVW adquirida puede producirse en el contexto de la amiloidosis AL. Es esencial mantener un alto grado de sospecha clínica para su diagnóstico. La asociación con el déficit adquirido de factor X aumenta la complejidad de la coagulopatía. Dado que la causa es la propia amiloidosis AL, el tratamiento de base debe ir dirigido al control de la enfermedad. El tratamiento de los episodios hemorrágicos con recambios plasmáticos y soporte sustitutivo con factores de la coagulación fue eficaz en el presente paciente.

Tabla I. Principales resultados analíticos del estudio de diátesis hemorrágica		
Hemostasia general		
TP (%)	62,3	VN 80-100
TP (seg)	15,3	VN 9,9-13,6
TP (ratio)	1,30	VN 0,85-1,15
TTPa (seg)	29,5	VN 23,5-32,5
TTPa (ratio)	1,1	VN 0,8-1,2
Fibrinógeno (g/L)	1,5	VN 1,5-4,5
Factores de la coagulación		
Factor II (U/dL)	114,30	VN 65-130
Factor V (U/dL)	102,54	VN 65-130
Factor VII (U/dL)	172,04	VN 65-130
Factor VIII (U/dL)	120,33	VN 65-130
Factor X (U/dL)	32,09	VN 65-130
Estudio del factor von Willebrand		
PFA Col/EPI (s)	> 300	VN < 137
PFA Col/ADP (s)	> 300	VN < 105
Antígeno (VWF:Ag) (U/dL)	205,13	VN 60-160
Actividad (VWF:GPIbM) (U/dL)	33,06	VN 60-160
Ratio	0,16	VN > 0.7
Propéptido (mUI/ml)	3561	VN 550-2100
Prueba unión al FVIII (%)	101,8	VN 83.2-124
Prueba unión al colágeno (%)	81,6	VN 64-155
Inhibidores del FX y FVW (método Bethesda)	No se detectan	

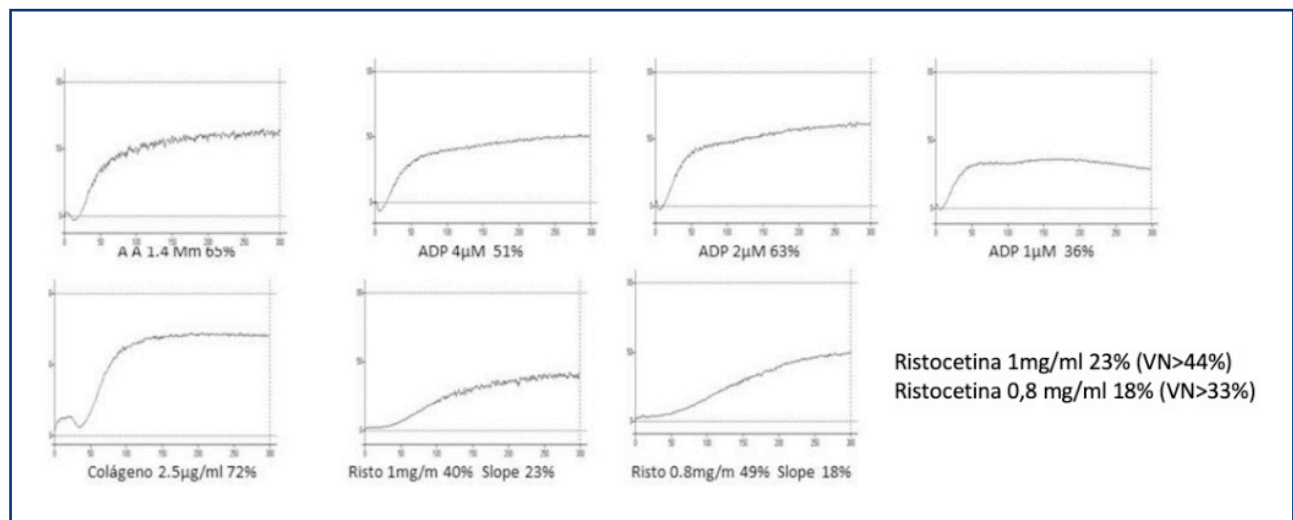


Figura 1. Agregometría plaquetaria.



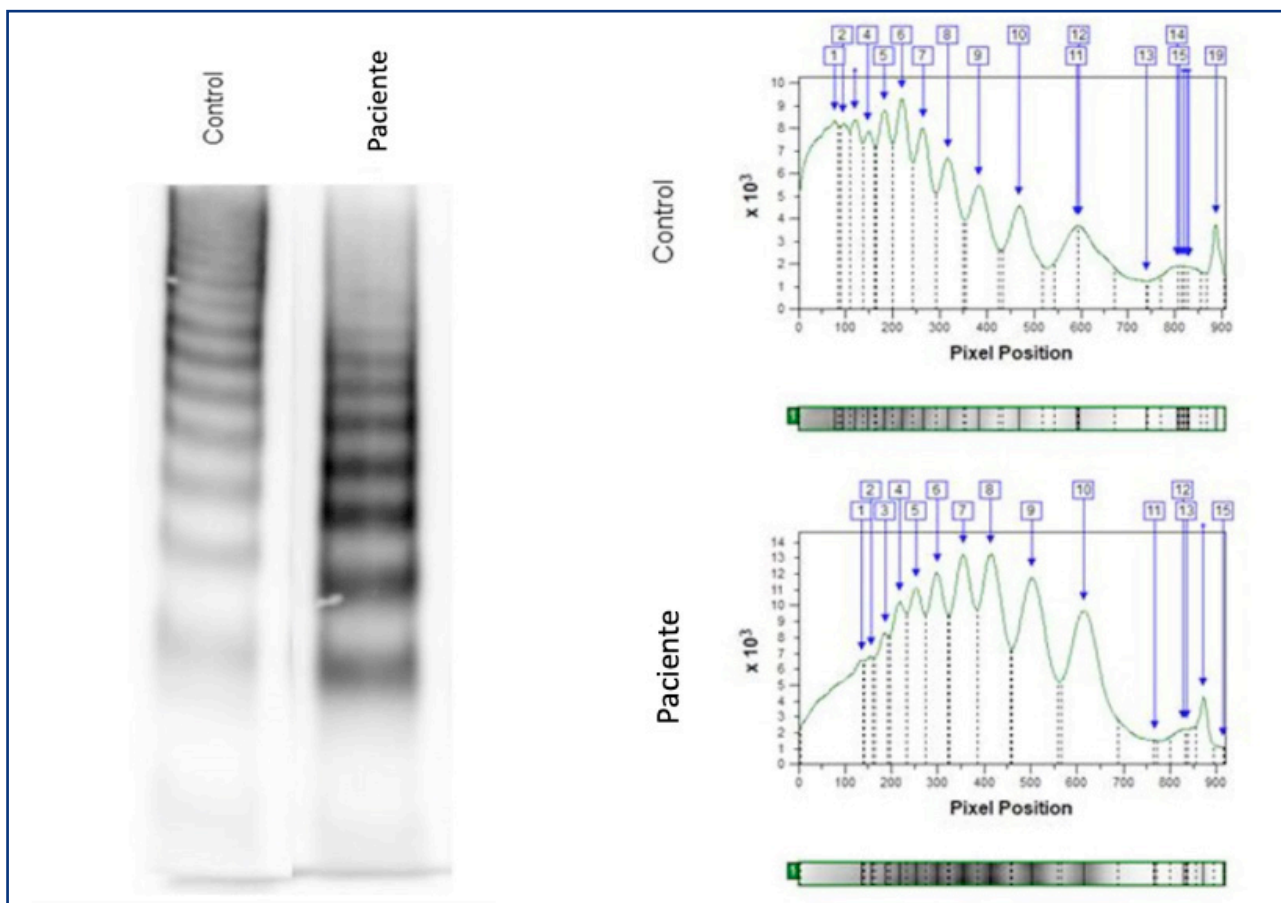


Figura 2. Estudio de multímeros del factor de von Willebrand.

**PO-433. Déficit de factor X adquirido asociado a infección viral (¿SARS-CoV-2?) en un paciente pediátrico**

Martínez de Sola, Montserrat<sup>1</sup>; Perea Duran, Granada<sup>1</sup>; Muñoz Marín, Luz<sup>1</sup>; Vallés Cardona, Griselda<sup>1</sup>; Vilalta Seto, Noelia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El déficit adquirido de factor X (FX) es raro y se observa sobre todo en pacientes (pt) con amiloidosis primaria. También se ha descrito en neoplasias, quemaduras, exposición a fármacos e infecciones respiratorias, mayormente virales. Los casos reportados en niños son escasos. Presentamos un paciente pediátrico diagnosticado de un déficit adquirido de FX asociado a una infección viral.

**Caso clínico:** Paciente de 20 meses, sin antecedentes familiares ni patológicos de interés, que ingresa por fiebre y sangrado mucocutáneo. La semana previa había iniciado un cuadro de fiebre y exantema. A la exploración presentaba un buen estado general y destacaba un exantema en tronco y lesiones hemorrá-

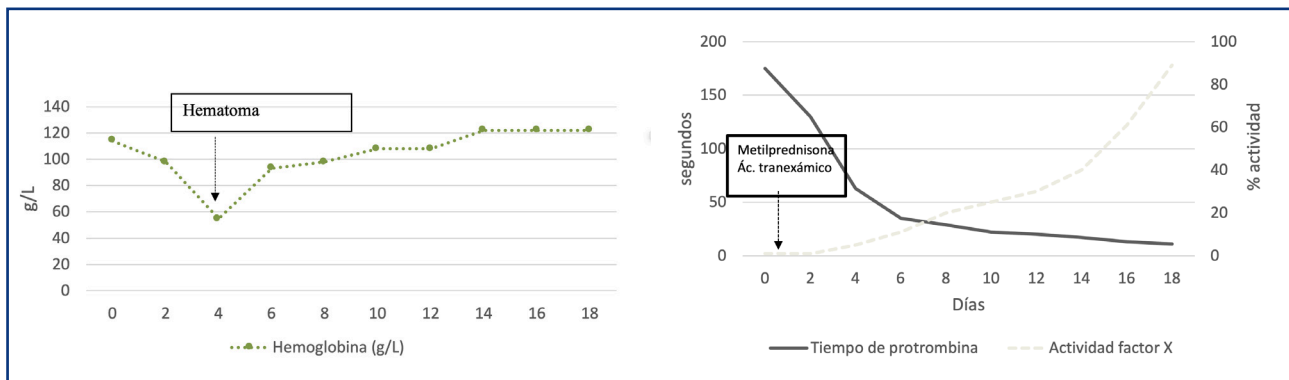
gicas en la mucosa oral. A nivel analítico la hemoglobina era de 114 g/L (110-130 g/L) con una cifra de plaquetas dentro del rango de normalidad (379x10E9/L). No se observó ninguna alteración a nivel bioquímico. Los test de coagulación mostraron: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina activado extremadamente alargados (175 s y 128 s respectivamente). El D-dímero (448 ng/ml) y el fibrinógeno (1.59 g/L) eran normales. Con el test de mezclas los tiempos no corregían completamente y se determinaron los niveles de factores: FX 1 %, resto de factores dentro de la normalidad. Se realizó determinación del FX a los progenitores, que fue normal. Ante la clínica, la alteración de los tiempos de coagulación sin historia personal ni familiar de sangrado y el déficit severo de FX se asumió que se trataba de un inhibidor contra dicho factor. Ante la sospecha, se inició tratamiento (tto) con metilprednisona y ácido tranexámico y se completó estudio mediante la técnica de diluciones múltiples que mostró la persistencia de déficit de FX (< 1 %) confirmando la presencia del inhibidor (Tabla I). Toda la autoinmunidad y el estudio de proteínas fue normal. Las serologías mostraron positividad para IgM/IgG herpes I/II y SARS-CoV-2. A pesar del tto, desarrolló un hematoma subcutáneo con anemia severa que precisó soporte

transfusional. En el seguimiento (Fig. 1), la fiebre y los síntomas hemorrágicos fueron cediendo y la coagulación y los niveles de FX normalizando. Se fue descendiendo la dosis de corticoides sin reaparición del inhibidor.

**Discusión:** Ante la clínica hemorrágica, la ausencia de antecedentes y el déficit severo de FX nos debemos plantear la presencia de un inhibidor. En nuestro caso podría estar relacionado con una infección previa por SARS-CoV-2. Aunque el tratamiento no está establecido, pueden responder a dosis altas de corticoides y debe iniciarse ante la sospecha clínica. En los casos relacionados con infecciones virales suele ser una condición transitoria.

**Tabla I. Diluciones múltiples para detección de inhibidores**

Dilución	FII (%)	FV (%)	FVII (%)	FX (%)
Basal	69	106	76	1
1/5	90	125	95	< 1
1/10	90	130	90	< 1
1/20	80	120	100	< 1
1/50	50	100	100	< 1
1/100	100	100	100	< 1



**Figura 1.** Evolución de la anemia y de las pruebas de coagulación.

**PO-434. Trombastenia de Glanzmann adquirida, un raro trastorno de la coagulación. A propósito de un caso**

**Ortega Vida, Esther; García Fletes, Mario; Verdugo Cabeza de Vaca, Victoria; Campos Álvarez, Rosa; Salamanca Cuenca, Araceli; Rubio Sánchez, Vicente; Ordóñez Vahi, Sofía; Garrido Prados, Clara; Hernández Sánchez, Pilar; López Pulido, Irene**  
 Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz

**Introducción:** La trombastenia de Glanzmann adquirida (aGT) es un trastorno de la coagulación raro que se caracteriza por el deterioro de la función plaquetaria debido a la inhibición de la señalización de GpIIb/IIIa por parte de autoanticuerpos, aloanticuerpos o paraproteínas. Generalmente puede ocurrir en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y mieloma múltiple así como en enfermedades autoinmunes, siendo muy rara su aparición en sujetos sanos. Se caracteriza por una tendencia hemorrágica de moderada a severa, de inicio rápido, con un tiempo de sangrado prolongado.

**Paciente, material y métodos:** Presentamos el caso de una paciente con aGT, su evolución clínica y las pruebas complementarias realizadas hasta llegar a su diagnóstico.

**Resultados:** Mujer, 53 años, diagnosticada en 2013 de SMD AREB Tipo-II, IPSS de alto riesgo y citogenética de riesgo inter-

medio. Recibió tratamiento con azacitidina, presentando RC y sometida posteriormente a trasplante alogénico. Como principales complicaciones destacar: EICR crónica cutáneo-mucosa, ocular y respiratoria, infecciones respiratorias de repetición, hemorragia digestiva, TVP espleno-portal y vena mesentérica superior, AHAI por Ac calientes (anti-e), y nueva TVP en MII en vena safena mayor y parcialmente en femoral común al haber retirado la anticoagulación por anemia de origen ferropénico. En 2021, presenta de manera reiterada hematomas en miembros superiores e inferiores, equimosis, diátesis hemorrágica mucocutánea, sangrado gingival y sangrado hemorroidal. El estudio básico de coagulación fue normal, incluido fibrinógeno, dosificación de factores y EvW. Presentó PFA alterado (Col-EPI > 193, Col-ADP > 220), realizándose estudio de agregación plaquetaria, mostrando ausencia de agregación con todos los agonistas menos con ristocetina, patrón típico de Trombastenia de Glanzmann (Fig. 1), que requería confirmación con estudio de glicoproteínas plaquetarias (ausencia de Gp IIb/IIIa). Ingresó por sangrado digestivo con anemia importante y poco rendimiento de las Tx de plaquetas. Se realizó endoscopia urgente, sin hallazgos; colonoscopia con hemorragia digestiva procedente de ID, sin identificar punto sangrante y angiografía, sin datos de sangrado arterial, no siendo subsidiaria a embolización. Se realizó capsuloendoscopia donde se observó pólipo milimétrico con datos de sangrado antiguo y angiodisplasias leves. Para control del sangrado precisó transfusión de plaquetas y rVIIa (Novoseven) e Inmunoglobulinas ante

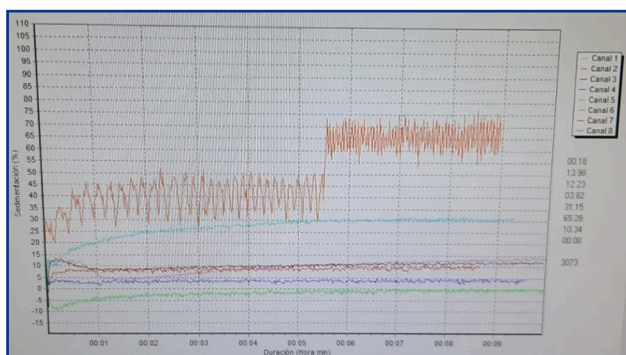


Figura 1. Estudio de agregación plaquetaria.

la sospecha de AutoAC contra la Gp IIb/IIIa, que se confirmó finalmente (Tabla I). Se inició además Rituximab semanal con buena tolerancia. Actualmente en seguimiento en nuestras consultas, sin nuevos episodios de diátesis hemorrágica.

**Conclusiones:**

1. La trombostenia de Glanzmann es un trastorno genético de origen congénito en la mayoría de los casos, aunque existen formas adquiridas (generalmente asociadas a síndromes linfoproliferativos o trastornos autoinmunes).
2. Debemos sospechar esta entidad en pacientes con clínica hemorrágica de inicio agudo, con alargamiento de los tiempos de sangrado y enfermedad hematológica/autoinmune.
3. El estudio de agregometría es fundamental para su diagnóstico ya que únicamente presentan agregación normal con ristocetina y es necesario realizar el estudio de anticuerpos plaquetarios para detectar los autoanticuerpos o aloanticuerpos responsables de la enfermedad.
4. Desde el punto de vista terapéutico, los pilares básicos para su correcto manejo deben ser el tratamiento de la enfermedad de base, la terapia dirigida para erradicar los anticuerpos y restaurar la función plaquetaria de forma precoz, además de Tx de plaquetas y/o rVIIa en el momento de sangrado agudo.

Tabla I. Estudio de anticuerpos plaquetarios	
Estudio realizado	Resultado obtenido
Escrutinio e identificación de Acs anti HLA en suero LSA1 mediante plataforma Luminex	Negativo
Escrutinio e identificación de Acs anti HLA y plaquetares específicos en suero mediante Pakplusen	Reactividad moderada frente a glicoproteína IIb/IIIa
Mediante CAPTURE P	Presencia de Acs unidos a plaquetas
MAIPA directo en plaquetas y monoclonales CD41a, CD42, CD49, CD109 y alfa2microglobulina	Panaglutina de reactividad débil, más significativa para IIb/IIIa
Conclusión: En la muestra estudiada no se detectan Acs. antiHLA que puedan originar refractariedad a la transfusión de plaquetas. Ac plaquetar específico (IIb/IIIa) de expresión moderada - débil de carácter libre y unido a plaquetas. Resto de reactividad frente a antígenos plaquetares desconocemos la repercusión sobre el rendimiento de la transfusión y sobre la función plaquetar.	

**PO-435. Síndrome de Gardner-Diamond: a propósito de un caso**

Mena Santano, Ana María; López Jaime, Francisco José; Pérez Raya, María; Muñoz López, Francisco Daniel; Carrión Frias, José Luis

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** El síndrome de Gardner-Diamond (GDS) es una condición rara que ocurre principalmente en mujeres jóvenes. Típicamente comienza con prurito cutáneo que precede por algunas horas a la formación espontánea de lesiones cutáneas eritematosas dolorosas. Posteriormente, estas lesiones se transforman en placas equimóticas autolimitadas. Se asocia con trastornos psiquiátricos, sus episodios agudos están frecuentemente relacionados con estrés psicológico/físico. Parece estar mediado por mecanismos inmunológicos. Hipótesis alternativas sugieren

que está causado por disfunción capilar y trastornos plaquetario. Se necesitan análisis de laboratorio y, a veces, biopsias de piel para confirmar el diagnóstico y excluir otras enfermedades. La literatura describe varios tratamientos, incluida la psicoterapia, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (TCA). También se han descrito tratamientos complementarios con corticosteroides e inmunosupresores, aunque su eficacia es más incierta.

**Métodos:** Se reporta caso de síndrome de Gardner-Diamond (GDS) en mujer de 44 años.

**Resultados:** Paciente de 44 años derivada desde Medicina Interna en el año 2017 por equimosis holocorporales de 6 meses de evolución. Como antecedentes de interés destacan: fibromialgia, fatiga crónica, hiperlaxitud ligamentosa y depresión. Destacar que la paciente no ha presentado complicaciones hemorrágicas ante intervenciones menores, aunque si presentaba reglas abundantes. Se realiza estudio con resultado: Hb 10.5 g/dl, VCM 80 fl,

plaquetas  $305 \times 10^9/L$ , Leu  $7.3 \times 10^9/L$ , TP 115 %, TPTa ratio 0.9, fibrinógeno derivado y coagulativo 3.3 gr/l. T. obturación: COL/EPI y COL/ADP normales. Dosificación de factores. FVII-Ic 145 %, FvWRCo 116 %, FvWAg 107 %, FXIII 87 %. Agregaciones plaquetarias rigurosamente normales. Bioquímica normal incluyendo función renal, hepática, y proteinograma. Por lo que se procede a alta. En diciembre de 2021, ante nuevo episodio de hematomas en miembros inferiores autorresolutivos atraumáticos, coincidente con periodo de estrés, se repite nuevamente estudio de hemostasia, sin alteraciones. Ante estos hallazgos de descarta patología hematológica subyacente, unido al cuadro ansioso-depresivo de la paciente se llama como diagnóstico probable de síndrome de Gardner-Diamond (GDS) (Fig. 1).

#### Conclusiones:

1. Es importante sensibilizar a los profesionales de la salud sobre esta patología y realizar más estudios para establecer un algoritmo de manejo sistemático.
2. Mientras tanto, en ausencia de pautas, los pacientes con GDS deben considerarse de posible alto riesgo hemorrágico en caso de intervenciones mayores, por lo desconocido de la patología.



**Figura 1.** Lesiones equimóticas espontáneas en región tibial y posterior de pierna derecha.

#### PO-436. Evaluación semiológica y uso de escalas en pacientes con sangrado menstrual excesivo en atención primaria: una tarea pendiente

Díaz Jordán, BL<sup>1</sup>; Ventoso Mora, S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Valdepeñas. Ciudad Real. <sup>2</sup>Centro de Salud Moral de Calatrava. Ciudad Real

**Introducción:** El sangrado menstrual excesivo (SME) es una consulta frecuente en atención primaria. Existen diversas escalas

para cuantificar pérdidas y derivar oportunamente a atención especializada, sin embargo, su uso sigue siendo limitado en la práctica clínica habitual. El objetivo es describir las herramientas semiológicas para la derivación a Hematología por sangrado menstrual excesivo, y su conocimiento sobre escalas de cuantificación.

**Métodos:** Estudio prospectivo, analítico y multicéntrico en el que participaron 20 médicos de familia pertenecientes a la Gerencia de Atención Integral de Valdepeñas (España) mediante consulta telefónica. Se recogieron datos demográficos y estadísticos.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 50 años (rango: 38-61 años) con paridad en ambos sexos. La distancia mediana entre el centro de salud y el hospital fue de 25 km (rango: 1-51 km). El signo semiológico que obtuvo la puntuación más alta entre los médicos de familia para derivar a una paciente con SME fue la anemia secundaria (100 %), seguida de la pérdida de volumen sanguíneo (90 %) y la dismenorrea (85 %). El 100 % de la muestra refirió solicitar hemograma completo, perfil de hierro y estudio básico de hemostasia en la primera consulta, aunque solo el 15 % solicitaría un perfil tiroideo inicial. Solo el 5 % de los participantes utiliza alguna de las escalas de cuantificación descritas (Highman, PBAC, Philipp) en su práctica habitual, siendo los días de sangrado la forma más habitual de cuantificar el SME (97 %).

**Conclusión:** Es fundamental incrementar la formación sobre los factores etiológicos y consecuencias del SME, así como la implantación de escalas de cuantificación validadas, con el fin de optimizar su manejo y derivación precoz a estudio/tratamiento.

#### PO-437. Evaluación de la utilización del tiempo de obturación (PFA100®) en la práctica clínica diaria en un hospital terciario

Jurado Tapiador, Rebeca<sup>1</sup>; Morgades de la Fe, Mireia<sup>1</sup>; Morales Indiano, Cristian<sup>2</sup>; Rodríguez Ayala, Joel<sup>2</sup>; Jiménez Ponce, Ariadna<sup>2</sup>; de Jaureguizar Tesas, Alejandro<sup>1</sup>; Canelo-Vilaseca, Marta<sup>1</sup>; Navarro Ferrando, José Tomás<sup>1</sup>; Ferraro Rosset, Mariana<sup>1</sup>; Fernández Caballero, Mariana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona, Barcelona. <sup>2</sup>Hematología-Core. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

**Introducción:** Para realizar un correcto diagnóstico de las alteraciones de la hemostasia, es necesaria una correcta anamnesis y exploración física, así como diversas pruebas de laboratorio. El tiempo de obturación (PFA100®) es el primer escalón para evaluar pacientes con sospecha de alteración en la hemostasia primaria. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del PFA100® en la práctica clínica habitual de un hospital terciario.

**Métodos:** Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes a los que se les solicitó un PFA100® (Dade Behring) entre enero y diciembre del 2021. Todas las muestras fueron procesadas el mismo día de su obtención. Se consideró correcto como motivo de solicitud de la prueba la presencia de sangrados, ausencia de trombocitopenia y un estudio de coagulación básico



normal. La puntuación del ISTH-Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) se obtuvo a partir de la historia clínica.

**Resultados:** Con un total de 73 pacientes, el principal servicio solicitante fue Hematología (63 %) (Tabla I). En 48 pacientes (65 %), la indicación de la solicitud de PFA100® fue considerada correcta (sus características clínicas se resumen en la tabla II). De ellos, solo 13 pacientes (27 %) presentaron resultados alterados en el PFA100® y en más de la mitad (54 %, 7 pacientes) estas alteraciones se podían justificar por la toma de antiagregantes, anti-depresivos y antiinflamatorios no esteroideos. Diez pacientes del total de la serie (14 %) fueron diagnosticados de déficit de factor von Willebrand y ningún paciente presentó déficit de factor XIII. Finalmente, 9 pacientes del total (12 %) tenían una puntuación ISTH-BAT patológica y sospecha de alteración plaquetaria, 5 con PFA100® no alterado. De ellos, solo 3 fueron derivados para completar estudio mediante agregometría en un centro de referencia.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la ausencia de uniformidad en el manejo de pacientes con sospecha de patología de la hemostasia primaria, particularmente en relación a posibles alteraciones plaquetarias. Consideramos de suma importancia realizar un algoritmo diagnóstico y su difusión para optimizar el diagnóstico de estas patologías.

**Tabla I. Servicios solicitantes del PFA100®**

	Solicitud Correcta (n = 48)	Solicitud Incorrecta (n = 25)	Total (n = 73)
Hematología	36 (75 %)	10 (40 %)	46 (63 %)
Pediatría	6 (13 %)	2 (8 %)	8 (11 %)
Nefrología	1 (2 %)	4 (16 %)	5 (7 %)
Oncología	2 (4 %)	0	2 (3 %)
Medicina Interna	1 (2 %)	1 (4 %)	2 (3 %)
Cirugía	2 (4 %)	1 (4 %)	3 (4 %)
Anestesia	0	4 (16 %)	4 (6 %)
UCI	0	1 (4 %)	1 (1 %)
Neurología	0	1 (4 %)	1 (1 %)
Obstetricia	0	1 (4 %)	1 (1 %)

**Tabla II. Características clínicas de los pacientes con correcta solicitud del PFA100®**

	n = 48
Edad (años) Mediana (extremos)	47,5 (8-79)
Sexo n (%) Mujer	35 (73 %)

Continúa en la columna siguiente

**Tabla II (Cont.) Características clínicas de los pacientes con correcta solicitud del PFA100®**

	n = 48
Antecedentes familiares de sangrado n (%)	3/13 (23 %)
Hemoglobina (g/dL) Mediana (extremos)	13,45 (5,6-16,7)
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L) Mediana (extremos)	6,6 (4-12,4)
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L) Mediana (extremos)	231 (33-505)
Volumen plaquetario medio (fL) Mediana (extremos)	8,6 (6,9-15)
Fibrinógeno (mg/dL) Mediana (extremos)	413,5 (274-673)
Factor Von Willebrand n (%) Normal	38/43 (88)
Factor XIII n (%) Normal	16/16 (100)

**PO-438. El exoma como método diagnóstico complementario en trombocitopatías**

Acevedo García, Ana Belén; Galindo Navarro, Pablo; Palacios Rodríguez, Jorge; Entrena Ureña, Laura

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** El Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) es una trombocitopatía de herencia autosómica recesiva causada por un defecto o deficiencia del complejo de la glicoproteína GPIb-V-IX, un receptor que se compone de 4 subunidades codificadas por 4 genes diferentes: GP1BA, GP1BB, GP9 y GP5. El complejo GPIb-V-IX se une al factor de von Willebrand permitiendo la adherencia de las plaquetas al endotelio y formando el tapón plaquetario cuando existe una lesión vascular. Se han identificado defectos genéticos en GB1b alfa, GPIb beta y GPIX. El BSS se caracteriza por trombocitopenia moderada o grave, junto con plaquetas de un gran tamaño y disfuncionales. Estos pacientes presentan manifestaciones clínicas similares a las de otros trastornos plaquetarios, como son el sangrado mucocutáneo, la epistaxis y las menorragias. El diagnóstico se basa en un recuento absoluto de plaquetas bajo, con plaquetas grandes visualizadas en el frotis de sangre periférica, con PFA prolongados y demostración de respuesta reducida a la ristocetina que no se corrige con plasma normal en la agregometría. Además, la citometría de flujo es una prueba de confirmación que objetiva una reducción de CD42b/CD42a, así como el estudio genético molecular, que puede identificar las anomalías genéticas.

**Métodos:** Descripción retrospectiva a través de la historia clínica digital de dos casos clínicos en seguimiento en nuestro centro.

**Resultados:** Se describen dos casos clínicos. El primero de ellos trata de un varón de 44 años con Síndrome de Di George,

producido por una delección en 22q11.21, en estudio por trombopenia como hallazgo casual previo a una intervención. Al realizar una anamnesis exhaustiva, se calcula un índice de sospecha hemorrágica de más de 3 puntos con sangrado tras una intervención que precisó transfusión de plaquetas. El segundo caso muestra un varón de 17 años que presentó trombopenia al nacimiento y en los primeros meses de vida episodios de epistaxis de larga duración, junto con aparición de hematomas en brazos, piernas y espalda. En ambos casos, se observa un hemograma con un recuento de plaquetas bajo y en el frotis periférico visualizamos plaquetas gigantes con grandes inclusiones. Por citometría de flujo, en el primer caso se muestra una expresión normal de CD41a y una expresión descendida de CD42a, y en el segundo, déficit de expresión de CD42b/CD42a. La coagulación básica y la dosificación de factores son normales, mientras que los PFAs están alargados. Se realiza una agregometría en cada uno de los casos que concluye una aglutinación plaquetaria reducida con la ristocetina. Todo ello hace sospechar un Síndrome de Bernard-Soulier, que se confirma tras la realización del exoma clínico en sangre periférica, cuyo resultado pone de manifiesto, en el primer paciente, una variante patogénica en homocigosis para el gen GPIIB (cadena beta de la glicoproteína 1b plaquetaria) y en el segundo paciente, se describe una variante patogénica en homocigosis para el gen GP9 (glicoproteína IX plaquetaria), estando ambos hallazgos asociados al BSS.

**Conclusiones:** Las trombocitopatías congénitas son un grupo de enfermedades poco frecuentes y de difícil diagnóstico, por lo que se presupone que la prevalencia puede ser mucho mayor que el valor estimado (1/1.000.000). En los últimos años, los avances en biología molecular han permitido que el exoma clínico confirme la sospecha diagnóstica de trombocitopatías, de una manera más rápida y fácil, evitando el infradiagnóstico de estos pacientes y los errores en el posterior manejo clínico.

#### PO-439. TFPI en el plasma de pacientes con alteración hemostática no filiada

Acuña, Paula; Monzón Manzano, Elena; Arias Salgado, Elena; Álvarez Román, María Teresa; García Pérez, Eduardo; Martín Salces, Mónica; Rivas Pollmar, María Isabel; Jiménez Yuste, Víctor; Butta, Nora

Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

**Introducción:** La “alteración hemostática no filiada” (AHNF) se define como la presencia de sangrados con etiología desconocida (pruebas de coagulación, nivel de factores de la coagulación, función plaquetaria y fibrinólisis normales). Un aumento de los niveles y/o la actividad plasmática del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) podría contribuir al desarrollo de sangrados moderados/leves en este grupo de pacientes.

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue determinar los niveles de TFPI en el plasma de pacientes con AHNF y el efecto que podría tener el uso de un anticuerpo contra el TFPI en la generación de trombina.

**Métodos:** Durante un período de 8 meses, se estudiaron 40 pacientes con síntomas hemorrágicos (evaluados con la escala ISTH-BAT). Se realizaron pruebas de coagulación de rutina (aPTT y PT) y pruebas de función plaquetaria [agregometría, PFA-100, citometría de flujo y sistema de análisis de formación de trombos totales (T-TAS; Zarcos, Japón)]. En 17 pacientes, no se detectaron anomalías en la función plaquetaria y/o en las pruebas de coagulación. En sus muestras se realizaron los siguientes procedimientos: 1-Prueba de generación de trombina por trombografía automática calibrada (CAT) en muestras de PFP con inhibidor de tripsina de maíz (CTI), un inhibidor del FXIIa de la coagulación, utilizando 1 pM de FT y 4 μM de fosfolípidos como inductor para permitir la evaluación de la vía dependiente de FT; 2-Prueba de generación de plasmina (PG) utilizando el software Thrombinoscope. Los efectos de rFVIIa (Novoseven, NovoNordisk; 90 μg/kg) y de un Ab recombinante anti-TFPI humano (clon mAb2021, Creative Biolabs; 400 ng/ml) se probaron *in vitro* en CAT, PG y TFPI.

**Resultados:** De los 17 pacientes, 7 presentaron una disminución o retardo en la generación de trombina (pacientes 1, 2, 4, 7, 8, 9 y 10), y el tratamiento *in vitro* con anti-TFPI y rFVIIa solo mejoró la generación de trombina en muestras de cuatro pacientes (4, 7, 8 y 9). La generación de trombina en las muestras de otros cuatro pacientes (3, 5, 6 y 11) estuvo dentro del rango de normalidad. La generación de plasmina se incrementó y no se modificó por el tratamiento *in vitro* con anti-TFPI y rFVIIa en dos de esas muestras (3 y 11); mientras que las muestras 5 (con generación normal de plasmina) y 6 (sin datos de generación de plasmina debido a la falta de muestra suficiente) tenían una alta actividad de TFPI en plasma que fue inhibida por anti-TFPI. Se encontraron valores normales en todos estos parámetros evaluados en seis pacientes, lo que indica que la causa de los sangrados en estos pacientes se debe a mecanismos aún desconocidos. Los datos individuales de los pacientes se muestran en la [tabla I](#).

Tabla I. Generación de trombina y plasmina y actividad TFPI en muestras de pacientes con AHNF

	Trombina			Plasmina			TFPI Actividad (mU/ml)
	LT (min)	ETP (nM*min)	Peak (nM)	LT (min)	EPP (nM*min)	Peak (nM)	
Control Media (min-max)	5 (4-7)	1067 (883-1500)	84 (49-132)	2.3 (1.5-3)	350 (306-372)	112 (91-134)	55.2 (39-70)
Basal	11.8	489	15	3.8	236	48.6	40
1 Anti-TFPI	6.0	579	31	3.3	317	68.5	20
rFVIIa	4.7	741	44	1,3	306	59.7	

Continúa en la página siguiente



Tabla I (Cont.). Generación de trombina y plasmina y actividad TFPI en muestras de pacientes con AHNF								
		Trombina			Plasmina			TFPI Actividad (mU/ml)
		LT (min)	ETP (nM*min)	Peak (nM)	LT (min)	EPP (nM*min)	Peak (nM)	
2	Basal	6.3	544	44	1.5	285	84	36
	Anti-TFPI	3.3	1041	183	1.3	288	77	ND
	rFVIIa	2.7	936	132	1.3	294	101	
3	Basal	5.3	949	69	2.7	420	120	55
	Anti-TFPI				2.5	400	109	
	rFVIIa				1.7	388	106	
4	Basal	4.4	860	58	2.7	277	79	60
	Anti-TFPI	3.8	1197	183	2.5	271	88	
	rFVIIa	2.7	1114	140	1.7	288	93	
5	Basal	5.5	1097	54	3.0	264	72	98
	Anti-TFPI							16
6	Basal	6.7	1138	77				80
	Anti-TFPI							16
7	Basal	6.3	845	55	1.84	332	87	60
	Anti-TFPI	3.7	1398	191	1.67	360	98	
	rFVIIa	2.7	1346	159	1.34	331	84	
8	Basal	5.7	838	55	2.67	373	100	79
	Anti-TFPI	3.3	1471	202	2.67	364	96	17
	rFVIIa	2.8	1203	149	1.67	358	93	
9	Basal	5.5	900	47	2.34	352	101	
	Anti-TFPI	3.3	1184	160	2.34	356	103	
	rFVIIa	3.0	1166	125	1.34	364	98	
10	Basal	24	4072	462				96
	Anti-TFPI	19	4640	812				25
	rFVIIa	17	4246	606				
11	Basal	4.2	1554	148	1.7	405	95	63
	Anti-TFPI				1.7	399	102	
	rFVIIa				1.0	398	89	

Los resultados fuera del rango normal se muestran en cursiva.

**Conclusiones:** La etiopatogenia de los sangrados en los AHNF es diversa, por lo que no se puede recomendar una única prueba de laboratorio para realizar su diagnóstico correcto. El rF-VIIa y el anti-TFPI surgen como potenciales alternativas terapéuticas para algunos de estos pacientes.

*Financiación:* Trabajo financiado por Novo Nordisk.

#### PO-440. *Vespa velutina nigrithorax*: el veneno que no coagula

Guede Rodríguez, Alba; Lada Colunga, Alejandro; Villa Martínez, Héctor; Carballeira Seonae, Laura; Feijóo Valencia, Eva María; Santos Díaz, Patricia; Ferreiro Argüelles, María; Dios Loureiro, Ana María; Amador Barciela, María Lourdes

Hospital Montecelo. Pontevedra

**Introducción:** La *Vespa velutina nigrithorax*, más conocida como la avispa asiática, es una especie invasora cuya presencia ha ido creciendo exponencialmente en España. Aunque predomina especialmente en el norte y áreas del noroeste, se prevé que a finales de la década haya invadido toda España. Además de ocasionar importantes problemas en la biodiversidad, supone un riesgo potencial para la salud de las personas. Las principales toxinas identificadas tienen efecto neurotóxico, cardiotoxico, nefrotóxico, hemolítico, hepatotóxico, vasodilatador y miotóxico, pudiendo llevar a fallo multiorgánico y, consecuentemente, a la muerte.

**Métodos:** Se presenta el caso clínico de una mujer de 67 años hipertensa, sin otros antecedentes de interés y no anticoagulada, que es traída a Urgencias tras múltiples picaduras de *velutina* en toda la geografía corporal. En la analítica extraída a su llegada, se objetiva una coagulopatía secundaria sin datos de sangrado

activo. Se decide el ingreso de la paciente para su vigilancia y monitorización clínica y analítica.

**Resultados:** La paciente llega a Urgencias, está dolorida y ansiosa, pero estable hemodinámicamente. No presentó anafilaxia, pero profilácticamente se administraron corticoides, adrenalina, fentanilo y antihistamínicos en el lugar del suceso. Una vez monitorizada en el box, se administran antihistamínicos y analgesia. Se realiza una analítica completa, incluyendo coagulación y triptasa. Destaca una coagulopatía secundaria con un APTT incoagulable y un factor IX del 30 %, con el resto de parámetros de la coagulación en rango. La triptasa era normal. Tras los resultados obtenidos, se decide el ingreso de la paciente para monitorización y vigilancia. Se administra una ampolla de vitamina K y se deja en reposo absoluto. La paciente permanece ingresada durante 24 horas, sin presentar sangrados y estable. Tras la mejoría de los parámetros analíticos se decide alta y se cita en consultas de coagulación 3 días más tarde, donde presenta una coagulación normal (Tabla I).

**Conclusiones:** Como hemos observado en el caso, la *vespa velutina* puede producir alteraciones en la coagulación. En este caso la paciente ha presentado una buena evolución y solo ha presentado *in vitro* un alargamiento del TTPa. Sin embargo, las toxinas de esta especie pueden llegar a producir un desenlace fatal aún en ausencia de predisposición alérgica. Las toxinas que

alteran la hemostasia representan la mayoría de las proteínas venómicas en *vespa velutina*. Esta clase de toxinas comprende dos familias. La primera incluye componentes tóxicos que pueden inducir un efecto hemolítico o hemorrágico, como el activador del plasminógeno del veneno o la fibrinogenasa brevinase. La segunda incluye toxinas que participan en la cascada de la coagulación sanguínea, entre las que se encuentran el activador del factor V, la enzima similar a la trombina o el activador de la protrombina del veneno. Además, existen otras toxinas que actúan bloqueando canales iónicos (incluyendo canales K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>) que son esenciales para la regulación de varios procesos fisiológicos, como la coagulación y la fibrinólisis. Una de las consecuencias del envenenamiento por estas puede ser el fallo orgánico múltiple.

1. La *vespa velutina* es una especie invasora presente en España que está aumentando de manera exponencial y puede suponer un problema de salud pública, tanto por el impacto en la biodiversidad como en la salud de las personas.
2. La picadura de este himenóptero puede llegar a convertirse en una emergencia médica. Como hematólogos debemos conocer que sus toxinas producen una coagulopatía secundaria, pudiendo ser que puede llegar a ser la principal causa de muerte.

Tabla I.			
	10/08/2021 A su llegada a Urgencias	11/08/2021 El día después	14/08/2021 En consulta
Creatinina (mg/dl)	0.83	0.62	0.73
Hb (g/dl)	13.8	13.9	13.6
Triptasa µg/dl	5		
TP (segundos)	11.6	15.8	11.5
Ratio TP (VR: 0.7-1.3)	0.97	1.32	0.96
APTT (segundos)	Incoagulable	64.3	29.3
Ratio APTT (VR: 0.7-1.3)	-	2.11	0.96
Tiempo de trombina (seg, VR: 18-22)	26.5		
Tiempo de reptilase (seg, VR: 15-22)	18.8		
Factor VIII coagulativo (VR: 50-150 %)	93	228	
Factor IX coagulativo (VR: 50-150 %)	30.6	91.4	
Factor X coagulativo (VR: 50-150 %)	50.6	129	
Factor XII coagulativo (VR: 50-150 %)	55.8	142	
Anti Xa (U/ml) (VR: 0.5-1.6)	0		
Fibrinógeno mg/dl (VR: 150-800)	418	516	516

## HEMOSTASIA COVID-19

### PO-441. Eventos tromboticos y vacunación COVID-19. Nueva serie de casos. Área de salud de Badajoz

Guillén Sarmiento, CA; Alonso Escobar, N; Cobos González, E; Varea Calero, D; Moreno Risco, MB; Crespo Núñez, CL; López-Santamaría Castro, C; Casado Calderón, MS; Rincón Ferrari, MR; Cabanillas Núñez, MY; Campano Val, FJ; Ramos Fernández de Soria, R; de la Maya Retamar, MD; Groiss Buiza, G; Vagace Valero, JM

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

**Introducción:** Ha transcurrido aproximadamente un año desde que se inició la vacunación para COVID-19, estas vacunas cuentan con diferentes tipos de tecnología, vectores virales y ARN mensajero. La trombosis es uno de los efectos adversos de las mismas, más severo y atípico, infrecuente, que describimos en una serie de casos en comunicación previa. Así mismo se ha descrito el Síndrome de VITT (trombosis y trombocitopenia asociada a vacuna) en algunos casos, sobre todo tras Vaxzevria® sugiriendo mecanismo inmunológico.

**Materiales y métodos:** Hemos continuado recopilando datos de los eventos tromboticos en pacientes vacunados en los

días previos al evento desde junio 2021 a marzo 2022 en nuestra Área de Salud, con ingreso en nuestro Centro. Se analiza retrospectivamente, 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, días pasados tras la administración de la vacuna, número de dosis recibidas y estudio de trombofilia.

**Resultados:** Se recogen 18 pacientes, edad 21 a 85 años con mediana de 52 años, 10 vacunados con Comirnaty®, 6 Vaxzevria® y 2 Moderna®. El evento trombotico más frecuente fue TVP en 6 pacientes, seguido de TEP en 5. TVP + TEP 1 pac. Ictus 2. TV miembro superior en 3. Vasculopatía trombotica por biopsia 1 pac. La media de días posvacuna fue similar entre las varias dosis, 20 días tras 1ra, 17 tras 2da y 24 tras la 3ra dosis. 4 pacientes tenían antecedentes personales y 3 antecedentes familiares de trombosis. Ninguno estaba anticoagulado. Dos pacientes antiagregados. Todos presentaron al ingreso un estudio de coagulación normal, excepto fibrinógeno elevado, cifra de plaquetas normal, Dímero D elevado. Los anticuerpos anti FP4 fueron negativos en 15, en 3 no se realizaron. Se realizo estudio de trombofilia en todos ellos, 1 paciente es portador en homocigosis de la mutación que genera la sustitución C46T del FXII, 1 paciente es portador en heterocigosis de la mutación que genera la sustitución G20210A del factor II, 2 son portadores en heterocigosis de la mutación que genera la sustitución G1691A del Factor V (Tablas I y II; Fig. 1).

Tabla I.

Paciente	Edad	Genero	Antecedentes personales	Días entre ET y 1 dosis	Días entre ET y 2 dosis	Días entre ET y 3 dosis	Vacuna	Evento trombotico	Anti FP4	Trombofilia*
1	50	hombre	Sd. de Marfan	3			Comirnaty	Ictus	negativo	negativo
2	85	mujer	Obesidad, ICC		44		Comirnaty	Vasculopatía trombotica	negativo	negativo
3	68	mujer	Obesidad, HTA	21			Comirnaty	TEP	no	1
4	48	hombre	ETV		16		Comirnaty	ETV (TEP + TVP)	negativo	2
5	21	mujer	Hipotiroidismo		55		Comirnaty	TEP	negativo	negativo
6	62	hombre	no		31		Astrazeneca	TVP	negativo	1
7	39	mujer	Tto corticoides		17		Comirnaty	TVP	negativo	negativo
8	68	mujer	Trombosis superf		16		Comirnaty	TVP	negativo	negativo
9	51	mujer	Ca mama 2013		6		Astrazeneca	TEP	no	no se realizó
10	43	mujer	TVP	20			Moderna	TVP	negativo	negativo
11	65	mujer	no		39		Astrazeneca	TVP	negativo	3,4
12	41	mujer	SOP tto ACO		3		Moderna	Ictus	negativo	no se realizó
13	54	hombre	HTA		9		Astrazeneca	TVP	negativo	negativo
14	62	mujer	Obesidad, DL-			29	Astrazeneca	TEP	negativo	negativo
15	67	mujer	Tromboflebitis			35	Comirnaty	TEP	negativo	negativo
16	73	hombre	LBCG, Tx renal			7	Comirnaty	Trombo en MSD	negativo	4
17	29	hombre	no		34		Comirnaty	Trombo en MSI	negativo	negativo
18	39	hombre	no			20	Astrazeneca	Trombo en MSI	no	1

\*1Portador en heterocigosis de la mutación que genera la sustitución C46T del FXII. 2Portador en homocigosis de la mutación que genera la sustitución C46T del FXII. 3Portador en heterocigosis de la mutación que genera la sustitución G20210A del factor II. 4Portador en heterocigosis de la mutación que genera la sustitución G1691A del factor V. DL: dislipemia.

**Tabla II.**

	Edad	Días entre ET y 1 dosis	Días entre ET y 2 dosis	Días entre ET y 3 dosis	Fibrinógeno	N.º plaquetas
Mediana	52,5	20	17	24,5	506,5	223.500
Mínimo	21	3	3	7	337	126.000
Máximo	85	21	55	35	859	372.000

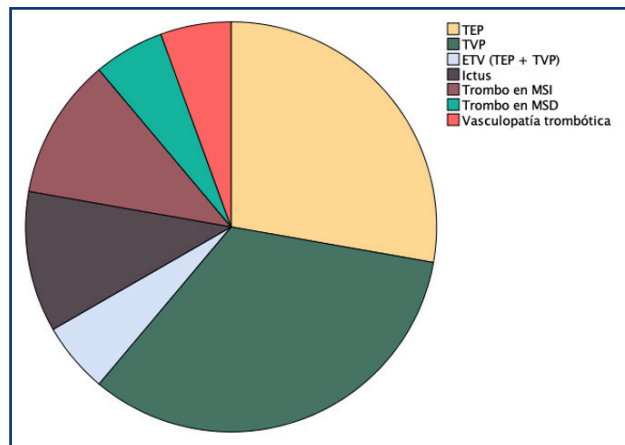


Figura 1. Eventos trombóticos.

**Conclusiones:** Se han producido casos muy raros de trombosis asociada a la vacunación contra COVID-19, menos frecuentes con Vaxzevria® y Moderna®, pero esto puede ser debido al propio programa de vacunación oficial. Ningún caso puede atribuirse al Síndrome VITT. En 4 pacientes se ha detectado mutación trombofílica y 7 tenían antecedentes personales o familiares de trombosis, sin estar anticoagulados ni antiagregados en la mayoría. En casos similares no comunicados de pacientes con mutaciones trombofílicas que consultaron con antelación a vacunación, se les recomendó sin evidencia científica en ese momento, Adiro® diario en el mes siguiente a la vacunación, lo que ha podido contribuir a la no aparición de trombosis. Estos casos de trombosis deben comunicarse en aras de optimizar las recomendaciones de posible prevención antitrombótica en casos futuros.

**PO-442. Evaluación de niveles plaquetarios en pacientes con trombocitopenia inmune después de la vacunación contra la COVID-19. Experiencia de un centro**

García Herce, Cristina; Alonso Cabrero, Alejandro; Feijóo Monroy, Samantha; Vegas Villalmanzo, Blanca; Acedo Domínguez, Natalia

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción accele-

rada de plaquetas y una producción deficiente de estas. Se han informado como efectos secundarios de la vacunación contra la COVID-19 casos de nuevo diagnóstico de PTI, así como algún caso de exacerbación en pacientes ya diagnosticados.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente 14 casos de pacientes con diagnóstico previo de PTI y tratamiento activo con TPO de nuestro centro. Definimos como exacerbación una disminución > 50 % de plaquetas basales, plaquetas (9)/L con disminución > 20 %, y/o necesidad de tratamiento de rescate.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes es de 75.5 años (61.75-83.25), siendo la mayoría mujeres (78.5 %). Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. Los 14 pacientes recibieron la vacuna Pfizer, 10 pacientes recibieron la pauta completa de 3 dosis, 2 dos dosis y 2 una única dosis. La mediana de días desde la vacunación hasta el control analítico fue de 9 días (6-14) tras la primera dosis, 8 (3-13) después de la segunda dosis y 7 (2-26) tras la tercera dosis. En la figura 1 se muestra la cifra de plaquetas previa a cada dosis y el primer control tras la administración de la vacunación en cada paciente. Se observa una exacerbación de la PTI en 6 de 36 casos de dosis de vacuna analizados (16.6 %). De estas seis exacerbaciones 3 se produce tras la primera dosis y 3 después de la segunda dosis. Cuatro exacerbaciones se produjeron en pacientes multitratados con = 4 líneas de tratamiento previas. En 3 bajaron por debajo de 50.000 y hubo que aumentar dosis de TPO con recuperación de la cifra de plaquetas. En el resto hubo recuperación espontánea a las semanas, sin modificación de tratamiento para su PTI. Tres pacientes presentaron clínica hemorrágica menor, y ninguno clínica hemorrágica mayor.

**Conclusión:** En nuestra experiencia la vacuna contra la COVID-19 parece segura en pacientes con diagnóstico previo de PTI aunque existe la probabilidad de exacerbaciones. El riesgo de exacerbación podría estar aumentado según nuestra experiencia en pacientes multitratados. Consideramos que se necesitan más estudios para analizar el impacto de la vacuna en estos pacientes.

**Tabla I.**

	n = 14
Edad (años) – mediana (rango)	75,5 (61.75-83.25)
<i>Sexo – n (%)</i>	
Hombre	3 (21.4 %)
Mujer	11 (78.5 %)
Año diagnóstico PTI – mediana (rango)	7 (4.25-23)
Líneas de tratamiento PTI - mediana (rango)	2 (2-4)
<i>Tratamiento activo PTI – n (%)</i>	
Eltrombopag	10 (71.4 %)
Romiplostim	4 (28.5 %)
<i>Tratamientos previos PTI – n (%)</i>	
Corticoides	14 (100 %)
Inmunoglobulinas	13 (92.8 %)
Esplenectomía	4 (28.5 %)
Eltrombopag	3 (21.4 %)
Romiplostim	2 (14.2 %)
Danazol	2 (14.2 %)
Rituximab	1 (7.1 %)

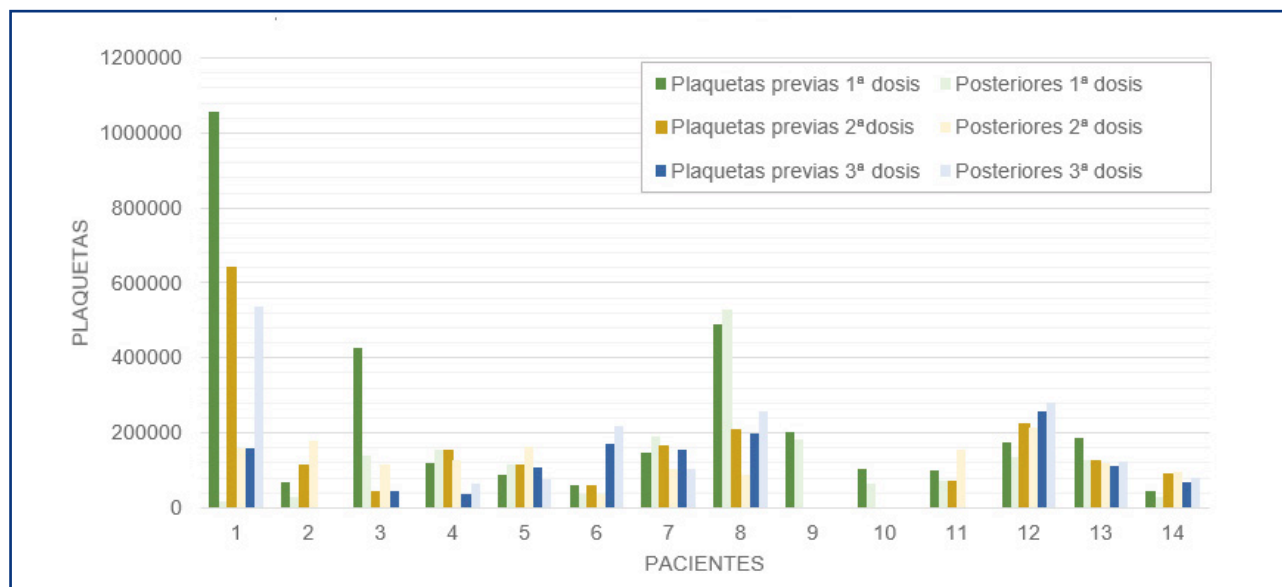


Figura 1. Plaquetas en relación a dosis de vacunación.

#### PO-443. Trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna frente a SARS-CoV-2 de Moderna: a propósito de un caso

Jacome Yerovi, Cristina; García Lázaro, Sandra; Herrera Carrasco, Carmen; Rodríguez González, Ramón; Ríaza Grau, Rosalía; Requena Rodríguez, Marian José; Díaz Goizueta, María del Mar; Abalo Pérez, Lorena; Bengochea Casado, María; Berberana Fernández de Murias, Margarita; Sánchez Godoy, Pedro

Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

**Introducción:** Si bien la vacuna COVID-19 seguramente ha salvado miles, sino millones de vidas, parece haber una complicación de la vacuna que es tan única como la infección viral SARS-CoV-2 en sí: la aparición de trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna COVID (VITT). Se trata de un cuadro clínico muy raro caracterizado por trombosis principalmente de senos cerebrales y otros lugares poco frecuentes acompañado de trombocitopenia, que ocurre posterior a la administración de vacunas contra COVID-19. Generalmente, este cuadro está descrito con vacunas basadas en adenovirus como AstraZeneca ChAdOx1 nCov-19 y Janssen Ad26.COV2. Presentamos el caso de un paciente con VITT después de la administración de una vacuna basada en ARNm. Se describe un caso real ocurrido en nuestro hospital, discutimos dicho caso en relación a la literatura actual sobre el tema.

**Caso clínico:** Varón de 54 años sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias por un cuadro de inestabilidad de la marcha y afasia de 10 minutos de duración. El paciente refiere cefalea, de moderada intensidad, de 1 semana de evolución por lo que había tomado analgésicos con escasa mejoría. Vacunado frente a SARS-CoV-2 de Moderna (mRNA-1273, Spikevax®), 3 semanas antes. En analítica de urgencias destacaba trombopenia sin otra citopenia y sin alteraciones en el frotis. En el estudio de hemosta-

sia, destacaba Dímero D muy elevado con hipofibrinogenemia, y tiempos de coagulación normales. Ante la focalidad neurológica se realiza TC craneal y ecografía doppler de troncos supra aórticos siendo ambas pruebas normales. Se realiza angiorresonancia cerebral con evidencia trombosis del seno recto y seno transversal izquierdo. Tras descartar otras causas de trombocitopenia trombótica como SAF, PTT e HIT, se concluye que podría ser secundaria a la administración de la vacuna. Ante la sospecha de VITT se realizó estudio de anticuerpos anti factor plaquetar 4 (PF4) por técnica de inmunoturbidimetría (HemosIL HIT-Ab) y por quimioluminiscencia (HemosIL AcuStar HIT-IgG), que fueron negativos. Debido a que en el VITT estas técnicas con mucha frecuencia no detectan anticuerpos, se realizaron externamente mediante ELISA siendo también negativos, así como test funcional de activación plaquetaria. A pesar de estos resultados creímos estar frente a un caso probable de VITT, por lo que se decidió inmunoglobulinas durante dos días y anticoagulación con fondaparinux inicialmente y posterior cambio a apixabán. Tras 48 h del inicio del tratamiento se evidenció mejoría clínica, radiológica y analítica (Tablas I y II).

**Discusión:** El VITT es un síndrome extremadamente raro, poco conocido descrito recientemente en el contexto de la vacunación, para el que se ha intentado definir criterios diagnósticos. En nuestro caso, el paciente cumple con todos los criterios excepto la positividad serológica por lo que lo definimos como un caso probable; por otra parte, ya han sido descritos casos de VITT probable seronegativos. Otra peculiaridad de este caso es que se trata de VITT debido a vacuna de Moderna; aunque descrito anteriormente, es más infrecuente con las vacunas de adenovirus.

**Conclusión:** Se debe estar alerta ante cuadros de trombopenia trombótica asociada a vacuna de COVID-19, aun cuando no se detecten anticuerpos anti FP4 y sean vacunas de ARNm.

*Sin conflictos de interés.*

Tabla I. Criterios definición de caso VITT	
Tipo de caso	Descripción
VITT definitivo	Los cinco de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio de los síntomas 5-30 días después de la vacunación contra SARS-CoV-2 (o <math>\leq 42</math> días en pacientes con Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar aislada)</li> <li>• Presencia de trombosis</li> <li>• Trombocitopenia (recuento de plaquetas <math>&lt; 150.000/m^3</math>) nivel de dímero d <math>&gt; 4</math> ug/mL (FEU)</li> <li>• Anticuerpos anti-PF4 positivos en ELISA</li> </ul>
VITT probable	Nivel de dímero D de VITT $> 4$ FEU pero no se cumple un criterio (tiempo, trombosis, trombocitopenia o anticuerpos anti-PF4) o nivel de dímero D desconocido o entre 2-4 ug/mL (FEU) y todos los demás criterios cumplidos
VITT posible	Nivel de dímero D desconocido o 2-4 ug/mL (FEU) con otro criterio no cumplido, u otros dos criterios no cumplidos (momento, trombosis, trombocitopenia o anticuerpos anti-PF4)
VITT poco probable	Recuento de plaquetas $< 150.000$ por milímetro cúbico sin trombosis con nivel de dímero D $< 2$ ug/mL (FEU), o trombosis con recuento de plaquetas $> 150.000$ por milímetro cúbico y nivel de dímero D $< 2$ ug/mL (FEU), independientemente del resultado de anticuerpos anti-PF4, y es más probable un diagnóstico alternativo

Tabla II Analíticas			
	Plaquetas	Dímero D (FEU)	Fibrinógeno
Urgencias	40,000	39,49 ug/mL	79 mg/mL
Día +2: Dx e Inicio de tto	31,000	10,39 ug/mL	99 mg/mL
Día +4	74,000	38 ug/mL	122 mg/mL
Día +7	123,000	0,9 ug/mL	159 mg/mL
Día +15	220.000	0,53 ug/mL	178 mg/mL

#### PO-444. Positive predictive value of D-dimer in thrombosis identification related to COVID-19

Tamayo Velasco, Alvaro; Bombín Canal, Carolina; Cebeira Moro, María José; de la Fuente Graciani, Ignacio; Gómez García, Lara María; Caballero Berrocal, Juan Carlos; Pérez Martínez, Carmen; Bourgeois García, Monique; Golvano Guerrero, Eva María; García de Coca, Alfonso; Cuello García, Rebeca; Pérez González, Sonia; García Bacelar, Ana; Herrera Robles, Kenneth Alexander; Aguilar Monserrate, Gerardo Xavier; Sánchez Calderón, José Manuel; Peñarrubia Ponce, María Jesús

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

**Introduction:** The coagulopathy related to COVID-19 as well as the increased rate of thrombotic events (TE) are widely known. The negative predictive value of D-dimer is evident, however when baseline higher D-dimer levels make impossible this function. Therefore, the positive predictive value of D-dimer in order to identify TE would be relevant under these circumstances. In this regard, we aim to analyze the predictive ca-

capacity of D-dimer in order to identify any TE (both arterial and venous). A secondary objective was to compare these results with the mortality prediction of D-dimer.

**Methods:** Here we included all thrombotic events related to COVID-19 in all hospitalized in Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Spain) during the first 18 months of the pandemic. The primary objective was to find the best cut-off value of D-dimer in order to identify the TE at admission comparing cases and controls. Statistical analysis was performed statistical package IBM SPSS Statistics software version 26.

**Results:** Venous events were more frequent than arterial ones (72 % vs. 28 %). Table 1 describes baseline characteristics of patients. D-dimer levels demonstrated being extremely useful for early detection of thrombosis. In this regard, D-dimer plasma levels above 2014  $\mu\text{g/mL}$  at hospital admission identify any TE with 91 % accuracy (AUC = 0.91,  $p < 0.001$ ), rising to almost 95 % (AUC = 0.94,  $p < 0.001$ ) with a cut-off value of 2666  $\mu\text{g/mL}$  in the case of venous thrombotic events (Fig. 1). By cons, D-dimer levels were not as good mortality predictors (AUC = 0.67,  $p = 0.017$ ). Despite that fact, levels over 8176 ng/mL were associated with 3-fold increased risk of 90-day mortality in any TE [Hazard Ratio: 3.03, CI 95 % (1.26–7.26),  $p = 0.013$ ] (Fig. 2).

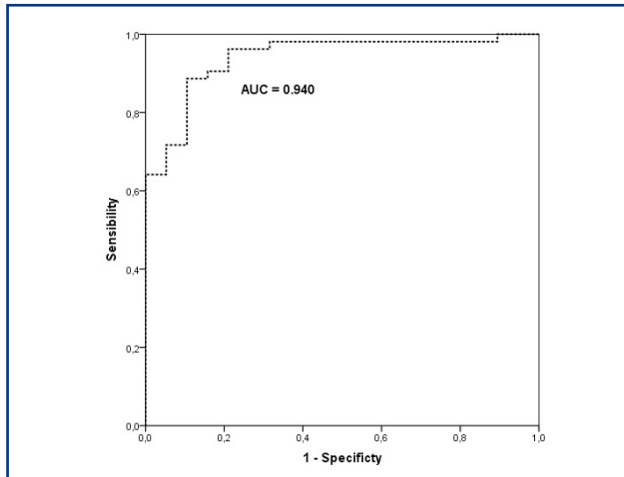


**Table I. A. Clinical characteristics comparing thrombotic events at admission) and absence of TE at admission (in-hospital diagnosis). B. Differences in terms of mortality according the presence of thrombotic events**

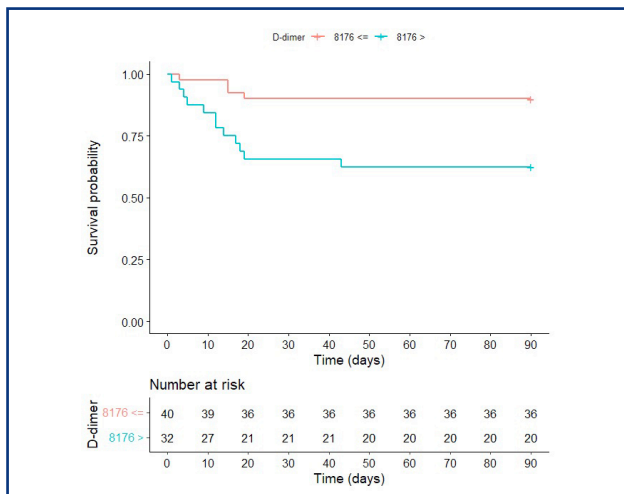
	A. Diagnosis of TE			B. Mortality according to TE		
	TE at admission (n = 70)	Non-TE at admission (n = 30)	p	Survivors (n = 78)	Non-Survivors (n = 22)	p
<i>Age</i>						
Age, [median (IQR)]	73.50 (20)	73.7 (23)	0.916	72.5 (20)	78 (13)	0.032
Age > 65 years, [n (%)]	50 (71.43)	22 (73.33)	0.846	53 (67.95)	19 (86.36)	0.089
<i>Sex, [n (%)]</i>						
Female	33 (47.14)	6 (20)	0.011	35 (44.9)	4 (18.2)	0.023
Male	37 (52.86)	24 (80)		43 (55.1)	18 (81.8)	
<i>Comorbidities, [n (%)]</i>						
Previous TE	9 (12.86)	6 (20)	0.359	11 (14.1)	4 (18.18)	0.636
Charlson Index ≥ 2	20 (28.57)	9 (30)	0.885	20 (25.64)	9 (40.91)	0.163
Hypertension	34 (48.55)	15 (50)	0.896	37 (47.4)	12 (54.54)	0.556
Smoking	15 (21.43)	8 (26.67)	0.568	16 (20.5)	7 (31.8)	0.266
Alcohol	3 (4.29)	2 (6.67)	0.617	2 (2.56)	3 (13.6)	0.035
Diabetes mellitus	14 (20)	9 (30)	0.276	16 (20.51)	7 (31.81)	0.266
Dislipemia	29 (41.43)	8 (26.67)	0.161	30 (38.46)	7 (31.81)	0.569
Atrial fibrillation	5 (7.14)	3 (10)	0.629	6 (7.69)	2 (9.09)	0.831
Coronary heart disease	1 (1.43)	1 (3.33)	0.533	1 (1.28)	1 (4.54)	0.334
Cardiac disease	2 (2.86)	2 (6.67)	0.373	3 (3.84)	1 (4.54)	0.882
Chronic kidney disease	5 (7.14)	5 (16.67)	0.146	8 (10.25)	2 (9.09)	0.872
Pulmonary disease	7 (10)	2 (6.67)	0.594	7 (8.97)	2 (9.09)	0.987
Domiciliary oxygen at hospital discharge	12 (17.14)	6 (20)	0.733	-	-	-
Peripheral vascular disease	5 (7.14)	3 (10)	0.629	6 (7.69)	2 (9.09)	0.831
Active cancer	12 (17.14)	1(3.33)	0.060	9 (11.53)	4 (18.18)	0.413
<i>Characteristics of the TE, [n (%)]</i>						
ATE	17 (24.28)	11 (36.67)	0.206	22 (28)	6 (27.2)	0.931
TE at admission	-	-	-	54 (69.23)	16 (72.73)	0.752
<i>Pre-admission pharmacological treatments, [n (%)]</i>						
Antiaggregant therapy	5 (7.14)	8 (26.67)	0.008	9 (11.53)	4 (18.18)	0.413
Anticoagulant therapy	7 (10)	4 (13.3)	0.625	9 (11.53)	3 (13.63)	0.789
<i>Laboratory values, [median (IQR)]</i>						
Platelet at admission, (x10 <sup>3</sup> /L)	249 (176)	203 (100.5)	0.037	240 (161.5)	207 (117.75)	0.050
Platelet at TE, (x10 <sup>3</sup> /L)	249 (176)	230 (189)	0.758	253 (181)	214 (168.75)	0.021
D-dimer at admission, (ng/mL)	6272 (12441)	918 (920)	< 0.001	2755.5 (5702)	6312 (17597)	0.096
D-dimer at TE, (ng/mL)	6272 (12441)	5432 (22144)	0.604	5536 (9816)	13863 (39605)	0.017
D-dimer after 2 months, (ng/mL)	336 (367)	384 (1112)	0.532	336 (326)	1530 (1451)	*0.09
<i>Hospital meters</i>						
Length of hospital stay, days [median (IQR)]	9 (8)	19 (21)	< 0.001	11.5 (13)	13 (14)	0.990
ICU admission, [n (%)]	13 (18.57)	12 (40)	0.023	17 (21.8)	8 (36.3)	0.173
Length of ICU stay, days [median (IQR)]	5 (8)	19 (28)	0.050	6 (15)	16 (29)	0.412
90-day-mortality, [n (%)]	16 (22.86)	6 (20)	0.752	-	-	-
Intubation/death, [n (%)]	25 (35.71)	14 (46.67)	0.303	-	-	-

Continuous variables are represented as [median, (interquartile range, IQR)]; categorical variables are represented as [%, (n)]. TE: Thrombotic event; ATE: arterial thromboembolism; VTE: venous thromboembolism; D-dimer: dimerized plasmin fragment D; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time. \*Only four patients composed the group of non-survivors.

**Conclusions:** In our sample D-dimer demonstrated an extremely well capacity (more than 90 % of accuracy) to identify thrombotic events related to COVID-19. These results open the possibility of using the positive predictive value of D-dimer, however further prospective studies must be conducted to validate these results and find the best cut-off value from which a diagnostic radiological test would be required. These considerations would have direct benefit in clinical practice, not only in COVID-19.



**Figure 1.** ROC curve analysis for evaluating D-dimer accuracy to detect VTE in COVID-19 at admission.



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves in VTE for 90-day mortality.

**PO-445. Trampas extracelulares de neutrófilos y activación macrofágica asociadas a alteraciones en la coagulación en pacientes COVID-19**

López de Frutos, Laura<sup>1</sup>; Serrano-Gonzalo, Irene<sup>2</sup>; Arévalo-Vargas, Isidro<sup>1</sup>; Menéndez-Jandula, Bárbara<sup>3</sup>; Franco-García, Ester<sup>4</sup>; Lahoz, Carlos<sup>1</sup>; Latre, Paz<sup>5</sup>; Köhler, Ralf<sup>6</sup>; Giraldo, Pilar<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG). Zaragoza. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Hematológicas Raras (GIIS-012). Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Provincial Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. <sup>5</sup>Medicina de Familia. Servicio de Atención Primaria. Zaragoza. <sup>6</sup>Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). Zaragoza. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital QuirónSalud. Zaragoza

**Introducción:** Como parte de la respuesta inmune inducida por la infección con SARS-CoV-2, los neutrófilos liberan trampas extracelulares (NET), para combatir la infección y evitar su propagación. Un exceso de NET, se relaciona con complicaciones inflamatorias y trombóticas, fenómenos observados en la COVID-19. Este estudio pretende evaluar la expresión de moléculas asociadas a las NET y otros marcadores de actividad macrofágica, y correlacionarlos con las determinaciones clásicas del laboratorio, en pacientes infectados en dos olas diferentes.

**Métodos:** Se obtuvieron dos muestras (al diagnóstico y 7 días después) de plasma de 60 pacientes, la mitad de infectados en marzo'20 y el resto en julio'21. Los datos demográficos, comorbilidades, y datos analíticos básicos se recogieron de la historia clínica. Las NET se evaluaron mediante Mieloperoxidasa (MPO), Elastasa (NE), P-selectina (P-Sel) y el heterodímero S100A8/S100A9 (MPR). Para valorar la activación macrofágica se utilizaron la actividad quitotriosidasa (ChT), CCL18/PARC e YKL-40. Todas las determinaciones se realizaron por inmunocuantificación o ensayos fluorométricos. Se utilizaron test no paramétricos para evaluar las diferencias entre olas y en el seguimiento de los pacientes y, para analizar la existencia de correlaciones con los datos del laboratorio asistencial. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se observaron diferencias entre los pacientes de las dos olas –al diagnóstico- en relación a las moléculas asociadas a las NET y a activación macrofágica, así como para la cuantificación de plaquetas y el fibrinógeno D. El seguimiento de los pacientes, reveló diferencias significativas en el recuento leucocitario y plaquetar, TTP, enzimas hepáticas, y PRC. Los pacientes de marzo'20 también mostraron diferencias en NE, INR y TP, mientras que los de julio'21 las presentaron en las concentraciones de P-Sel, fibrinógeno D, procalcitonina y LDH. Se observó una correlación significativa entre moléculas asociadas a actividad macrofágica y los parámetros de coagulación en los pacientes de marzo'20 (ChT-INR-TP) y, respecto a las NET y la coagulación en los de julio'21 (PSel-Plaquetas).

**Conclusión:** Este estudio demuestra una alteración en las NET y en la activación macrofágica en los pacientes con COVID-19, que evoluciona en el tiempo y que correlaciona con marcadores de coagulación. Es necesario tener en cuenta que las diferencias observadas entre los dos grupos pueden estar influidas por la edad, la cepa del virus o por las acciones terapéuticas tomadas en cada ola de la infección.

*Financiación:* Este trabajo se ha financiado con ayudas de FEETEG y de MECIT (Grupo DGA de referencia).

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

### PO-446. Actualización del grupo de trabajo de la SETH "Caracterización genética de las deficiencias de proteína C. Identificación de portadores"

Oto, Julia<sup>1</sup>; Herranz, Raquel<sup>1</sup>; Cana, Fernando<sup>1</sup>; Wypasek, Ewa<sup>2</sup>; Rodríguez-Alén, José Agustín<sup>3</sup>; López-Fernández, M.ª Fernanda<sup>4</sup>; Herrero, Sonia<sup>5</sup>; Otero, Remedios<sup>6</sup>; Gavín, Olga<sup>7</sup>; Martí, Edelmira<sup>8</sup>; González-Porras, José Ramón<sup>9</sup>; Lecumberri, Ramón<sup>10</sup>; Plana, Emma<sup>11</sup>; Bonanad, Santiago<sup>12</sup>; Medina, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital La Fe (IIS La Fe). Valencia, España. <sup>2</sup>Krakow Centre for Medical Research and Technologies. John Paul II Hospital. Krakow, Poland. <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña, España. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, España. <sup>6</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBIS-CIBERES. Sevilla, España. <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España. <sup>8</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España. <sup>9</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca, España. <sup>10</sup>Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, España. <sup>11</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España. <sup>12</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España

**Introducción:** El grupo de trabajo de la SETH "Caracterización genética de las deficiencias de proteína C. Identificación de portadores" tiene como objetivo identificar la mutación causal

de una deficiencia de proteína C en familias españolas y analizar genéticamente a sus familiares con la finalidad de poder proporcionar consejo genético y, con ello, prevenir futuros eventos tromboticos en pacientes asintomáticos pero portadores de la mutación.

**Métodos:** Desde febrero de 2020 hasta mayo de 2022 hemos analizado el gen que codifica para la proteína C (*PROC*) en 41 probandos con deficiencia de proteína C y 13 familiares, y hemos estudiado la relación genotipo/fenotipo. Para ello, secuenciamos los 9 exones y las regiones intrónicas flanqueantes del gen *PROC*.

**Resultados:** De los 41 probandos estudiados, 25 habían sido diagnosticados de, al menos, un episodio trombotico previo. De las 41 familias estudiadas, hemos identificado la mutación responsable de la deficiencia de proteína C en 25 de ellas, identificando 21 mutaciones diferentes (Tabla I). Adicionalmente, hemos descrito por primera vez 3 mutaciones, dos de ellas *missense*: p.Asp113Gly (exón 5) y p.Asn139Ser (exón 6) y una mutación compleja, c.344\_355delTCGGCAGCTTCAinsCGT (exón 5), en la cual ocurre una deleción de 12 nucleótidos y la inserción de 3 nucleótidos que produce una deleción de 5 aminoácidos (IleGlySerPheSer) y una inserción de 2 aminoácidos (ThrCys) dando lugar al cambio p.Ile115\_Ser119delinsThrCys. De las 21 mutaciones identificadas, 20 fueron de tipo I (95,2 %) y 1 de tipo II (4,8 %).

**Conclusiones:** Desde el 2020, 8 hospitales españoles y uno polaco han contribuido al proyecto de este grupo de trabajo de la SETH. En las 41 familias estudiadas, hemos identificado 21 mutaciones en *PROC* responsables de la deficiencia de proteína C, la mayoría de las cuales producen una deficiencia tipo I. Tres de estas mutaciones están presentes en más de una familia y otras 3 no se habían descrito previamente en la literatura. La identificación de la mutación en el gen *PROC* en pacientes con deficiencia de proteína C puede ayudar a su manejo y prevenir eventos tromboticos en los familiares portadores de la mutación.

*Financiación: ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171) y Ayuda para los Grupos de Trabajo SETH 2019.*

	Probandos		Familiares		Mutaciones identificadas (n.º de familias portadoras)
	Con mutación (N)	Sin mutación (N)	Con mutación (N)	Sin mutación (N)	
Coruña	4	4	1	0	c.629 C > G p.Pro210Arg (2) * c.658 C > T p.Arg220Trp (1) c.1019 C > T p.Thr340Met (1)
Sevilla	0	1	0	0	-
Zaragoza	0	1	0	0	-
Toledo	7	3	5	0	c.401-2 A > G (1) * c.659 G > A p.Arg220Gln (2) c.658 C > T p.Arg220Trp (1) c.1000G > A p.Gly334Ser (1) c.1015 G > A p.Val339Met (1) c.1201G > A p.Asp401Asn (1)

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Mutaciones identificadas en el gen <i>PROC</i> en familias afectadas por una deficiencia de proteína C. Numeración <i>PROC</i> según NM_000312.3					
	Probandos		Familiares		Mutaciones identificadas (n.º de familias portadoras)
	Con mutación (N)	Sin mutación (N)	Con mutación (N)	Sin mutación (N)	
Guadalajara	3	3	2	0	c.338 A > G p.Asp113Gly (1) * c.400+5 G > C (1) c.1015 G > A p.Val339Met (1)
Valencia (Clínico)	0	1	0	1	-
Pamplona	1	0	0	0	c.344_355delTCGGCAGCTTCAinsCGT p.Ile115_Ser119delinsThrCys (1) *
Salamanca	1	0	1	0	c.959 T > C p.Leu320Pro (1)
Cracovia	9	3	3	0	c.316T > C p.Cys106Arg (1) c.416A > G p.Asn139Ser (1) * c.595 C > T p.Arg199* (1) c.632G > A p.Arg211Gln (1) c.759 C > A p.His253Gln (3) c.962 C > T p.Pro321Leu (1) c.1174G > A p.Gly392Arg (1)
Total	25	16	12	1	

\*Mutación descrita por primera vez en la literatura.

**PO-447. Identificación de mutaciones en el gen que codifica para la proteína C (*PROC*) en 14 pacientes polacos con déficit de proteína C y trombosis. Nueva mutación c.401-1G > a que afecta al *splicing* en un paciente con aneurismas**

Oto, Julia<sup>1</sup>; Weronka, Anna<sup>2</sup>; Potaczek, Daniel P<sup>3</sup>; Undas, Anetta<sup>4</sup>; Wypasek, Ewa<sup>5</sup>; Medina, Pilar<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital La Fe (IIS La Fe). Valencia, España. <sup>2</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences. Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University. Krakow, Poland. <sup>3</sup>Translational Inflammation Research Division & Core Facility for Single Cell Multiomics. Medical Faculty. Biochemical Pharmacological Center (BPC). Philipps University of Marburg. Marburg, Germany. <sup>4</sup>Institute of Cardiology. Jagiellonian University School of Medicine and John Paul II Hospital. Krakow, Poland. <sup>5</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences. Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University and John Paul II Hospital. Krakow, Poland. <sup>6</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascul. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España

**Introducción:** La deficiencia de proteína C (PC) es una trombofilia hereditaria con una prevalencia del 0,5 % en la población general y del 3 % en sujetos que sufren por primera vez una trombosis venosa profunda.

**Objetivos:** Analizar una serie de 14 pacientes polacos con deficiencia de PC detallando el análisis mutacional del gen que codifica para la proteína C (*PROC*), así como sus características clínicas que incluyen datos de seguimiento a largo plazo y relacionarlos con otras condiciones patológicas.

**Métodos:** Reclutamos 14 pacientes no relacionados entre sí (probandos) con sospecha de deficiencia de PC, los cuales sufrieron un evento trombótico y en su mayoría habían recibido anticoagulación (92,8 %). En plasma citratado cuantificamos los niveles de PC antigénica, cromogénica y coagulométrica. Aislamos el ADN de los pacientes a partir de sangre total obtenida en tubos con EDTA y analizamos los 9 exones del gen *PROC* y sus regiones intrónicas flanqueantes.

**Resultados:** La edad media de los probandos fue de 43,8 ± 13,0 años. Identificamos mutaciones *missense* en 10 probandos (71,4 %), mutaciones *nonsense* en 2 probandos (14,3 %) y alteraciones del *splicing* en 2 probandos (14,3 %). Dentro de este último grupo se engloba la mutación c.401-1G > A en el intrón 5, descrita por primera vez en nuestra cohorte de pacientes. El probando portador del alelo c.401-1A presentaba un aneurisma de la arteria hepática con antecedentes familiares de aneurismas y ausencia de cualquier mutación conocida que predispusiera a esta anomalía vascular.

**Conclusiones:** Hemos identificado una nueva mutación del gen *PROC* en una familia con varios miembros afectados con aneurismas, lo que podría sugerir un vínculo entre esta trombofilia y la presencia de anomalías vasculares como los aneurismas

en ubicaciones atípicas en mujeres. Además, nuestra serie de casos también respalda la efectividad de los anticoagulantes de acción directa en los pacientes con deficiencia de PC.

*Financiación: ISCIII-FEDER (PI20/00075, FI21/00171) y Ayuda para los Grupos de Trabajo SETH 2019.*

### PO-448. Papel del exoma clínico en trastornos hemorrágicos. Confirmación de un diagnóstico de sospecha y diagnóstico de entidades inesperadas

Masana Flores, E; Lamarca Eraso, L; Pardo Vela, AM; Palacios Rodríguez, J; Entrena Ureña, L

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** El diagnóstico de alteraciones de la hemostasia primaria, como la Enfermedad de von Willebrand (EvW) tipo 2 o trombocitopatías supone un reto al presentar clínica y analítica inespecíficas con necesidad de test específicos no disponibles en la mayoría de centros. La Secuenciación Masiva de Nueva Generación (NGS) es una herramienta prometedora al permitir un amplio diferencial, tanto de diagnóstico confirmatorio de entidades definidas, como para identificar trastornos hemorrágicos menos prevalentes, en los que es importante un diagnóstico precoz para prevenir el sangrado en situaciones de riesgo y evitar exposición a tratamientos inadecuados para esa patología.

**Métodos:** Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.

**Resultados:** Mujer de 6 años. Padres y hermano de 8 años sanos. Antecedentes de sangrado mucocutáneo recurrente: epistaxis anemizantes que requieren tratamiento sustitutivo y gingivorragias autolimitadas, hematomas extensos tras traumatismos. No otros sangrados. No cirugías previas. ISTH-BAT: 10. Se realiza estudio sugestivo de EvW tipo 2 sin respuesta al tratamiento con DDAVP (Estudio analítico: [tabla I](#)). Con objetivo de confirmar el diagnóstico genético se solicita exoma clínico, hallándose una variante patogénica en heterocigosis para el gen de VWF (V1316M), descrita como mutación causante de EVW 2B. Se objetivan además dos variantes adicionales para el gen GP6, que codifica la glucoproteína plaquetaria (GP) VI o receptor plaquetario del colágeno; esta alteración se ha asociado al trastorno plaquetario tipo 11 o déficit de GPVI, de herencia autosómica recesiva y clínica de sangrado mucocutáneo como nuestra paciente, que

al encontrarse en heterocigosis compuesta se comportará como un homocigoto funcional (Variantes identificadas: [tabla II](#)). Las variantes que afectan al gen GP6 se definen como cambios de nucleótidos que generan un codón de stop prematuro y transcripción incompleta a una proteína disfuncional. Estas variantes no han sido descritas previamente, pero dado el predecible efecto deletéreo de la mutación, así como su baja prevalencia poblacional, concluimos su probable significación patológica, por lo que la alteración de GPVI probablemente sea la causa de una clínica hemorrágica más grave a la esperable por la EvW2B. Este hallazgo permitió optimizar el tratamiento para un mayor control del sangrado, beneficiándose, además del tratamiento sustitutivo, de la transfusión de plaquetas como terapia de la trombopatía.

**Conclusiones:** La aplicación de NGS en trastornos hemorrágicos hereditarios permite un amplio diferencial, permitiendo la identificación de variantes patogénicas poco prevalentes en la población.

**Tabla I. Estudio analítico completo**

Hemoglobina (g/dl)	13.6
Hematocrito (%)	40
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	140.000
Volumen plaquetario medio (fL)	13
Actividad de protrombina (%)	88
Tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa (s)	42
Factor FVIII (%)	75
Factor IX (%)	77
Factor XI (%)	88
Factor XII (%)	40
Factor XIII (%)	66
Factor von Willebrand antigénico (AgFvW) (%)	120
Factor von Willebrand funcional (FvW:Rco) (%)	20
Ratio FvW:Rco/FvWAg	< 0.7
PFA Col/Epi (s)	> 300
PFA > 300 Col/ADP (s)	> 300
Prueba de desmopresina intranasal	No responde
Prueba de desmopresina intravenosa	No responde

Valores medios de varias determinaciones seriadas. A destacar resultados trombopenia 50.000-60.000 en algunas determinaciones, con observación de múltiples agregados en el frotis por lo que no se incluyen en los cálculos.

**Tabla II. Variantes patogénicas detectadas**

Gen	Transcrito RefSeq ID	c.DNA	Proteínas	Exón	Cromosoma	Cigotidad (FV)	Tipo mutación	Significado clínico
VWF	NM_000552	c.3946G>A	p.(Val1316Met)	28	12	Heterocigoto 47.9 %	Cambio aminoácido	Patogénico
GP6	NM_001083899	c.1626C>A	p.(Cys542*)	8	19	Heterocigoto 49.1 %	Cambio aminoácido	Probablemente patológico
GP6	NM_001083899	c.1050T>G	p.(Tyr350*)	8	19	Heterocigoto 52.5 %	Cambio aminoácido	Probablemente patológico

Estudio realizado mediante técnica de secuenciación masiva (Clinical Exome Solution, CES, Sophia Genetics).



## PO-449. Mutación en el gen TUBB1 asociada a macrotrombocitopenia hereditaria. Relevancia del exoma clínico

Pardo Vela, AM; Masana Flores, E; Lamarca Eraso, L; Palacios Rodríguez, J; Entrena Ureña, L

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Introducción:** Las trombocitopenias hereditarias (TH) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos genéticos causados por mutaciones en reguladores involucrados en distintas etapas de la producción plaquetaria. Las más frecuentes incluyen las asociadas a mutaciones en MYH9. Alrededor del 50 % presentan una patogénesis desconocida, reflejando la existencia de genes afectados aún no identificados. La mayoría son entidades auto-

sómicas dominantes caracterizadas por el hallazgo incidental de trombocitopenia leve-moderada. Los microtúbulos son esenciales en la morfología plaquetaria y están formados por heterodímeros de alfa y beta tubulinas. En estas últimas, la expresión del gen TUBB1 (tubulina beta tipo IV) es exclusiva de megacariocitos y plaquetas. Este gen se encuentra en el cromosoma 20, formado por 4 exones. Se han descrito diferentes mutaciones, la mayoría de ellas en el exón 4 (el de mayor longitud), que dan lugar a una proteína mutada inestable y la consecuente macrotrombocitopenia.

**Métodos:** Serie de 2 casos de pacientes de nuestro centro diagnosticados de macrotrombocitopenia hereditaria con mutación en el gen TUBB1 a través de exoma clínico. Se han analizado por secuenciación masiva 193 genes asociados a hemopatías congénitas (Tabla I).

Tabla I. Características de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2
Edad al diagnóstico, sexo	57, mujer	66, varón
Antecedentes	Ictus isquémicos de etiología indeterminada de repetición. Fibrilación auricular no valvular	FRCV (HTA, DM2, hipercolesterolemia)
Fármacos	Apixaben 5 mg/12 h	Metformina, simvastatina, lisinopril
Inicio de trombopenia	Hace 20 años	Hace 3 años
Grado	Moderada	Leve-moderada
VPM	Elevado	Elevado
Cifra mínima de plaquetas	54.000/ul	79.000/ul
Historia personal o familiar de diátesis hemorrágica	No Índice hemorrágico < 3 puntos	No Índice hemorrágico < 3 puntos
Historia familiar de trombopenia	Desconocido	Desconocido
Otras citopenias	No	No Déficit leve de B12
Aspirado MO	Normal Morfología y número normal en serie megacariocítica	-
Frotis sangre periférica	Anisotrombia y macrotrombocitos	Anisotrombia y macrotrombocitos
Pruebas de imagen	Normales	-
Anticuerpos antiplaquetas	Negativos	-
Estudio de diátesis: EvW, PFA	Negativo	Negativos
Secuencia masiva	Variante patogénica en heterocigosis (40.1 %) en gen TUBB1, autosómico dominante. Exón 4, cromosoma 20. Deleción de dos nucleótidos entre las posiciones 906 y 909	Variante patogénica en heterocigosis (53.6 %) en gen TUBB1, autosómico dominante. Exón 4, cromosoma 20. Cambio de un nucleótido (C>T)

**Resultados:** Ambos pacientes presentan una trombocitopenia leve-moderada sin historia de sangrados, con elevado VPM y normalidad del resto de pruebas diagnósticas. Se han identificado dos variantes genéticas; un cambio de nucleótido (C > T) y una deleción de dos nucleótidos en el exón 4 del gen TUBB1. Ambas causan un cambio en la pauta de lectura con la aparición de un codón de stop prematuro en la transcripción del gen y un efecto de truncado en la proteína resultante, dando una variante patogénica,

que se encuentra en heterocigosis y se asocia a la macrotrombocitopenia hereditaria relacionada con el gen TUBB1.

**Conclusiones:** Con estos casos se manifiesta la utilidad de la secuenciación masiva para la detección de mutaciones infrecuentes en los que no se habría llegado a un diagnóstico definitivo hace unos años. Un adecuado diagnóstico es fundamental para evitar tratamientos ineficaces e incluso perjudiciales, como los de la púrpura trombocitopénica idiopática, y para determinar el pro-



nóstico y proveer un adecuado consejo genético. Por otro lado, conocer los mecanismos moleculares que regulan la formación plaquetaria es de vital importancia para el futuro desarrollo de herramientas terapéuticas dirigidas y de un tratamiento apropiado para las manifestaciones sistémicas asociadas. No obstante, a pesar de estos avances, continúan siendo enfermedades desconocidas, quedando aún muchos interrogantes por descubrir.

#### PO-450. La actividad procoagulante de las micropartículas circulantes en pacientes con endometriosis infiltrante profunda puede modificarse mediante el tratamiento hormonal

Tàssies Penella, María Dolores<sup>1</sup>; Martínez Zamora, M. Angels<sup>2</sup>; Carrillo Torres, Pilar<sup>2</sup>; Castillo Espín, Helena<sup>2</sup>; Nomdedeu Fàbrega, Meritxell<sup>1</sup>; Torrente Marchante, Miguel Ángel<sup>1</sup>; Arellano Rodrigo, Eduardo<sup>1</sup>; Carmona Herrera, Francisco<sup>2</sup>; Reverter Calatayud, Joan Carles<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Hemoterapia y Hemostasia, y <sup>2</sup>Ginecología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** Existe un interés creciente en el estudio de nuevos mecanismos patogénicos en la endometriosis que incluyen el sistema de coagulación/ fibrinólisis y su vínculo con la inflamación y remodelación tisular. Se ha sugerido que las pacientes con endometriosis, especialmente con formas infiltrantes profundas, podrían presentar un estado de hipercoagulabilidad con niveles más altos de marcadores procoagulantes y proinflamatorios como son las micropartículas procoagulantes circulantes (MP) y las MP portadoras de factor tisular (MP-TF). Sin embargo, se sabe poco sobre el efecto que pueden tener los contraceptivos orales combinados (COC) sobre estos parámetros. El objetivo del presente estudio es investigar los niveles de MP y MP-TF en pacientes con endometriosis infiltrante profunda (EIP) que reciben o no tratamiento con COC.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo de casos y controles. Las pacientes se reclutaron en la unidad de endometriosis de nuestro hospital. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 40 años, IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> y diagnóstico de EIP. Se excluyeron las mujeres con antecedentes de neoplasia o enfermedades inflamatorias sistémicas. Se recogieron muestras de sangre venosa en el momento del reclutamiento y se obtuvo plasma libre de plaquetas mediante doble centrifugación. Para la evaluación de las MP se utilizó un ensayo funcional (Zymuphen MP-Activity, Hyphen BioMed, Neuville, Francia) que evalúa la actividad procoagulante de las MP plasmáticas capturadas mediante unión de la fosfatidilserina (PS) de la micropartícula a la anexina-V inmovilizada en los micropocillos. Los resultados se expresan en nanomoles (nM) de PS. Para evaluar las MP-TF se utilizó un ensayo funcional (Zymuphen MP-TF) que evalúa la actividad procoagulante de las MP que expresan factor tisular. Los resultados se expresan en pg/mL.

**Resultados:** Se analizaron un total de 48 pacientes, 24 estaban en tratamiento con COC (etinilestradiol 0,03 mg/ dienogest 2 mg) mientras que 24 no recibían COC y se evaluaron como grupo control. Se objetivó una disminución de la actividad procoagulante de las MP totales en el grupo EIP que recibía tratamiento con

COC en comparación con el grupo sin tratamiento (24,6 nM PS vs 32,7 nM PS respectivamente,  $p < 0,037$ ). En cuanto a las MP-TF, se encontraron niveles más altos en pacientes con COC en comparación con los controles, 1,2 pg/mL vs 0,7 pg/mL ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** Las pacientes con EIP que reciben tratamiento con COC presentan una reducción de los niveles de MP procoagulantes respecto a las pacientes sin tratamiento, lo que es sugestivo de una mejoría del estado procoagulante/ proinflamatorio asociado con el tratamiento hormonal con COC. El incremento observado en MP-TF en las pacientes con COC podría reflejar el papel de los estrógenos en la supresión de la vía del TFPI. Los resultados de este estudio preliminar sugieren que los niveles de MP/MP-TF pueden tener un papel en los mecanismos fisiopatológicos de la EIP.

#### PO-451. Adecuación de la demanda del estudio de laboratorio de trombofilia: revisión de las recomendaciones recogidas en DianaSalud

Muñoz Díaz, R

Laboratori de Referència de Catalunya. El Prat de Llobregat, Barcelona

**Introducción:** La demanda de pruebas diagnósticas de laboratorio de trombofilia ha sido indiscriminada durante muchos años, ignorando el papel limitado en la profilaxis y tratamiento del paciente con tromboembolismo venoso (TEV). Estos resultados pueden ser útiles si: 1) cambian el inicio o intensidad de la terapia anticoagulante; 2) determinan el riesgo de recurrencia y la duración del tratamiento; y 3) influyen en la instauración de alguna medida de tromboprofilaxis en familiares de primer grado asintomáticos.

**Objetivo:** Realizar un análisis descriptivo de las recomendaciones recogidas en el portal DianaSalud (iniciativa de Divulgación de Iniciativas para ANalizar la Adecuación en Salud) sobre la solicitud de estudios de laboratorio de trombofilia. Comentar la cantidad de recomendaciones, su dirección y consenso entre ellas, las situaciones clínicas a las que afectan, la metodología seguida, la calidad de la evidencia que les avala, el año de publicación y su actualización.

**Métodos:** Se desarrolló una estrategia búsqueda definida de recomendaciones en DianaSalud. Los criterios de inclusión fueron todas las referencias a pruebas consideradas relevantes (niveles de proteína C, S, antitrombina; mutaciones G1691A del factor V (Leiden) y G20210A del Factor II, anticuerpos antifosfolípido, niveles de homocisteína y factor VIII). Se excluyeron recomendaciones sobre intervenciones no diagnósticas y de laboratorio. De cada recomendación se extrajo la siguiente información: iniciativa que la realiza, institución o sociedad científica emisora, año de publicación, circunstancias clínicas a las que se refiere, si se recomienda o no, referencias bibliográficas (número y tipo de publicación), y pruebas de laboratorio.

**Resultados:** Tras el cribado de recomendaciones, solo se incluyeron 18, emitidas por 7 iniciativas de diferentes países. Las recomendaciones se pueden agrupar en función del tipo de paciente, el tipo de pruebas de trombofilia, o ambas. La metodología de recogida de la evidencia es diferente para cada iniciativa. Toda la información relevante se recoge en la [tabla I](#). Tres re-

comendaciones desaconsejan el estudio de polimorfismo del gen de la MTHFR. Otras cuatro no recomiendan solicitar pruebas de trombofilia hereditaria para evitar complicaciones en el embarazo. Cuatro más lo desaconsejan en pacientes con TEV provocado por factores clínicos; y dos durante un episodio de TEV activo. Otras no lo recomiendan en las situaciones siguientes: familiares de pacientes con antecedentes de TEV y trombofilia, cribado universal y evaluación de infertilidad. Los argumentos en contra se pueden agrupar en categorías: 1) algunas pruebas o condiciones no tienen relación con la trombofilia: polimorfismos de MTHFR, complicaciones del embarazo y esterilidad; 2) cuando sí hay relación entre trombofilia y TEV, conocer su resultado no cambia el

manejo del paciente; y 3) el *screening* universal no es coste-efectivo y puede conducir a tratamientos erróneos.

#### Conclusiones:

1. El estudio de laboratorio de trombofilia incluye muchas pruebas y se aplica a una gran variedad de situaciones clínicas, lo que lo convierte en una intervención diagnóstica de valoración compleja.
2. El grado de consenso entre las recomendaciones de DianaSalud es elevado.
3. La calidad de la evidencia tras ellas baja. No hay ensayos clínicos aleatorizados para valorar resultados de TEV en los que la intervención sean las pruebas de trombofilia.

**Tabla I. Características de las recomendaciones sobre el estudio diagnóstico de trombofilia recogidas en DianaSalud**

Iniciativa	Institución	Año	Circunstancia clínica	Dirección	N.º estudios	Bibliografía: tipo de estudios	Determinaciones de laboratorio
Choosing Wisely®	American College of Medical Genetics and Genomics	2015	Pruebas genéticas de polimorfismos de MTHFR	NR	1	GPC NO GRADE	Polimorfismos de MTHFR
	Society for Maternal-Fetal Medicine	2019	Pruebas genéticas de polimorfismos de MTHFR en mujeres	NR	3	GPC GRADE GPC NO GRADE	Polimorfismos de MTHFR
	Society for Maternal-Fetal Medicine	2014	Mujeres con antecedentes de abortos, RCIU, preeclampsia y abrupción placentaria	NR	3	Observacional de cohortes prospectivo Observacional de casos-controles prospectivo	Polimorfismos de factor V (Leiden), factor II (G20210A) y MTHFR
	American Society for Reproductive Medicine	2014	Pacientes sometidos a evaluación rutinaria de esterilidad	NR	4	GPC GRADE Observacional de casos-controles Revisión narrativa	Pruebas de trombofilia hereditaria*
	American Society of Hematology	2014	Pacientes adultos con TEV asociado a factores de riesgo transitorios más importantes	NR	2	GPC GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria
	American Society for Clinical Pathology	2017	Niveles de proteína C, proteína S o antitrombina durante un evento de coagulación activo	NR	3	Revisión narrativa y GPC NO GRADE Libro Estudio descriptivo	Niveles de proteína C, proteína S y antitrombina
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	2010§	Mujeres que han sufrido preeclampsia	NR	1	GPC GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria y adquirida
		2012¶	Pacientes en tratamiento anticoagulante	NR	1	GPC GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria
			Pacientes con TVP o EP secundarios**	NR		GPC GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria
			Familiares de primer grado de personas con antecedentes de TVP o EP y trombofilia (salvo excepciones)***	NR		GPC GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria

Continúa en la página siguiente

**Tabla I (Cont). Características de las recomendaciones sobre el estudio diagnóstico de trombofilia recogidas en DianaSalud**

Iniciativa	Institución	Año	Circunstancia clínica	Dirección	N.º estudios	Bibliografía: tipo de estudios	Determinaciones de laboratorio
Choosing Wisely Australia	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zeland	2017	Mujeres embarazadas con complicaciones provocadas por la placenta	NR	5	Ensayos clínicos aleatorizados Observacional de cohortes prospectivos Casos-controles retrospectivos	Polimorfismos de factor V (Leiden), factor II (G20210A) y MTHFR
	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zeland	2017	Prueba de polimorfismo de la MTHFR como parte del estudio de trombofilia durante el embarazo	NR	4	Metanálisis de ECA y estudios genéticos y estudios observacionales Revisión narrativa GPC NO GRADE	Polimorfismo de MTHFR
	Hematology Society of Australia and New Zeland	2016	Pacientes adultos menores de 50 años con un primer episodio de TEV excepto si ocurre: - En ausencia de los principales factores de riesgo transitorios (cirugía, trauma o inmovilidad prolongada) o terapia estrogénica - En una localización inusual	NR	3	Revisión sistemática con metanálisis GPC NO GRADE Revisión narrativa	Pruebas de trombofilia hereditaria*
Choosing Wisely Italy	Associazione per una assistenza appropriata in ostetricia e ginecología (ANDRIA)	2015	Todas las mujeres candidatas a recibir tratamiento con anticonceptivos orales, sin seleccionar	NR	3	GPC GRADE GPC NO GRADE Recomendación de expertos	Pruebas de trombofilia hereditaria y adquirida
	Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)	2015	Pruebas de detección de polimorfismos de Factor V (Leiden) y factor II (mutación G20210A) en pacientes no seleccionados:	NR	4	GPC NO GRADE Revisión sistemática Revisión narrativa Estudio de adecuación de la demanda)	Polimorfismos de factor V (Leiden) y factor II (G20210A)
Choosing Wisely Canada	Canadian Hematology Society	2018	Mujeres con pérdida de embarazo temprana	NR	2	GPC GRADE GPC NO GRADE	Pruebas de trombofilia hereditaria
Choosing Wisely®: Things we do for no reason	Journal of Hospital Medicine	2016	Pacientes hospitalizados con TEV no provocado	NR	1	Revisión narrativa	Pruebas de trombofilia hereditaria
Over 150 potentially low-value health care practices: an Australian study	Comprehensive Management Framework (CMF) for the Australia's Medicare Benefits Schedule (MBS)	2012	Pruebas de polimorfismos de Factor V (Leiden) y factor II (mutación G20210A) en pacientes con TEV y sus familiares asintomáticos	NR	3	GPC GRADE Revisión sistemática con metanálisis Estudio descriptivo de una sola cohorte [80]	Polimorfismos de factor V (Leiden) y factor II (G20210A)

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa. TEV: tromboembolismo venoso. NR: no recomendado. GPC: guía de práctica clínica. GRADE: (metodología) Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. TVP: trombosis venosa profunda. EP: embolismo pulmonar. ECA: ensayo clínico aleatorizado. HBPM: heparina de bajo peso molecular. \*Las pruebas de trombofilia hereditaria incluyen: niveles antitrombina, proteína C y proteína S, polimorfismo del factor V (Leiden) y del factor II (G2021A). αLas pruebas de trombofilia adquirida incluyen los anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína I.

## PLAQUETAS / BIOLOGÍA VASCULAR

### PO-452. Evaluación de la capacidad hemostática del sistema de análisis de formación de trombos totales (T-TAS®) en muestras trombocitopénicas y su relación con el hematocrito

Piñeyroa, Juan Antonio<sup>1</sup>; Samanbar, Sahar<sup>2</sup>; Moreno-Castaño, Ana B<sup>2</sup>; Pino, Marc<sup>2</sup>; Martínez-Sánchez, Júlía<sup>3</sup>; Escolar, Ginés<sup>2</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>Hemostasia y Eritropatología, Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. <sup>3</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona, Barcelona

**Introducción:** Las complicaciones hemorrágicas en pacientes trombocitopénicos constituyen un importante problema clínico. Los métodos de laboratorio actuales no logran evaluar la hemostasia y la eficacia de la transfusión de plaquetas en la trombocitopenia. El objetivo fue validar el Sistema de Análisis de Formación de Trombos Totales (T-TAS®) para evaluar la hemostasia en muestras con recuentos bajos de plaquetas, la variación con la trasfusión de plaquetas y su interdependencia con el hematocrito.

**Métodos:** Se obtuvieron muestras de sangre de donantes sanos (n = 13) generando una trombocitopenia artificial en el laboratorio mediante un filtro (RC100 PAL). De cada muestra se crearon cuatro grupos según el recuento de plaquetas (media  $\pm$  error estándar) (133  $\pm$  10, inicial; 49,5  $\pm$  2, alto; 26,1  $\pm$  2, medio; 6,3  $\pm$  1,2, bajo;  $\times 10^3$  plaquetas/ $\mu$ L). También se recogieron muestras de pacientes hematológicos con recuentos de plaquetas inferiores a  $30 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu$ L (n = 42), antes y después de transfundirse plaquetas. Y 10 muestras adicionales de pacientes cuyo hematocrito fue incrementado artificialmente en el laboratorio mediante la adición de hematíes centrifugados del mismo paciente (basal 24.3  $\pm$  0.9 % e incrementado 35.2  $\pm$  0.8 %). Todas las muestras se analizaron con los chips HD en T-TAS, que contenían canales microcapilares recubiertos con colágeno y factor tisular. Los parámetros analizados para evaluar la hemostasia fueron el área bajo la curva (AUC) y los tiempos de oclusión (OT, min).

**Resultados:** AUC y OT mostraron relación con los recuentos de plaquetas en muestras de donantes sanos tras la filtración (p < 0,01). AUC: 1547.8  $\pm$  16.7, 1369.5  $\pm$  44.5, 1386.8  $\pm$  53.9, 1084.4  $\pm$  72.5 y OT: 4.3  $\pm$  0.5, 7.7  $\pm$  0.9, 7.7  $\pm$  1.1, 12.6  $\pm$  1.4 min, para los recuentos inicial, alto, medio y bajo, respectivamente. En pacientes trombocitopénicos, el recuento de plaquetas no mostró correlación con AUC y OT. Los valores obtenidos fueron, respectivamente de 10,8  $\pm$  0,6 $\times 10^3$  plaquetas/ $\mu$ L, 175,2  $\pm$  59 y 27,2  $\pm$  1,0 min, antes de la transfusión, y de 22  $\pm$  1,5 $\times 10^3$  plaquetas/ $\mu$ L, 400,8  $\pm$  83 y 22,9  $\pm$  1,5 min, tras la transfusión (p < 0,01 para todos los parámetros). No obstante, el OT fue superior a 30min, tiempo máximo de registro del dispositivo T-TAS, en el 80 % de las muestras. Por último, AUC y OT mostraron

diferencias significativas al corregir el hematocrito: de 33  $\pm$  4.6 a 408  $\pm$  93, p < 0,01, para AUC; y de 30  $\pm$  0 a 25.3  $\pm$  1.5 min, p < 0,05, para OT.

**Conclusión:** El dispositivo T-TAS con los chips HD permitió correlacionar la función hemostática con los recuentos de plaquetas en donantes sanos pero no así en muestras de pacientes hematológicos trombocitopénicos, con bajo hematocrito. Sin embargo, sí fue capaz de reflejar la capacidad hemostática de las plaquetas transfundidas. Finalmente, es importante destacar que la corrección del hematocrito mejoró la respuesta hemostática en las muestras de pacientes según T-TAS.

### PO-453. Disfunción endotelial en pacientes embarazadas con preeclampsia. Papel de Las vesículas extracelulares circulantes

Ramos López, Alex<sup>1</sup>; Youssef, Lina<sup>2</sup>; Matínez Sánchez, Júlía<sup>3</sup>; Molina Moreno, Patricia<sup>1</sup>; Torramade Moix, Sergi<sup>1</sup>; Ramírez Bajo, María José<sup>4</sup>; Carreras, Enric<sup>3</sup>; Escolar, Ginés<sup>1</sup>; Gratacós, Eduard<sup>2</sup>; Crispí, Fátima<sup>2</sup>; Díaz-Ricart, Maribel<sup>1</sup>; Palomo, Marta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia y Eritropatología CDB. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBPAS. Universidad de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>BCNatal - Fetal Medicine Research Center (Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. <sup>3</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Hospital Clínic/Universidad de Barcelona Campus. Barcelona. <sup>4</sup>Instituto Clínic de Nefrología y Urología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona

**Introducción:** Las vesículas extracelulares (VE) presentes en sangre han sido descritas como componentes cruciales en la comunicación embrión-madre y, a su vez, como potencialmente causantes de activación y daño endotelial (DE). Las VE son micropartículas, con tamaño y contenido diverso, capaces de alterar el endotelio. La preeclampsia (PE) es considerada una complicación grave del embarazo, donde el daño endotelial parece jugar un papel crucial. El objetivo del presente estudio fue evidenciar la contribución de las VE en la DE en la PE.

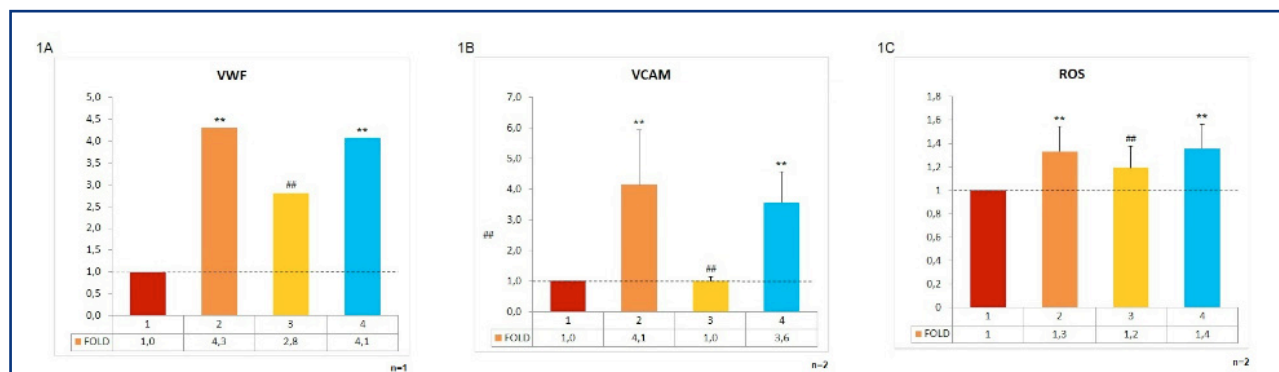
**Métodos:** Estudio transversal utilizando suero de 14 pacientes, 6 sin y 8 con PE (presión sistólica > 140 mmHg y/o presión diastólica > 90 mmHg y proteinuria > 300 mg/24 h). Las muestras fueron agrupadas en: 1 *pool* control (mujeres embarazadas sin PE) y 3 *pools* de pacientes con PE. El papel de las VE fue evaluado mediante un modelo *in vitro* de DE en el que células endoteliales (CE) en cultivo fueron expuestas (48 h) a medio suplementado con: a) suero total control (grupo 1/rojo); b) suero total PE (grupo 2/naranja); c) suero PE deplecionado de VE (grupo 3/amarillo); y d) suero control deplecionado añadiendo VE del *pool* PE (grupo 4/azul claro). Para la obtención de las VE y la muestra deplecionada, los sueros fueron centrifugados 1º a 1500 5 min, 2º a 12000 g 45 min para eliminar restos celulares, y 3º a 100.000 g 2 h para obtener un pellet de VE, que fue resuspendido con PBS, y el suero deplecionado. Tras exponer las CE a las condiciones en estudio, fueron analizados cambios en la expresión de marcadores de DE: la proteína adhesiva FVW, el receptor de adhesión a

nivel de membrana VCAM-1, y el marcador de estrés oxidativo ROS intracelular.

**Resultados:** La mayor expresión de marcadores de DE fue observada en respuesta al suero total de embarazadas con PE ( $p < 0.05$  todos). La depleción de VE del suero total PE disminuyó de forma significativa la expresión de VCAM-1, FVW y ROS respecto al suero total PE ( $p < 0.05$  todos). Por último, la exposición de las células al suero control suplementado con VE PE aumentó significativamente la expresión de todos los marcadores ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

**Conclusiones:** Existen dos componentes circulantes potencialmente patogénicos sobre el endotelio en las embarazadas con preeclampsia: las VE y un componente humoral. Ambos inducen activación y daño endotelial con un fenotipo proinflamatorio, pro-trombótico y de estrés oxidativo, como demuestra la estrategia *in vitro* utilizada. Futuros estudios son necesarios para caracterizar ambos componentes.

*Financiación: Fundació Marató de TV3 (202026\_10).*



**Figura 1.** Marcadores de daño endotelial en los diferentes grupos estudiados. Los resultados son expresados como incrementos (x) frente al *pool* control. Las barras verticales indican la desviación estándar. \*\* $p < 0.05$  respecto al control, ## $p < 0.05$  respecto a PE.

### PO-454. Déficit congénito de ADAMTS13: identificación mediante NGS de doble heterocigosis en zonas de *splicing*

Ramil López, Guillermo<sup>1</sup>; Tirado García, Isabel<sup>1</sup>; Romero Román, Lidia<sup>1</sup>; Vilalta Setó, Noèlia<sup>1</sup>; Carrasco Expósito, Marina<sup>1</sup>; Simón Gordo, Marta<sup>1</sup>; Berruoco Moreno, Rubén<sup>2</sup>; Mateo Arranz, José<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital de Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) congénita, también conocida como síndrome de Upshaw-Schulman, es una enfermedad hereditaria rara producida por mutaciones en el gen ADAMTS13, que condicionan la ausencia o déficit grave en plasma de la metaloproteasa ADAMTS13. Este trastorno se hereda con un patrón autosómico recesivo.

**Objetivo:** Ampliar el estudio del gen del ADAMTS13 para localizar una gran deleción en el gen del ADAMTS13 en un paciente con PTT y déficit congénito severo de ADAMTS13.

**Métodos:** Paciente de 19 años de edad que, con 2 años de edad, se realizó estudio molecular y que se diagnosticó como posible doble heterocigoto en trans. Inicialmente solo se pudo localizar una de las mutaciones c.334delG en heterocigosis. Se estudió incluso mediante análisis de RNA y se observaba una gran deleción entre exones 7 y 11 sin llegar a poder acotarse más por ser una zona rica en GC. Se realizó la técnica de secuenciación masiva (NGS) mediante un panel de genes personalizado (Tabla 1) para estudio

de déficit de factores (Nonacus) que incluye el gen ADAMTS13 analizado mediante la plataforma Datagenomics (Imegen). Las variantes patogénicas fueron confirmadas por el método de Sanger.

**Resultados:** Se analizaron las zonas codificantes, zonas de *splicing* y parte de 5'UTR y 3'UTR del gen ADAMTS13 (secuencia de referencia NM\_139025.4). Se identificaron dos variantes patogénicas en heterocigosis según los criterios actuales de la ACMG. La primera, la deleción de un nucleótido c.334delG, que afecta a la secuencia aceptora de la zona de *splicing* del intrón 3 y exón 4 (Fig. 1) generando un cambio en el marco de lectura (p.A112Qfs\*18). La segunda, una gran deleción de 188 pb, c.988-128\_1046del que afecta a la secuencia aceptora de *splicing* entre intrón 8 y exón 9 (Fig. 2). En los dos casos se confirmaron mediante secuenciación directa por el método de Sanger.

**Conclusiones:**

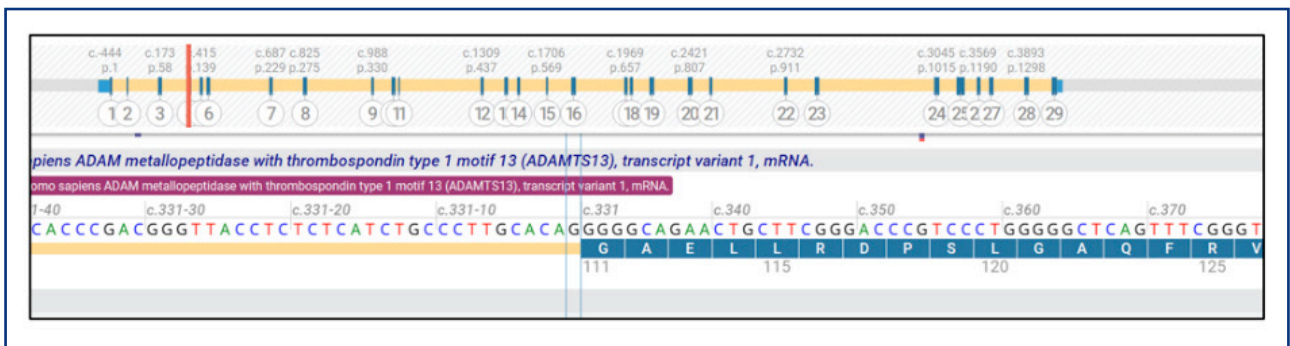
1. La secuenciación masiva es útil para la caracterización genética de trastornos raros hereditarios de la coagulación.
2. Las mutaciones en el síndrome de Upshaw-Schulman se presentan fundamentalmente en heterocigosis compuesta, siendo menos frecuentes las mutaciones en homocigosis, lo que explica las variaciones en la edad de inicio y en la gravedad / frecuencia de episodios descritos en los afectados por la enfermedad.

### Bibliografía:

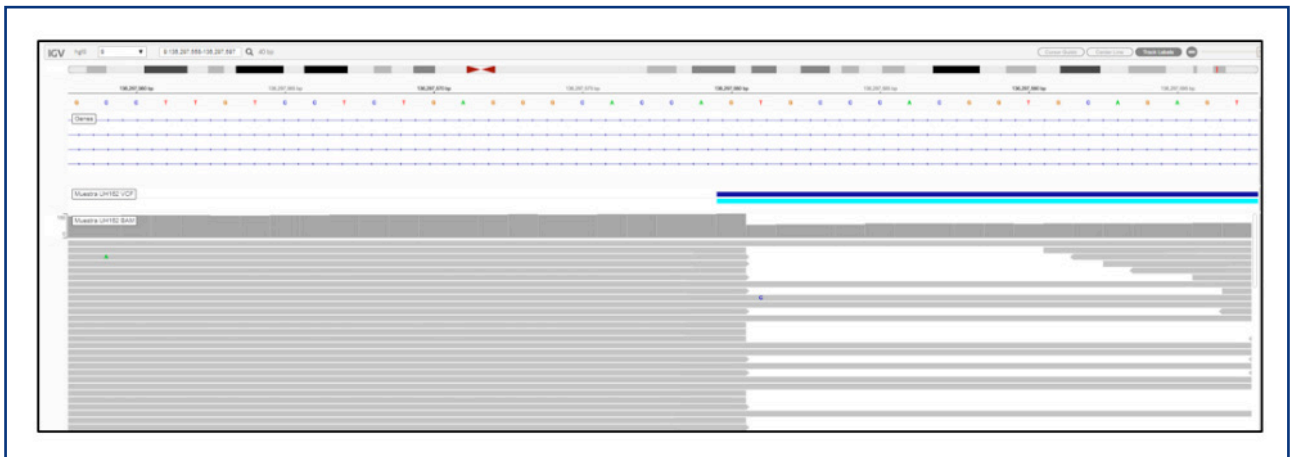
1. Gent Med 2015;17(5):405-24.



Tabla I. Genes incluidos en el panel Hemostasia y Trombosis	
<b>Genes asociados con trombocitopatías</b>	
<i>ANKRD26, ANO6, AP3B1, CYCS, FLI1, GFI1B, GP1BA, GP1BB, GP5, GP6, GP9, HOXA11, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, ITGA2B, ITGB3, MYH9, NBEA, NBEAL2, P2RY12, PLA2G4A, PLAU, RBM8A, STXBP5, TBXAS1, TBXA2R, TUBB1</i>	
<b>Genes asociados a alteraciones hemorrágicas</b>	
<i>ABCC6, ACVRL1, APP, COL3A1, COL4A1, CST3, ENG, JAM3, ORM1, PLOD1, SELP, SERPINF2</i>	
<b>Genes asociados a deficiencia de factores</b>	
<i>F2, F5, F7, F10, F11, F12, F13A1, F13B, FGA, FGB, FGG, GGCX, KLKB1, KNG1, MCFD2, PLG, SERPINE1, VKORC1</i>	
<b>Genes asociados a trombosis</b>	
<i>ABCA1, ADAMTS13, APOA1, C4BPA, C4BPB, HRG, JAK2, MPL, PLAT, PROC, PTPRD, SERPINC1, SERPIND1, SLC44A2, STX2, THBD, THPO, TSPAN15, ZNF366</i>	



**Figura 1.** Gen *ADAMTS13* (NM\_139025.4). Se muestran los 29 exones y línea roja indica la posición de referencia de la delección c.334delG en el lugar aceptor de *splicing* del intrón 3 y exón 4.



**Figura 2.** La imagen de IGV muestra la parte superior del cromosoma 9, parte de la secuencia de referencia de la zona *splicing* entre intrón 8 y exón 9 del gen *ADAMTS13*. En la parte inferior, se observan en gris las zonas cubiertas del gen y en blanco, la zona delecionada.



**PO-455. Diagnóstico del síndrome de Jacobsen mediante secuenciación masiva**

Vilalta Seto, N<sup>1</sup>; Tirado García, I<sup>1</sup>; Romero Román, L<sup>1</sup>; Blanco, ML<sup>2</sup>; Fernández Rosales, MN<sup>2</sup>; Alias Andreu, L<sup>1</sup>; Mateo Arranz, J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>Unitat d'Hematologia Biològica. Àrea de Citogenètica Hematològica. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El síndrome deleción 11q23, o síndrome de Jacobsen, se caracteriza por retraso de crecimiento y psicomotor, discapacidad intelectual, dismorfia craneofacial, cardiopatías congénitas, trastorno de la conducta, crisis epilépticas, anomalías renales y urogenitales y trombocitopenia.

**Caso clínico:** Mujer con síndrome polimalformativo y retraso mental severo, controlada en desde los 23 años por anemia (Hb de 90 g/L) y trombocitopenia (75x10<sup>9</sup>/L). Clínicamente presentaba gingivorragias de repetición, hematomas espontáneos y sangrado menstrual abundante (SMA). Se interpretó la anemia como secundaria al SMA y se inició estudio de trombocitopenia. Se observaron plaquetas grandes e hipogranuladas, recuento plaquetario manual de 80x10<sup>9</sup>/L en EDTA y similar en citrato. El estudio de autoinmunidad y serologías fueron negativos. A los 32 años fue derivada para estudio de posible trombocitopatía. Las agregaciones plaquetarias en plasma rico en plaquetas mostraron ausencia de agregación al colágeno y al ADP a baja concentración, y del 50 % con ADP a alta concentración. La agregación con el resto de inductores estaba conservada. Para complementar el estudio se solicitó el estudio genético. Secuenciación masiva (NGS) mediante un panel personalizado (Nonacus) (Tabla I) que incluye los genes *FLII* y *JAM3* analizado mediante la plataforma Datagenomics (Imegen). Se realizó un cariotipo constitucional de cultivo de linfocitos T con fitohemaglutinina (PHA). Se confirmaron las variantes patogénicas por cariotipo y por estudio de microarray 750K CYTOSCAN (Affymetrix). Se identificó, mediante el panel de NGS y análisis de los CNVs (variación del número de copias), una gran deleción en heterocigosis que afectaba a los genes *FLII* y *JAM3* en 11q con coordenadas genómicas 11:128556311\_134021726. Dicha deleción se confirmó mediante el cariotipo constitucional, que mostró la deleción terminal del<sup>11</sup>(q23) (Fig. 1). El análisis de la muestra mediante estudio de *microarrays* reveló una pérdida heterocigota terminal de aproximadamente 15,76 Mb en la región 11q23.3q25 (119177740\_134937416)x1, catalogada como patogénica y relacionada con el síndrome de Jacobsen (Fig. 2).

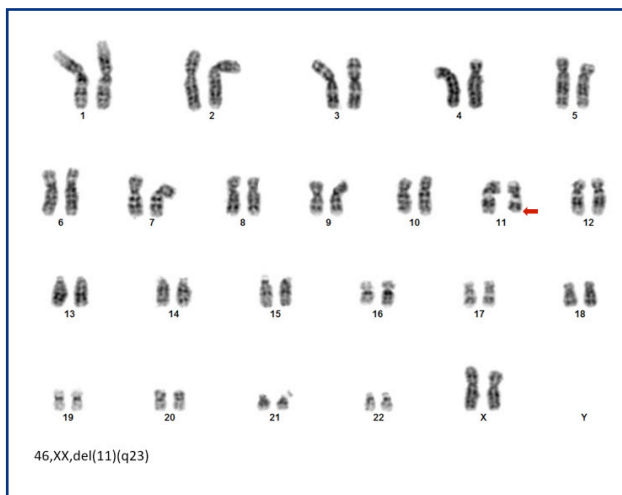
**Discusión:**

1. La NGS es una herramienta que ya se está utilizando en el diagnóstico preciso de pacientes con enfermedades raras.
2. Dependiendo del diseño, las pruebas basadas en NGS pueden presentar limitaciones en la identificación de deleciones, inserciones, mosaicismos y traslocaciones de gran tamaño o en la detección de CNVs.

3. Los nuevos softwares permiten el análisis, no solo de las variantes seleccionadas, sino la detección de grandes deleciones tal y como se describe en nuestro caso.
4. La NGS ha establecido su valor como prueba diagnóstica, dado su buen rendimiento para la detección de enfermedades genéticas y el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas.

**Tabla I. Genes incluidos en el panel Hemostasia y Trombosis**

Genes asociados con trombocitopatías
<i>ANKRD26, ANO6, AP3B1, CYCS, FLII, GFI1B, GP1BA, GP1BB, GP5, GP6, GP9, HOXA11, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, ITGA2B, ITGB3, MYH9, NBEA, NBEAL2, P2RY12, PLA2G4A, PLAU, RBM8A, STXBP5, TBXAS1, TBXA2R, TUBB1</i>
Genes asociados a alteraciones hemorrágicas
<i>ABCC6, ACVRL1, APP, COL3A1, COL4A1, CST3, ENG, JAM3, ORM1, PLOD1, SELP, SERPINF2</i>
Genes asociados a deficiencia de factores
<i>F2, F5, F7, F10, F11, F12, F13A1, F13B, FGA, FGB, FGG, GGCCX, KLKB1, KNG1, MCFD2, PLG, SERPINE1, VKORC1</i>
Genes asociados a trombosis
<i>ABCA1, ADAMTS13, APOA1, C4BPA, C4BPB, HRG, JAK2, MPL, PLAT, PROC, PTPRD, SERPINC1, SERPIND1, SLC44A2, STX2, THBD, THPO, TSPAN15, ZNF366</i>



**Figura 1.** Cariotipo constitucional en cultivo de linfocitos T con PHA.

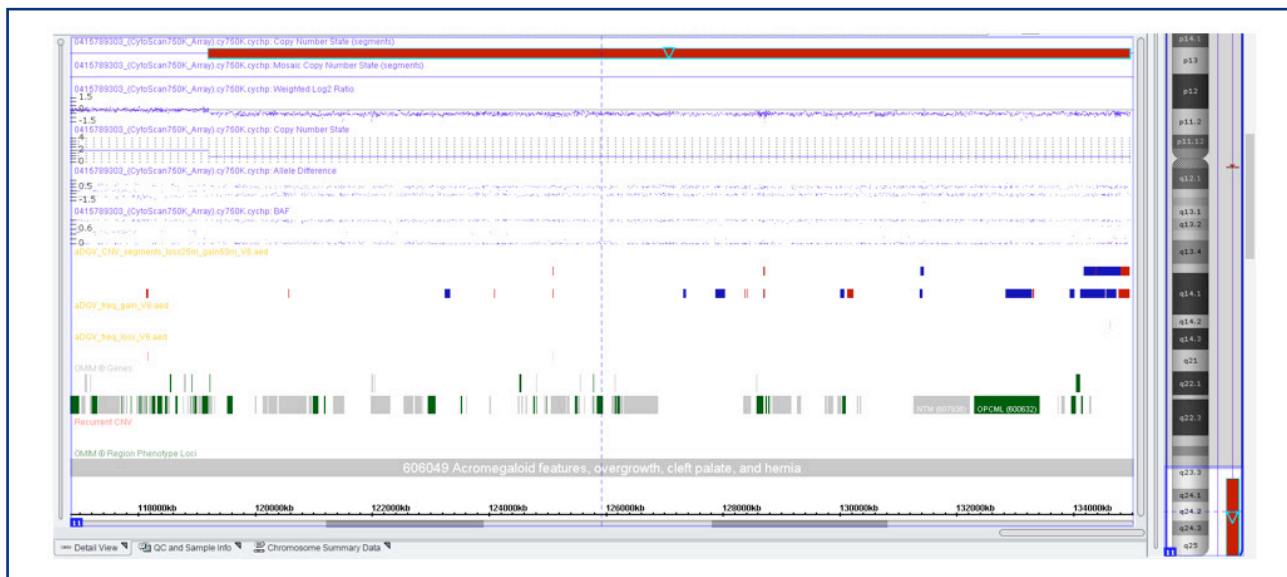


Figura 2. Cytoscan 750K (Affimetrix). Detalle de la delección constitucional de 11q.

## PO-456 Are flavonoids more active antiplatelet drugs than acetylsalicylic acid?

Mladé, Nka, PĚ; Emysl; Hrubša, Marcel; Applová, Lenka; Koneč, Ný, Lukáš; Macáková, Kateřina; Carazo, Alejandro

Faculty of Pharmacy, Charles University, Czech Republic

**Introduction:** Epidemiological studies suggested that higher intake of flavonoids in the diet decreases the incidence of cardiovascular diseases including ischemic stroke. Antiplatelet activity can contribute to this phenomenon. However, parent flavonoids have low bioavailability, hence their metabolites can significantly participate. The aims of this study were: 1) to test if parent flavonoids and their known metabolites can at biologically achievable concentrations affect platelet aggregation; 2) to define the mechanism of action; and 3) to confirm the results in a real population cohort.

**Methods:** A series of 29 flavonoids, 18 isoflavonoids and 29 phenolic compounds, known to be formed from them by human GIT microflora, were tested in human blood *ex vivo*. Different methods were employed (standard turbidimetry, impedance aggregometry, ELISA detection of prostanoids). A cohort of 53 generally healthy persons were enrolled for confirmation of the effect and comparison with clinically used acetylsalicylic acid (ASA).

**Results:** Isoflavonoids were in general more potent than flavonoids. The most active parent compound, tectorigenin, reached even the activity of ASA. Its mechanism was, however, different. It acted as an antagonist at thromboxane receptors. Other isoflavonoids daidzein and genistein had dual mechanism of action involving mentioned antagonism as well as inhibition of platelet cyclooxygenase 1. Only 4 out of 29 metabolites appeared to have a clinically relevant effect, with 4-methylcatechol (4MC) being the most active of them by far. It inhibited platelet aggregation with an  $IC_{50}$  of approximately 3  $\mu$ M, which is about one order of magnitude

lower than that of ASA. A cross-sectional study confirmed the superior effect of 4MC over ASA on both collagen and arachidonic acid triggered platelet aggregation. Its mechanism of action was also further investigated, and it appears to be based mainly on inhibition of thromboxane synthase-cyclooxygenase 1 coupling.

**Conclusion:** 4MC, a common metabolite of many flavonoids, is a strong antiplatelet compound with higher potency than ASA. Its antiplatelet effect is currently being investigated on patients with metabolic diseases.

*Conflict of interest: none.*

*Acknowledgement: This work is supported by the EFSA-CDN project (Reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000841) co-funded by the European Union and Czech Research Health Council (NU21-02-00135).*

## PO-457. Uso de romiplostin en pacientes con PTI de reciente diagnóstico y alto riesgo hemorrágico. Experiencia de un centro de tercer nivel

Gómez de Antonio, Rubén; Fernández Villalobos, Manuel Jorge; Pérez Rus, Gloria; Díez-Martín, José Luis; Pascual-Izquierdo, Cristina

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) están indicados en pacientes con trombocitopenia inmune primera (PTI) refractaria o dependiente a corticoides persistente. Su uso se está adelantando en los últimos años, sobre todo, en

situaciones de refractariedad o intolerancia a los corticosteroides. Según las últimas recomendaciones de las Guías españolas de PTI, los pacientes con PTI de reciente diagnóstico con sangrado o alto riesgo hemorrágico son subsidiarios de recibir tratamiento precoz con romiplostim a altas dosis. El principal objetivo del estudio ha sido describir el uso de romiplostim en pacientes con PTI de reciente diagnóstico con alto riesgo hemorrágico en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron pacientes de vida real con PTI tratados con romiplostim en los primeros 90 días desde el diagnóstico, desde 2011 hasta 2022, extraídos del registro de pacientes con PTI en nuestro centro. Se incluyeron las características basales al diagnóstico, las relacionadas con el tratamiento y la respuesta. Los resultados se expresan en porcentajes, medianas y rangos intercuartílicos.

**Resultados:** De nuestra cohorte histórica de paciente con PTI tratados con AR-TPO (86 pacientes) se identificaron 13 pacientes con PTI de reciente diagnóstico tratados con romiplostim (Tabla I). La mediana de edad fue 75 años (41-86); la mayoría fueron mujeres (54 %, 7/13). El 54 % (7/13) de los pacientes tenían comorbilidad

relevante. La mediana de la cifra de plaquetas al diagnóstico fue de  $5 \times 10^9/L$  (3-13), siendo inferior a  $10 \times 10^9/L$  en un 69 % (9/13). El 38,4 % de los pacientes (5/13) presentaban sangrado activo al diagnóstico, siendo uno de ellos a nivel de sistema nervioso central. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con corticoides y gammaglobulinas intravenosas excepto un paciente con contraindicación para corticoterapia. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento con romiplostim fue de 3 días (1-9.5). La mediana de la cifra de plaquetas al inicio de romiplostim fue de  $5 \times 10^9/L$  (3-15), siendo inferior a  $10 \times 10^9/L$  en un 77 % (10/13). La mediana de dosis de inicio de romiplostim fue 3 microg/kg (1,5-5). La tasa de respuestas globales fue del 92 % (12/13), siendo la tasa de respuestas completas de un 77 % (10/13) y la tasa de respuestas parciales de un 15 % (2/13). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 7 días (4-17); la mediana de plaquetas obtenidas en la respuesta fue de  $115 \times 10^9/L$  (54-171) (Fig. 1). No se registraron efectos adversos graves.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el uso de romiplostim en pacientes con PTI de reciente diagnóstico y alto riesgo hemorrágico alcanza una alta tasas de respuestas con aumento rápido y eficaz de la cifra de plaquetas. Los resultados de nuestro estudio apoyan el uso precoz de romiplostim en pacientes con PTI con sangrado o alto riesgo hemorrágico, en línea con la guía SEHH PTI 2021.

Tabla I.	
Variable	n = 13
Sexo, mujeres, n (%)	7(54)
Edad (años), mediana (Q1-Q3)	75 (41-86)
<i>Factores de riesgo cardiovascular, n (%)</i>	
Hipertensión arterial	9 (69)
Diabetes mellitus	2 (15)
Dislipemia	7 (54)
Antiagregación, n (%)	1 (7,6 %)
Anticoagulación, n (%)	4 (31)
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (23)
Cifra de plaquetas al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ ), mediana (Q1-Q3)	5 (3-13)
Cifra de plaquetas al diagnóstico $< 10 \times 10^9/L$ , n (%)	9 (69)
<i>Hemorragia al diagnóstico, n (%)</i>	
Hemorragia mucocutánea	4 (31)
Hemorragia SNC	1 (7,6 %)
<i>Tratamientos previos, n (%)</i>	
Corticoides	12 (92)
GGIV	13 (100)
Corticoides y GGIV	12 (92)
<i>Tasa de respuestas, n (%)</i>	
Respuestas globales	12 (92)
Respuesta completa	10 (77)
Respuesta parcial	2 (15)
Días en obtener la respuesta (días), mediana (Q1-Q3)	7 (5-17)
Plaquetas obtenidas en la respuesta ( $\times 10^9/L$ ), mediana (Q1-Q3)	115 (54-171)
SNC: sistema nervioso central; GGIV: gammaglobulinas intravenosas.	

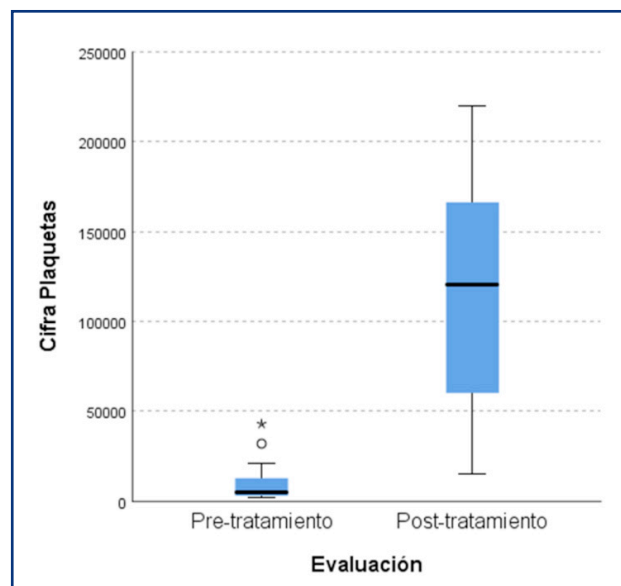


Figura 1. Evolución de la cifra de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) antes y después del tratamiento con romiplostim.

**PO-458. Uso de romiplostin como tratamiento coadyuvante de trombocitopenia previa intervención quirúrgica o tratamiento quimioterápico mielotóxico**

Pérez Raya, M; López Jaime, FJ; Doblas Márquez, A; Calavia Aranda, EM; Mena Santano, AM

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** La trombocitopenia es un problema frecuente con espectro terapéutico amplio, aunque no siempre es preciso iniciarlo. La presencia de problemas de salud concomitantes con repercusión en la cifra de plaquetas como cirugía o necesidad de tratamiento quimioterápico puede precipitar su inicio, donde los agonistas de receptores de trombopoyetina han mostrado beneficio. Actualmente se encuentran indicados en el tratamiento de segunda línea en la trombocitopenia inmune primaria (PTI), aunque también han mostrado eficacia en la anemia aplásica grave y la trombocitopenia inducida por quimioterapia. El romiplostin ha demostrado ser eficaz y seguro, con mayor potencia y resultados más económicos que otros análogos, constituyendo una opción terapéutica en estos casos, si bien en ficha técnica únicamente tiene indicación en la PTI refractaria a otros tratamientos.

**Objetivos:** Utilidad del uso de romiplostin como tratamiento adyuvante de trombocitopenia para optimizar la cifra plaquetar previa a procedimiento intervencionista/quirúrgico o por mantenimiento de cifras adecuadas ante tratamiento quimioterápico (QT).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, de pacientes adultos diagnosticados de PTI desde el 2015 al 2022, que precisaron tratamiento con romiplostin como tratamiento adyuvante.

**Resultados:** 6 pacientes (83,33 % varones, edad media: 55 años), uno de ellos precisando romiplostin en 2 ocasiones. El 33,3 % inicia tratamiento para optimización y mantenimiento de cifra plaquetar ante tratamiento QT con toxicidad hematológica (adenocarcinoma de colon sigmoide, y enfermedad metastásica), con cifras de plaquetas requeridas  $> 75 \times 10^9/L$ . Por otro lado, un 66,7 % de los pacientes inicia romiplostin para optimización de cifra plaquetar previa intervención/cirugía programada: 2 colonoscopias en el mismo paciente, precisando cifras superiores a  $50 \times 10^9/L$ ; una hidrocelectomía y una extirpación de quiste sebáceo, con cifras requeridas superiores a  $50 \times 10^9/L$ ; y cirugía de estenosis valvular pulmonar, única de alto riesgo hemorrágico, precisando cifra de plaquetas  $> 100 \times 10^9/L$ . El 33,3 % presenta cifra de plaquetas basal  $< 20 \times 10^9/L$ , un 33,3 % entre 20 y  $50 \times 10^9/L$  y un 33,3 % entre  $50-75 \times 10^9/L$ . En el momento del procedimiento, tras tratamiento con romiplostin, todos los pacientes alcanzan cifras exigidas, con media de  $242 \times 10^9/L$  (Tabla I). La mayoría (66,7 %) inició tratamiento a dosis de 3 mcg/kg. Las dosis de mantenimiento no se modificaron, excepto en un paciente que requirió reducción de 3 a 1 mcg/kg. El 50 % de los pacientes alcanzó respuesta a la semana, mientras que otro 50 % lo alcanzó a las 2 semanas de tratamiento. La mayoría de los pacientes (66,7 %) recibió tratamiento entre 1-6 semanas, mientras que el 33,3 % restante corresponde con pacientes en tratamiento activo con QT, precisando uno de ellos hasta 19 semanas y otro 88 semanas. Ningún paciente precisó asociación con otro tratamiento inmunosupresor. 2 pacientes alcanzaron cifras de plaquetas  $> 400 \times 10^9/L$  en algún momento, pero ningún paciente desarrolló complicaciones trombóticas. Solo un paciente presentó sangrado grado I OMS (gingivorragias durante el cepillado dental). Ningún paciente precisó transfusión de plaquetas y ninguno se encontraba bajo tratamiento anticoagulante.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el uso de Romiplostin se muestra eficaz para optimizar la cifra de plaquetas en pacientes con PTI que precisen someterse a intervención quirúrgica o se

encuentren bajo tratamiento quimioterápico activo, constituyendo asimismo una opción segura, sin desarrollo de eventos hemorrágicos ni trombóticos graves.

**Tabla I. Resumen variables**

<b>Edad</b>	Rango 21-67 años (media 55 años)
<b>Sexo</b>	5 varones (83,33 %) 1 mujer
<b>Malignidad-quimioterapia</b> Adenocarcinoma de colon sigmoide	2 pacientes (33,3 %)
<b>Cirugía</b>	4 pacientes (66,67 %)
<b>Cifra de plaquetas requerida</b>	3 pacientes (50 %) $> 50 \times 10^9/L$ 2 pacientes (33,3 %) $> 75 \times 10^9/L$ 1 paciente (16,67 %) $> 100 \times 10^9/L$
<b>Complicaciones hemorrágicas</b>	1 paciente (16,67 %): gingivorragias durante el cepillado dental
<b>Tratamiento anticoagulante</b>	No
<b>Cifra de plaquetas basal</b>	2 pacientes (33,3 %) $< 20 \times 10^9/L$ 2 pacientes (33,3 %) entre $20-50 \times 10^9/L$ 2 pacientes (33,3 %) entre $50-75 \times 10^9/L$
<b>Cifra de plaquetas al procedimiento</b>	1 paciente (16,67 %) entre $100-150 \times 10^9/L$ 3 pacientes (50 %) entre $150-250 \times 10^9/L$ 1 paciente (16,67 %) entre $250-350 \times 10^9/L$ 1 paciente (16,67 %) entre $350-450 \times 10^9/L$ Media: 242000 plaquetas
<b>Cifra de plaquetas valor más alto</b>	2 pacientes (33,3 %) entre $100 \times 200 \times 10^9/L$ 1 paciente (16,67 %) entre $200 \times 300 \times 10^9/L$ 1 paciente (16,67 %) entre $300 \times 400 \times 10^9/L$ 2 pacientes (33,3 %) $> 400 \times 10^9/L$
<b>Dosis de inicio romi.</b>	1 paciente (16,67 %) 2 mcg/kg 4 pacientes (66,67 %) 3 mcg/kg 1 paciente (16,67 %) 7 mcg/kg
<b>Dosis de mantenimiento</b>	Las mismas. 1 paciente (16,67 %) se reduce de 3 a 1 mcg/kg
<b>Tiempo (semanas) hasta alcanzar cifra plaquetas deseada</b>	3 pacientes (50 %) 1 semana 3 pacientes (50 %) 2 semanas
<b>Tiempo (semanas) de tratamiento con romi.</b>	Media 19,5 semana 4 pacientes (66,67 %) 1-6 semanas 1 paciente (16,67 %) 19 semanas por tto QT activo 1 paciente (16,67 %) 88 semanas por tto QT activo
<b>Trombosis</b>	No
<b>Inmunosupresor</b>	No
<b>Transfusión de plaquetas</b>	No



## PO-459. Agonistas del receptor de la trombopoyetina: experiencia en vida real de respuesta sostenida y perfil de seguridad

Pedrote Amador, B<sup>1</sup>; Mingot Castellano, E<sup>1</sup>; Jiménez Bárcenas, R<sup>2</sup>; Calderón Cabrera, C<sup>1</sup>; Núñez Vázquez, R<sup>1</sup>; Pérez Simón, JA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS /CSIC). Sevilla. <sup>2</sup>Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Málaga

**Introducción:** Los TPO-RA (agonistas del receptor de la trombopoyetina) se han establecido claramente en las guías de tratamiento de la trombopenia inmune (PTI) como tratamiento de segunda línea en los pacientes con PTI crónica. Su uso en sujetos con PTI persistente y de nuevo diagnóstico refractarios a esteroides o corticodependientes, es una práctica frecuente. Pese a ello, existen grandes lagunas sobre cómo y cuándo realizar el *tapering* para suspenderlos y cuál es la tasa de respuesta sostenida, así como la duración de la misma. Presentamos los resultados del uso de TPO-RA y perfil de seguridad en nuestro medio con el objetivo de optimizar el uso de TPO-RA en base a experiencia real.

**Material y métodos:** Se analizarán pacientes (pts) con diagnóstico de PTI que han recibido tratamiento con TPO-RA en nuestro centro, entre enero de 2019 y diciembre de 2021. Se recogen características epidemiológicas, tipo de PTI, tratamientos recibidos, tipo de TPO-RA, dosis estable, duración del tratamiento y tipo de respuesta, pts con retirada de TPO-RA que mantienen respuesta, la duración de la misma y eventos adversos. La dinámica de *tapering* en nuestro centro es disminuir dosis si plaquetas estables al menos durante 4 meses ( $> 100 \times 10^9/L$ ). Descenso de 1 mcg/kg/semana para romiplostim y 30 % de la dosis para eltrombopag. Control del paciente pasadas dos sema-

nas y nuevo descenso si estabilidad ( $> 50 \times 10^9/L/8$  semanas). Los resultados se describen en porcentajes para las variables categóricas y en medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) para las cuantitativas.

**Resultados:** En este periodo se han diagnosticado 301 pts con PTI, precisando tratamiento activo el 58.8 % (177/301). El 100 % de los pts tratados han recibido esteroides como tratamiento de primera línea (prednisona 48 %, dexametasona 11 % y ambos 41 %). El 50,2 % de los pts tratados (89 pts) necesitaron tratamiento de segunda línea, siendo TPO-RA en el 100 % de los casos (74 % eltrombopag, 26 % romiplostim). En la [tabla I](#) se describen las características de la serie, respuesta y seguridad de los pacientes tratados con TPO-RA. En cuanto a eventos adversos, en el grupo de eltrombopag 3 pts suspendieron la medicación, 1 por respuesta en picos de sierra, 1 por mala tolerancia digestiva y otro por hepatotoxicidad, suponiendo una tasa de suspensión de 4.5 %. En los tratados con romiplostim la tasa de suspensión fue de 4.3 %, 2 por mialgias y 1 por mielofibrosis. El paciente que desarrolla la mielofibrosis perdió respuesta tras tratamiento con los mismos durante 14 meses evidenciándose mielofibrosis secundaria, resuelto tras la suspensión del TPO-RA durante 16 meses. Actualmente en situación de respuesta con fostamatinib 150 mg/12 h. La mortalidad de la serie ha sido del 3.3 % (2 por sangrados en sistema nervioso central y uno digestivo).

### Conclusiones:

1. Los resultados de nuestro estudio se asemejan a los publicados en la literatura. Tasa de respuesta a TPO-RA del 91 % y 95 % para eltrombopag y romiplostim respectivamente. Con todo ello podemos proponer nuestra dinámica de *tapering* como buena opción a la hora de la discontinuación.
2. Es necesaria la identificación de factores predictivos de respuesta mantenida tras la suspensión del TPO-RA.

**Tabla I. Características epidemiológicas, respuestas y seguridad de los pacientes tratados con TPO-RA**

	Eltrombopag (n = 66)	Romiplostim (n = 23)
Sexo % mujeres)	66,6 % (n = 44)	65,2 % (n = 15)
Edad al dco. (mediana)	50,5 años	51 años
Edad al inicio del TPO (mediana)	55,5 años	54 años
<i>Tipos de PTI</i>		
Crónica	71,2 % (n = 47)	73,9 % (n = 17)
Persistente	18,2 % (n = 12)	0 %
Nuevo diagnóstico	10,6 % (n = 7)	26 % (n = 6)
Tasas de respuesta	91 % (n = 60)	95,7 % (n = 22)
Dosis mediana	50 mg/d (RIQ, 25-75 mg/d)	3 mcg/kg (RIQ, 1-4 mcg/kg)
Tiempo de tto. (mediana)	5 meses (RIQ, 14 -30 meses)	18 meses (RIQ, 5-29 meses)
Respuesta sostenida sin tto.	15,2 % (n = 10)	21,7 % (n = 5)
Duración respuesta sostenida sin tto.	6 meses (RIQ, 4-17 meses)	12 meses (RIQ, 6-25 meses)

### PO-460. Uso de análogos de la trombopoyetina en pacientes con trombopenia inmune en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUC) entre los años 2020-2022

Torres Macías, Lisseth; Claros Barrachina, Nuria; Mas Esteve, María; Puertolas Val, Raquel; Maiques Llacer, Francisco; García Boyero, Raimundo; Trejos Carvajal, Margarita; Buelvas de la Ossa, Katuisca; Freixes García, Alejandro; Espinosa Arandis, Clara; Carrascosa Mastell, Patricia; Freiria Alberte, Carmen; Fernandez-Delgado Mompalmer, Manuel; Linares Latorres, Dolores; Serrano Picazo, Luis; Clavel Pia, Juana; Gascon Buj, Adriana; Cañigral Ortiz, Carolina; Cañigral Ferrando, Guillermo

Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana

**Introducción y objetivos:** La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación y curso clínico variables, lo que conlleva complejidad tanto en el diagnóstico y tratamiento. Tras el fracaso con el tratamiento de 1ª línea (corticoides), se dispone entre otros, de los análogos de trombopoyetina (TPO: eltrombopag, romiplostim y avatrombopag), los cuales estimulan al receptor de la trombopoyetina generando un aumento de la producción plaquetaria. El objetivo es describir el tiempo requerido hasta alcanzar plaquetas > 50.000 / uL, el número de líneas de tratamiento previas, discontinuación y las complicaciones asociadas a los TPO.

**Metodología:** Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes en edad adulta con diagnóstico de PTI y con empleo de TPO entre marzo 2020 y marzo 2022 en el Hospital General de Castellón. La información se obtuvo de las historias registradas en el sistema Orion y en la base de datos de Farmacia.

**Resultados:** Un total de 42 pacientes estaban recibiendo un TPO durante el periodo de estudio, 25 con eltrombopag, 13 romiplostim y 4 avatrombopag. De los 25 pacientes con eltrombopag, 15 (60 %) eran hombres y 10 (40 %) mujeres, con una edad media de 48 años y entre 1-2 líneas de tratamiento previas (2 esplenectomizados). Los pacientes obtuvieron plaquetas > 50.000/uL a los 17 días con una dosis media de 50 mg. De estos 25, 4 estaban previamente con romiplostim pero 3 se cambiaron por falta de respuesta y recaída y otro por problemas de desplazamiento. El TPO se pudo discontinuar en 4 manteniendo una remisión durante una mediana de 9 meses. De los 13 pacientes con romiplostim, 7 (54 %) eran hombres y 6 (46 %) mujeres, con una edad media de 63 años y entre 1-2 líneas de tratamiento previo (3 esplenectomizados). Los pacientes obtuvieron plaquetas de > 50.000 a los 19 días con una dosis media de 3 mcg/kg/semanal. Previamente 10 habían recibido eltrombopag, realizándose el cambio en 7 de ellos por falta de respuesta, otro por hepatotoxicidad, otro por insomnio y el último por falta de adherencia. En 2 pacientes se pudo discontinuar el TPO manteniendo una remisión media de 15 meses. De los 4 pacientes con avatrombopag, 3 (75 %) eran hombres y 1 (25 %) mujer con una media de edad de 74 años. Los 4 habían recibido 3 líneas de tratamiento previas incluyendo los otros 2 trombopoyéticos (2 esplenectomizados y uno con fosfaminib). 3 de ellos obtuvieron plaquetas de > 50.000 /uL a los 14 días, el restante no consigue respuesta. En ninguno se ha po-

dido discontinuar el TPO hasta el momento de la realización del estudio. Tanto en el grupo con eltrombopag como en el de romiplostim los que no habían conseguido respuesta, la consiguieron al realizar el *switch*. En el grupo con avatrombopag el periodo de estudio es corto para poder visualizar resultados en cuanto a respuesta. Han fallecido 4 pacientes, ninguno por complicaciones hemorrágicas o trombóticas asociadas al uso de TPO.

**Conclusiones:** La PTI es una patología heterogénea tanto en la clínica, tratamiento y evolución, requiriendo en muchos casos el empleo de segundas líneas, siendo actualmente de elección los TPO. Cuando no se alcanza respuesta con uno de los TPO el *switch* a otro es una opción válida, adecuada y segura, observándose en nuestro estudio un 97 % de respuesta a los mismos.

Tabla I. Características principales

	Eltrombopag	Romiplostim	Avatrombopag
N.º pacientes	25	13	4
Sexo (H:M)	15:10	7:6	3:1
Edad media (años)	48	63	74
Tratamiento previo con otro AT	Sí (16 %)	Sí (77 %)	Sí (100 %)
Esplenectomía	Sí (8 %)	Sí (23 %)	Sí (50 %)
Respuesta (> 50.000/uL)	Sí (100 %)	Sí (100 %)	Sí (75 %)
Complicaciones	No	No	No

### PO-461. Trombopenia inmune secundaria a tratamiento con adalimumab y alemtuzumab: descripción de tres casos clínicos

Vegas Villalmanzo, Blanca; García Herce, Cristina; López de La Osa Velacoracho, María José; Fernández López, María; Alegre Amor, Adrián; Acedo Domínguez, Natalia

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** La trombocitopenia inmune es una complicación infrecuente descrita en pacientes en tratamiento inmunosupresor, puede aparecer meses o años tras inicio y suele tener un curso benigno sin tendencia a la cronicidad y con buena respuesta a terapias de 1ª línea con lo que muchos pacientes consiguen recuperar cifras de plaquetas de forma mantenida.

**Métodos:** Selección cohorte retrospectiva pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a tratamiento con fármaco inmunosupresor valorados en consultas de Hematología entre 2017-2022.



**Resultados:** Analizamos 3 pacientes, uno de ellos presentó trombopenia en contexto de colitis ulcerosa (CU) en tratamiento con adalimumab (anti-TNF) y dos pacientes en contexto de esclerosis múltiple (EM) en tratamiento con alemtuzumab (anticuerpo anti-CD52 humanizado). El primer paciente es un varón de 79 años con antecedentes de CU en tratamiento adalimumab desde 03/20 que inicia trombopenia de 5.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> sin exteriorizar sangrado en 05/21. Ante posibilidad de PTI secundaria se administran corticoesteroides (CE) e inmunoglobulinas (Ig) IV objetivando buena respuesta en controles a las 24 (19.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y 48h (35.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Suspendido adalimumab desde entonces, ya suspendidos CE mantiene cifra de plaquetas dentro de la normalidad. El segundo es un varón de 42 años con antecedentes de EM RR en tratamiento activo con alemtuzumab anual (1er ciclo 07/15 y 2º ciclo 07/16) que acude a urgencias el 04/17 presentando cuadro de epistaxis, gingivorragia, bullas hemorrágicas orales y petequias, objetivándose trombocitopenia de 3.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Se administran 2 dosis Ig IV y CE a 1 mg/kg con respuesta pobre por lo que ingresa en Hematología para monitorización. Inicia DMX a dosis altas tras lo que logra 49.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y es dado de alta a las 72 h para continuar seguimiento ambulatorio. Tras varios ciclos de CE presenta nuevo bache cifras de plaquetas y se decide inicio

eltrombopag a dosis 25 mg con buena respuesta. Finalmente se realiza descenso progresivo eltrombopag, ya suspendido desde 04/21. Alemtuzumab interrumpido desde inicio del cuadro, no ha presentado nuevos episodios de sangrado y mantiene cifras de plaquetas dentro de la normalidad. La tercera es una mujer de 48 años con antecedentes de EM que inicia tratamiento con alemtuzumab el 03/20. Acude a urgencias el 08/20 por cifra de 36.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y dos hematomas de pequeño tamaño en cara lateral MII secundarios a traumatismos sin otros datos de sangrado. Tras CE a dosis de 1 mg/kg presenta a las 48 h 52.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> por lo que es dada de alta para continuar seguimiento en consultas. Mantiene tratamiento con CE con buena respuesta que finalmente se suspenden en 12/21. Desde entonces no clínica hemorrágica y mantiene cifra de plaquetas en valores dentro de la normalidad (Tabla I).

**Conclusión:** En nuestra serie 2/3 tuvieron buena respuesta a terapia de 1ª línea y uno tuvo que recurrir a terapia 2ª línea. Según nuestra experiencia, la trombocitopenia aparece a los meses del inicio de tratamiento inmunosupresor y la respuesta es buena y mantenida con el tratamiento estándar para la trombocitopenia inmune primaria como lo descrito en la literatura hasta el momento, aunque sigue siendo un efecto infrecuente con pocos casos publicados.

Tabla I.	
Características paciente 1	
Líneas de tratamiento previas CU	3.ª línea
Cifra de plaquetas previas:	175.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Cifra de plaquetas debut trombocitopenia:	5.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Última cifra de plaquetas tras respuesta:	215.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Tiempo hasta aparición trombocitopenia desde inicio de tratamiento	14 meses
Tiempo tratamiento con CE	2 meses
Número de líneas trombocitopenia requeridas hasta respuesta	1 línea
Características paciente 2	
Líneas de tratamiento previas EM	4.ª línea
Cifra de plaquetas previas:	168.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Cifra de plaquetas debut trombocitopenia:	3.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Última cifra de plaquetas tras respuesta:	120.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Tiempo hasta aparición trombocitopenia desde inicio de tratamiento	9 meses
Tiempo tratamiento con CE	1 mes
Tiempo tratamiento con eltrombopag	43 meses
Número de líneas trombocitopenia requeridas hasta respuesta	2 líneas
Características paciente 3	
Líneas de tratamiento previas EM	4.ª línea
Cifra de plaquetas previas:	216.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Cifra de plaquetas debut trombocitopenia:	36.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Última cifra de plaquetas tras respuesta:	233.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Tiempo hasta aparición trombocitopenia desde inicio de tratamiento	5 meses
Tiempo tratamiento con CE	5 meses
Número de líneas trombocitopenia requeridas hasta respuesta	1 línea

## TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

### PO-462. Tiempo en rango terapéutico (TRT) tras un evento: ¿de dónde partimos y hacia dónde vamos?

Fernández Pérez, M; Vega González de Viñaspre, A; Salcedo Cuesta, L; Ezkurra Ibarra, M; Pereda Vicandi, A; Pisón Herrero, C; Gabilondo Jalón, M; Unamunzaga Cilauren, A; Cuevas Palomares, L; Pérez Persona, E; Gutiérrez Ocariz, X; Buendía Ureña, B; de Miguel Sánchez, C; Robles de Castro, D; Menchaca Echevarría, C; Rodríguez Eleta, F; Guinea de Castro, JM

Hospital Universitario de Araba. Vitoria-Gasteiz

**Introducción:** Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son la terapia de anticoagulación disponible para la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. La monitorización y estricto control de la terapia anticoagulante a través del INR, reduce el riesgo de eventos tromboembólicos o sangrados. El control del INR es subóptimo cuando el % de TRT sea < 60 % calculado por el método directo.

**Objetivos:** El objetivo principal es observar las diferencias en el TRT, tras la presencia o no de un evento trombótico y/o hemorrágico. Respecto a los objetivos secundarios: El primer objetivo es analizar la edad y género de los pacientes anticoagulados. En segundo lugar, analizar el tipo de anticoagulante y el motivo de anticoagulación, relacionándolo con la edad y género. En tercer lugar, calcular el TRT y relacionarlo con el motivo de anticoagulación, con la edad y género. En cuarto lugar, analizar el número y tipo de eventos trombóticos y/o hemorrágicos que presentaron los pacientes durante el año de seguimiento y relacionarlo con el TRT.

**Material y métodos:** En primer lugar se creó una base de datos de 370 pacientes anticoagulados de la unidad de anticoagulación de nuestro hospital. Los pacientes iniciaron anticoagulación durante los meses de noviembre de 2019 a abril de 2020 y se siguieron durante un año. En segundo lugar, se aplicaron los criterios de exclusión, tras lo cual quedó una muestra de 291 pacientes. En tercer lugar, se recogieron los datos de los pacientes: edad y género, motivo de anticoagulación, tipo de anticoagulante, presencia o no de evento hemorrágico o trombótico y TRT. En cuarto lugar, se observó el TRT de los pacientes anticoagulados según el género, edad, motivo de anticoagulación y evento.

**Resultados:** En este estudio de 291 pacientes, el 57,7 % eran hombres y el 42,3 % mujeres. La edad media fue de 74,97. El motivo principal de anticoagulación fue la Fibrilación Auricular (FA), en un 61,51 %, seguida de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) en un 14,43 %, el tromboembolismo pulmonar (TEP) en un 11 % y el 13,06 % por otros motivos (Tabla I). De los pacientes que iniciaron anticoagulación por FA el 92,17 % eran mayores de 60 años, sin embargo, en el caso de la TVP el 69 %. En referencia al género, en los hombres predomina la FA y el TEP, sin embargo, en las mujeres fue más frecuente la TVP. Globalmente, un 52,2 % presentaban un TRT subóptimo (< 60). El 48,6 % de los pacientes con FA y el 40,6 % de los pacientes con TEP presentaban un TRT < 60, en contraposición a los pacientes con TVP que era del 66,66 %. Al relacionar el TRT

de los pacientes con la edad y con el género, objetivamos como los pacientes < 60 años y las mujeres tienen peor TRT. Durante el año de seguimiento, el 12,71 % de los pacientes presentaron un evento trombótico (Tabla II) y el 24,39 % un evento hemorrágico (Tabla III). Tras un evento trombótico, el 91,66 % presentaron un TRT > 60 y tras un evento hemorrágico el 81,70 %, corroborando, por tanto, que tras un evento los pacientes tienden a mejorar el TRT.

#### Conclusiones:

1. Los factores asociados a un bajo TRT son: sexo femenino, TVP y edad menor de 60 años.
2. Tras un evento hemorrágico o trombótico los pacientes anticoagulados mejoran el TRT.

Tabla I. Motivo de anticoagulación de los pacientes de la muestra

Motivo de anticoagulación	Número de pacientes	
Fibrilación auricular (FA)	179	61,51 %
Trombosis venosa profunda (TVP)	42	14,43 %
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	32	11 %
Flutter auricular	11	
Accidente cerebrovascular (ACV)	5	
Trombosis portal	4	
TEP + TVP	4	
Prótesis mitral	3	
Trombosis esplécnica	2	
Prótesis aórtica	2	
Trombosis cerebral	1	
Embolia de extremidades	1	
Trombosis iliaca	1	
ACV + FA	1	
Trombosis seno transversal	1	
Trombosis cefálica	1	
Síndrome antifosfolípido (SAF)	1	
Total general	291	

Tabla II. Número y tipo de eventos tromboembólicos con AVK que tuvieron los pacientes durante el año de seguimiento

Evento tromboembólico	% de eventos
TVP	6,18 % (18)
ACV	3,43 % (10)
AIT	1,37 % (4)
TEP	0,68 % (2)
Trombosis cerebral	0,34 % (1)
Infarto esplénico	0,34 % (1)
IAM	0,34 % (1)
No	87,29 % (254)
Total general	100 % (291)

**Tabla III. Número y tipo de eventos hemorrágicos con AVK que tuvieron los pacientes durante el año de seguimiento**

Evento hemorrágico	% de eventos
Hematuria	5,49 % (16)
Hematomas	4,12 % (12)
HDB	3,78 % (11)
HSA	2,06 % (6)
Rectorragia	1,71 % (5)
Hemorragia subconjuntival	1,03 % (3)
Hemoptisis	1,03 % (3)
Gingivorragia	0,68 % (2)
Epistaxis	0,68 % (2)
HDA	0,68 % (2)
Otorragia	0,34 % (1)
Sangrado orofaríngeo	0,34 % (1)
Hemorroides	0,34 % (1)
Anemización aguda	0,34 % (1)
Metrorragia	0,34 % (1)
HDB + hematomas	0,34 % (1)
Anemización	0,34 % (1)
Hemartros	0,34 % (1)
Sangrado vaginal	0,34 % (1)
No	75,61 % (220)
Total general	100 % (291)

### PO-463. Anticoagulación con agentes AVK: ¿es seguro el cambio a warfarina?

Sánchez Jaén, María<sup>1</sup>; Montoya Morcillo, María Carmen<sup>1</sup>; Panadero Moratalla, Francisca<sup>1</sup>; Martín Carmona, Sharay<sup>1</sup>; Gómez Catalán, Irene<sup>1</sup>; Serrano Martínez, Ana<sup>1</sup>; Martínez Moya, María Dolores<sup>1</sup>; Marín Sánchez, Alberto<sup>1</sup>; Varo Castro, María José<sup>1</sup>; Andrés Pretel, Fernando<sup>2</sup>; Ruiz Marcos, Francisco Miguel<sup>1</sup>; Romero Macías, Juan Ramón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Albacete. Albacete. <sup>2</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica (UdAIC). Hospital General de Albacete. Albacete

**Introducción:** Debido al creciente número de indicaciones en la práctica clínica de los ACOD, la anticoagulación con fármacos antivitaminas K (AVK) queda relegada a un segundo plano. Sin embargo, existen pacientes en los que los ACOD están contraindicados o que deciden recibir tratamiento con AVK, principalmente por motivos económicos. La educación sanitaria es fundamental para obtener mejores resultados; a pesar de ello, en algunos no se consigue alcanzar el rango objetivo o presentan un tiempo en rango terapéutico (TRT) subóptimo (< 60 %), a veces presentando manifestaciones clínicas en relación a la infra

o sobredosificación. En muchas áreas de nuestro país en estos casos se ha cambiado clásicamente el agente AVK, iniciando tratamiento con Warfarina. Existen numerosos estudios que no encuentran diferencias en la eficacia de ambos fármacos; sin embargo, la mayoría comparan dos grupos de pacientes diferentes que únicamente han recibido uno de ellos. En cuanto a su seguridad, algunos autores describen mayor riesgo hemorrágico en pacientes tratados con Acenocumarol frente a Warfarina. Este estudio tratará de evaluar la seguridad terapéutica en pacientes en tratamiento con Warfarina que habían recibido previamente Acenocumarol con TRT subóptimo (< 60 %) durante al menos 100 días.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes que han recibido tratamiento con Warfarina durante al menos 1 año, habiendo sido tratados previamente con Acenocumarol con resultados subóptimos, en el área de la GAI de Albacete. Se obtiene n = 23, quedando finalmente n = 14 tras seleccionar aquellos pacientes con una duración del tratamiento con Acenocumarol superior a 100 días. Se obtienen los datos clínico-analíticos desde la aplicación TAOCAM y las historias clínicas y se realiza el test de rangos de Wilcoxon para medidas apareadas para determinar la significación estadística.

**Resultados:** Se analizan los datos de 14 pacientes, cuyas características se describen en la tabla I. Se ha comparado la proporción de determinaciones con INR inferior al rango terapéutico objetivo (tiempo inferior al rango terapéutico, TIRT) de ambos fármacos en el último año de tratamiento, así como las posibles diferencias en cuanto a complicaciones trombóticas. Así, se ha obtenido una mediana de TIRT de 42,75 % para Acenocumarol y de 29,05 % para Warfarina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,022), expuesta en la figura 1. Sin embargo, no se han observado diferencias en cuanto a las complicaciones trombóticas presentadas en estos pacientes (p = 0,131), descritas en la tabla II. De igual manera, se ha evaluado la proporción de determinaciones con INR superior al rango terapéutico objetivo (tiempo superior al rango terapéutico, TSRT) de ambos fármacos en el último año de tratamiento, sin observarse en este caso diferencias estadísticamente significativas (p = 0,594), con medianas de TSRT con Acenocumarol de 26,15 % frente a 27,75 % con Warfarina. Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto a los eventos hemorrágicos presentados (p = 1,0).

#### Conclusiones:

1. De forma previa a realizar cambios en el tratamiento por TRT inadecuados es fundamental la educación sanitaria: cambios en dieta habitual, medicación concomitante, infecciones recientes, adherencia terapéutica...
2. El tratamiento con Warfarina disminuye de manera significativa el TIRT frente al tratamiento con Acenocumarol; no se observan diferencias en cuanto a eventos trombóticos.
3. Los TSRT de Warfarina y de Acenocumarol no presentan diferencias significativas, tampoco las complicaciones hemorrágicas de ambos tratamientos.
4. Sería recomendable la realización de estudios con un mayor tamaño muestral para mejorar la potencia estadística de los datos analizados.

Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio				
Paciente	Sexo	Edad	Motivo de anticoagulación	Rango INR objetivo
1	M	84	Prótesis valvular mecánica	3,0-4,0
2	H	51	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
3	M	48	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
4	M	68	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
5	M	58	Prótesis valvular mecánica	3,0-3,5
6	M	69	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
7	H	67	Prótesis valvular mecánica	3,5-4,0
8	H	49	Prótesis valvular mecánica	3,0-4,0
9	M	59	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
10	M	18	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
11	H	37	Prótesis valvular mecánica	2,5-3,5
12	M	56	Prótesis valvular mecánica + TVP de repetición	3,0-3,5
13	M	59	TVP bilateral MII	2,0-3,0
14	M	74	FA + embolismo arterial	2,0-3,0

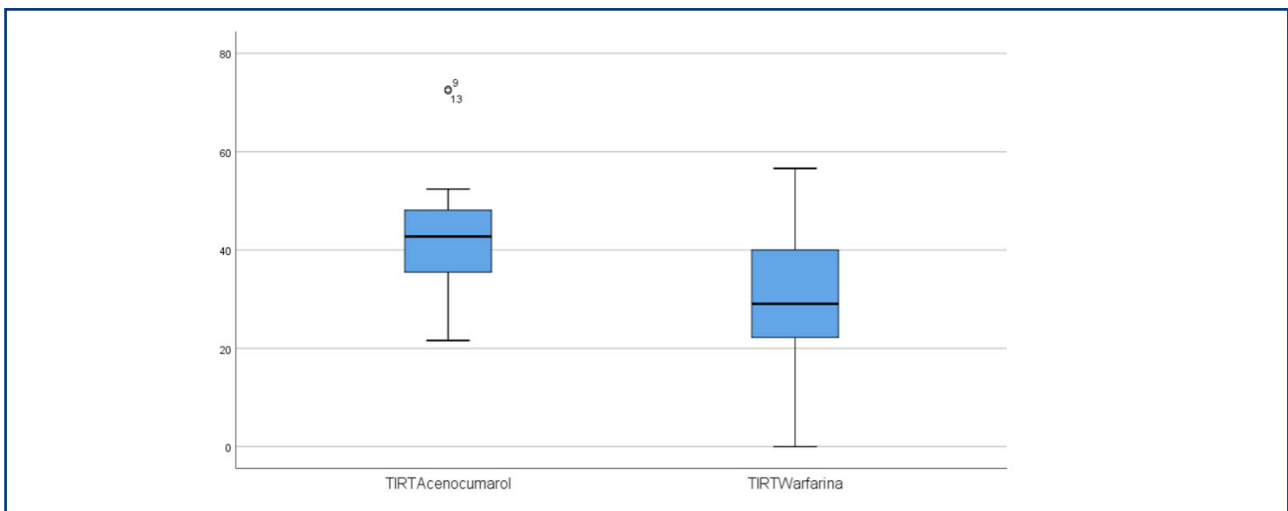


Figura 1. TIRT de acenocumarol frente a TIRT posteriormente con warfarina.

Tabla II. Descripción de eventos trombóticos				
Paciente	Eventos trombóticos acenocumarol	Descripción	Eventos trombóticos warfarina	Descripción
1	0		1	Trombosis CVC
3	1	- Ictus isquémico cardioembólico	0	
8	1	- Ictus isquémico cardioembólico	0	
9	3	- Ictus isquémico cardioembólico - 2 episodios AIT	0	
10	2	- AIT - Trombosis en cable DAI	0	

CVC: catéter venoso central. AIT: accidente isquémico transitorio. DAI: desfibrilador automático implantable.

**PO-464. Ajuste de dosis de heparina en pacientes obesos en situaciones de extrema comorbilidad. Experiencia en un centro**

Aspa Cilleruelo, José María; Castilla García, Lucía; Gutiérrez Jomarrón, Isabel; Flores Ballester, Elena; Sánchez Prieto, Irene; Argüello Marina, María; Martínez Vázquez, Celia; López de Hontanar Torres, Guzmán; Rodríguez Barquero, Pedro Antonio; Gili Herreros, Paula; García Suárez, Julio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

**Introducción:** La anticoagulación puede suponer un reto en pacientes obesos debido a la dificultad que supone la indicación de las dosis correctas de heparina. Algunas guías se basan en el índice de masa corporal (IMC), sin datos claros a partir de un IMC de 39 kg/m<sup>2</sup> y otros autores prefieren utilizar el peso corporal total como referencia. Los pacientes obesos presentan una mayor prevalencia de patología renal que puede jugar un rol relevante en la farmacodinamia de la heparina.

**Objetivos:** Describir la experiencia en el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes obesos ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI), guiada por la actividad antiXa.

**Métodos:** Estudio descriptivo de pacientes con un IMC 30 mg/m<sup>2</sup>, en tratamiento a dosis terapéuticas o profilácticas con HBPM a los que se les haya realizado al menos una determinación de antiXa entre abril de 2020 y febrero de 2022.

**Resultados:** La **tabla I** muestra los datos clínicos más relevantes. En 36 pacientes se realizaron un total de 49 mediciones de antiXa. Del total de determinaciones 5 eran en régimen profiláctico (por ser pacientes COVID y en UCI) y 44 en terapéutico. De las determinaciones en dosis profilácticas, 2 de ellas (40 %) presentaban un antiXa muy bajo; lo que condujo al aumento de dosis en 1 de ellos (50 %). De entre las determinaciones a dosis terapéuticas, 15 de ellas (37 %), estaban fuera de rango (**Tabla II**); 3 por encima y 12 por debajo. De las 3 con actividad elevada, se

disminuyó la dosis en un 100 % de los casos. De las 12 con actividad baja, en 8 (66 %) se procedió al aumento de dosis y en los restantes se mantuvo la dosis. En cuanto a las complicaciones, observamos 6 sangrados: 4 de ellos requirieron transfusión y suspensión temporal de la anticoagulación (todos ellos eran pacientes trombosados con dosis terapéuticas y un seguimiento errático que no permitió un adecuado ajuste posológico de la heparina). Los dos sangrados restantes fueron menores. No hubo ningún caso de retrombosis. Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

**Conclusión:** Es un gran reto mantener dosis estables de heparina en pacientes críticos. Sin embargo, la actividad de antiXa se muestra útil como guía en el ajuste posológico de la heparina en al menos el 50 % de los pacientes de nuestra serie. Esto permite optimizar el aumento de las dosis de heparina evitando retrombosis y sin aumentar la incidencia de sangrado. Los pacientes que han presentado sangrado en esta serie pueden haberse visto influidos por las condiciones de comorbilidad y de ingreso en UCI.

**Tabla II. Niveles de antiXa**

HBPM a dosis terapéuticas c/12 h	0.5-1 UI/ml
HBPM a dosis terapéuticas c/24 h	0.8-1.2 UI/ml
HBPM a dosis intermedias c/24 h	0.3-0.7 UI/ml
Valores de normalidad de antiXa según el "Protocolo de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes COVID-19 de la Comunidad de Madrid".	

**PO-465. Argatrobán en el tratamiento de la trombopenia inducida por heparina (TIH). Análisis de la experiencia de un centro de 3.º nivel**

Viñas Soler, Jesús<sup>1</sup>; Lancho Lavilla, Pilar<sup>1</sup>; Pérez Rus, Gloria<sup>1</sup>; Díez Martín, José Luis<sup>2</sup>; Pascual Izquierdo, Cristina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un síndrome clínico-patológico 2º al tratamiento con heparina. De origen inmune, cursa con trombocitopenia e incremento del riesgo trombótico (venoso o arterial) con importante morbilidad. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata de la heparina y el inicio de anticoagulación alternativa. El argatrobán es un inhibidor directo de la trombina eficaz y seguro en el tratamiento de la TIH y el único con indicación en esta patología.

**Métodos:** 25 pacientes diagnosticados de TIH tratados con argatrobán entre enero/2015 y marzo/2022 fueron analizados de forma retrospectiva. El diagnóstico fue realizado en base al cuadro clínico, el *score* 4T y la positividad del test inmunológico rápido (HemosIL HIT-Ab (PFA4-H) Werfen®). Los datos clínicos y biológicos se obtuvieron del programa de documentación clínica HCIS. Se utilizaron medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes

n total pacientes	36
Sexo (hombres)	49 %
Edad	60 (48-70)
Peso (kg)	107 kg (89,5-120)
Filtrado glomerular CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	104,5 (89-124,5)
Tipo de heparina	Enoxaparina 83 % Bemiparina 17 %
Dosis mediana de heparina recibida por los pacientes	12000 UI (8000-16000)
Valor de antiXa	0,69 (0,51-0,92)
Determinación de antiXa por paciente	1.36
Los resultados numéricos se expresan mediante mediana con el rango intercuartílico (RIC) entrecorillado y los cualitativos mediante porcentajes (%).	

para el análisis descriptivo, los test de  $\chi^2$  y t de Student para la comparación de variables, curvas de Kaplan-Meier y test log-rank para la valoración de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento y el tiempo en alcanzarla, y el programa SPSS v 22 para su análisis. La significación se estableció con  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla I](#). La mediana de días desde el inicio del tratamiento con heparina (HNF, HBPM) hasta el diagnóstico de TIH fue de 8 RIQ (5-9). En el 72 % se pautó el argatrobán inmediatamente, a dosis de 2 mcg/kg/min en 5 pacientes (20 %) y a dosis reducida (0,5-1 mcg/kg/min) en 18 (72 %). Se ajustó la dosis en función del ratio de TTPA (rTTPA) y el objetivo deseado según el riesgo de trombosis y sangrado, con una mediana de 2 días para alcanzar rTTPA  $> 1,5$ . Diecinueve pacientes (76 %) recuperaron cifras normales de plaquetas, en una mediana de 6 días desde el inicio del tratamiento ([Fig. 1](#)). Seis (24 %) fallecieron antes debido a complicaciones derivadas de su patología de base. Se objetivó diferencias entre la media de edad de los pacientes que responden y los que no (62 *versus* 74 años,  $p = 0,02$ ). Los pacientes con recuento de plaquetas  $> 30 \times 10^9/L$  al

diagnóstico de TIH alcanzan recuentos plaquetarios normales antes ( $p < 0,01$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las curvas de pacientes con patología médica o quirúrgica, con tratamiento previo con heparina profiláctica *versus* terapéutica o con TIH asociada o no a trombosis ([Fig. 2](#)). Cuatro pacientes presentaron sangrado menor durante el tratamiento (días +1, +3 y +13). DOS sufrieron trombosis en contexto de discontinuación del argatrobán. No fueron descritas otras complicaciones. La duración del tratamiento fue de una mediana de 10 días (5-13). En 10 pacientes (40 %) se pasó a anticoagulación oral, en 7 a fondaparinux, en 3 se suspendió por sangrado y en 1 por no respuesta. Ocho pacientes (32 %) fallecieron, ninguno de ellos por TIH o su tratamiento, y el resto (17, 68 %) fueron dados de alta en una mediana de 29 (18-48) días desde el diagnóstico.

**Conclusiones:** El argatrobán ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para la TIH, que evitó las complicaciones clásicas de esta entidad como las amputaciones o el fallecimiento. La edad y el nadir plaquetario bajo al diagnóstico influyeron negativamente en la respuesta.

**Tabla I. Descripción de las características de los pacientes al diagnóstico**

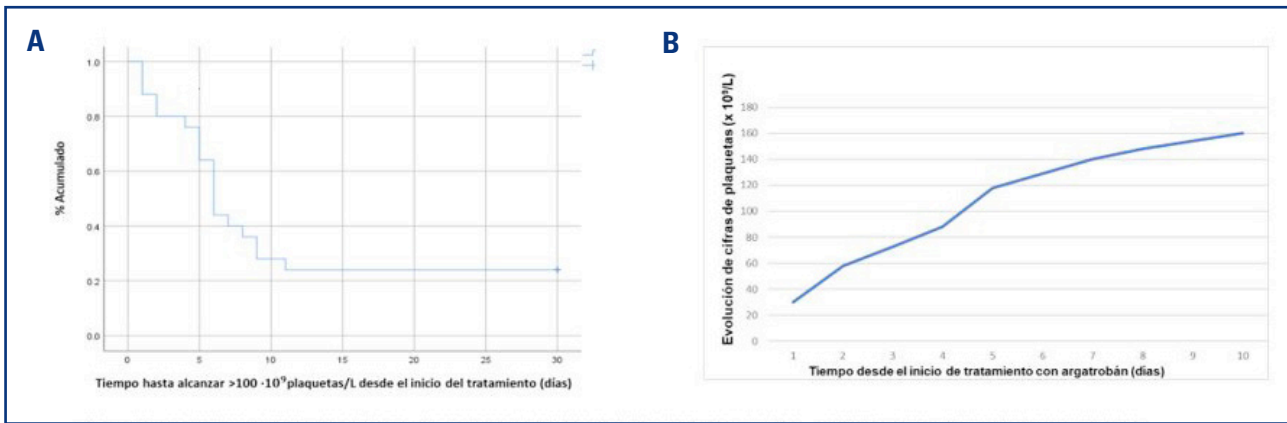
Características de los pacientes			
Variable	Categorías	n 25	Porcentaje
Edad (mediana, rango)		68 años (36-84)	
Sexo	Varón	12	48 %
	Mujer	13	52 %
Servicio de origen	Médico	11	44 %
	Quirúrgico	14	56 %
Patología subyacente	Cirugía cardiovascular	9	36 %
	Patología cardiovascular no quirúrgica	9	36 %
	Neumonía SARS-CoV-2	5	20 %
	Otras	2	8 %
Plaquetas previas	$\geq 150 \times 10^9/L$	15	60 %
	$< 150 \times 10^9/L$	10	40 %
Tratamiento con heparina	HBPM profiláctica	4	16 %
	HBPM terapéutica	1	4 %
	HNF profiláctica	6	24 %
	HNF terapéutica	10	40 %
	Combinaciones	4	16 %
4T score	Bajo riesgo TIH	3	12 %
	Riesgo intermedio TIH	15	60 %
	Alto riesgo TIH	7	28 %
TIH con/sin trombosis	Con trombosis	14	56 %
	Sin trombosis	11	44 %
Nadir plaquetas	$< 30.000/mm^3$	14	56 %
	$\geq 30.000/mm^3$	11	44 %

Continúa en la página siguiente

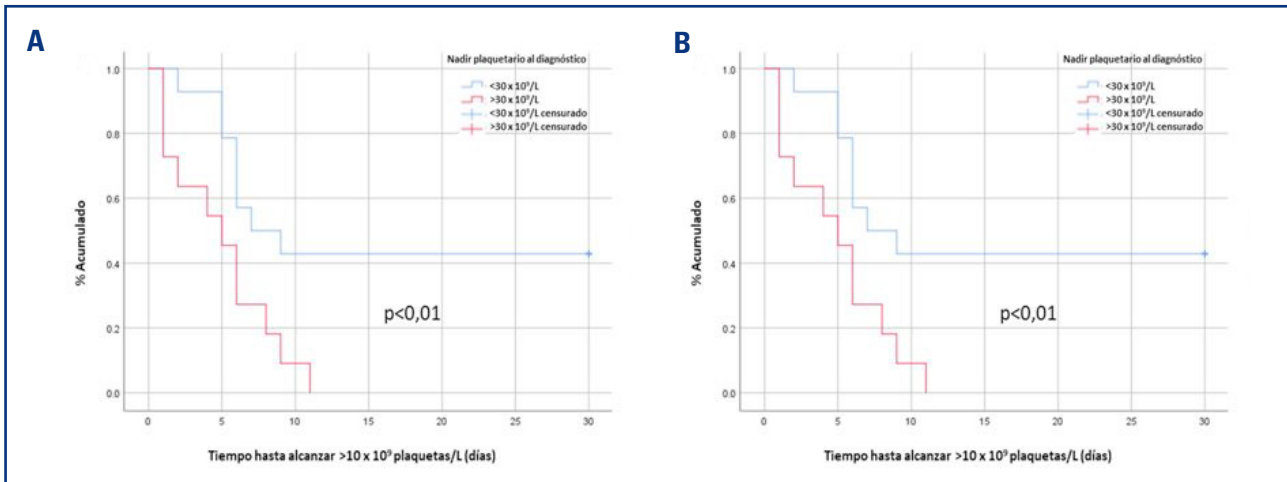


Tabla I (Cont.). Descripción de las características de los pacientes al diagnóstico			
Características de los pacientes			
Variable	Categorías	n 25	Porcentaje
Tipo de trombosis	Arterial	5	36 %
	Venosa	5	36 %
	NC	4	28 %
Tiempo desde inicio de heparina hasta diagnóstico de TIH (mediana, rango)		8 días (1-16)	
Tratamiento recibido	Argatrobán	22	88 %
	Argatrobán y alguna dosis puntual de fondaparinux o Bivalurdina	3	12 %
ALT previa	≥ LSN x3	6	24 %
Bilirrubina previa	≥ 1,5 mg/dl	7	28 %

HBPM: heparina de bajo peso molecular. HNF: heparina no fraccionada. NC: no consta. LSN: límite superior de la normalidad.



**Figura 1.** Recuperación de plaquetas tras inicio de tratamiento con argatrobán. A. Curva de Kaplan-Meyer de Tiempo hasta alcanzar  $>100 \cdot 10^9$  plaquetas/L una vez iniciado el tratamiento con argatrobán. B. Evolución de la media de cifras de plaquetas/L desde el inicio de tratamiento con argatrobán.



**Figura 2.** Comparativa de curvas de Kaplan-Meyer de tiempo hasta respuesta plaquetar tras tratamiento en función de cifra de plaquetas al diagnóstico (A) y en pacientes con TIH con o sin trombosis al diagnóstico (B).

**PO-466. Experiencia del tratamiento con nuevos anticoagulantes orales en pacientes mayores de 80 años en el Hospital General Universitario de Castellón**

**Freixes García, A; Claros Barrachina, N; Mas Esteve, M; Torres Macías, ML; Buelvas de la Ossa, KM; Espinosa Arandis, C; Trejos Carvajal, DM; Linares Latorre, MD; Cañigral Ortiz, C; Fernández-Delgado Momparler, M; Clavel Pia, J; Gascón Buj, A; Serrano Picazo, L; Freiria Alberte, C; García Boyero, R; Cañigral Ferrando, G**  
 Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana

**Introducción:** La indicación bajo financiación de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en España es la prevención de ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA). Además, están indicados en otros procesos patológicos, tales como la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la prevención de estos, así como la profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada. Los NACO aportan respecto a los antivitamina K (AVK) la no necesidad de controles semanales, posología más cómoda, seguridad ante eventos hemorrágicos, ausencia de interacciones con la dieta y calidad de vida. En contraposición, suponen un coste mayor, deben de ajustarse según función renal y bajo otros criterios algo más estrictos que los AVK.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo que recoge información sobre los pacientes mayores de 80 años en tratamiento con un NACO pautado por el servicio de Hematología entre el 1 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2021.

**Resultados:** El estudio consta de 69 pacientes mayores de 80 años. El 55,08 % fueron mujeres, la edad media fue de 87,71 años y la mediana de 87 años. La FA representaba el 95,66 % y el TEP el 4,34 %. El 85,51 % estuvieron anticoagulados previamente, sobre todo con Acenocumarol. El 27,53 % de los pacientes presentaron algún evento hemorrágico, presentando solo 1 de ellos un evento trombótico (ictus). El 23,18 % necesitaron de cambio a otro NACO por eventos adversos y el mismo porcentaje precisaron de reducción de dosis por insuficiencia renal. Al 26,08 % de los pacientes se les redujo la dosis del NACO que llevaban sin cumplir todos los criterios para su reducción según ficha técnica, siendo un 33,3 % de estos casos motivados por la elevada edad, siendo el resto de casos de reducción de dosis motivado por antecedentes hemorrágicos. Los pacientes que presentaron alargamiento en el INR/TTPA fueron del 59,42 %. El 34,78 % presentaron oscilaciones de la función renal, de entre el 10-20 % respecto a previas, de los cuales el 58,33 % de estos presentó mejoría. En la escala HAS-BLED que presentaban al inicio de la anticoagulación, diferenciamos un 34,78 % con 1 punto, un 39,13 % con 2 puntos, un 23,18 % con 3 puntos 2 pacientes con 4 puntos (Tablas I y II; Fig. 1).

**Tabla I. Etiología hemorrágica/trombótica, número de pacientes afectados y NACO según la misma**

Etiología de sangrado/trombosis	N.º de pacientes	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Urológico	5	1	1	1	2
Digestivo	5	0	1	0	4
Gingivorragia	2	0	1	0	1
Rotura esplénica	1	0	1	0	0
Hematoma postraumático	1	0	1	0	0
Hemartros	1	0	0	1	0
Ginecológico	1	0	1	0	0
Úlcera pierna	1	0	0	1	0
Hematoma abdominal	1	0	1	0	0
Hemorragia ocular	1	0	1	0	1
Ictus	1	0	1	0	0

**Tabla II. Eventos hemorrágicos según HAS-BLED**

HAS-BLED	Eventos hemorrágicos
1	2
2	8
3	7
4	2

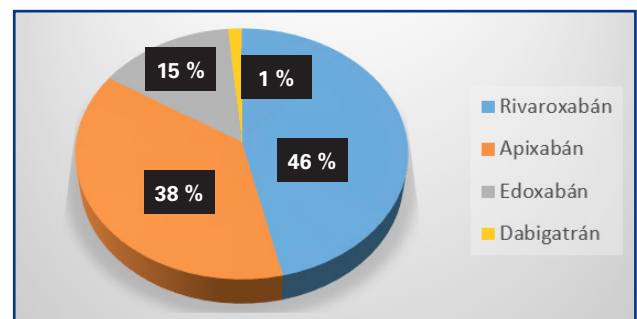


Figura 1. NACO usados en los pacientes.

**Conclusiones:**

1. La indicación más frecuente de los NACO es la FA, siendo el NACO más usado en esta serie de pacientes el Rivaroxabán, seguido de cerca por el Apixabán.
2. El NACO que más presente estuvo en los eventos hemorrágicos, siendo estos similares en mujeres y hombres, fue el Rivaroxabán, presentando también más influencia en mejoría y empeoramiento de la función renal, influenciado por ser el más utilizado, no siendo valorable el Dabigatrán por solo haber un paciente con dicho fármaco.
3. Casi una cuarta parte de los pacientes necesitaron cambio a otro NACO por haber presentado efectos adversos de tipo hemorrágico, lo que hace pensar en evaluar la selección del anticoagulante en función de la edad, puntuación en la escala HAS-BLED y su patología previa, eligiendo aquel que presente menos eventos hemorrágicos, siendo en este caso el Edoxabán.
4. La alteración del INR/TTPA estuvo presente en casi el 60 % de los pacientes, estando alterado este segundo en 2 pacientes que tomaban Apixabán y Dabigatrán respectivamente, presentando el resto de pacientes alteración del INR. Esta alteración no nos sirve para poder evaluar si los pacientes se encuentran en rango de anticoagulación óptimo, para lo que deberíamos de usar otras técnicas.

**PO-467. Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en trombosis esplácnicas**

Huerga Domínguez, Sofía; Marcos Jubilar, María; Panizo Inogés, María; Fernández-Arias Cerezo, Clara; Ibáñez Lacalle, María; Lecumberri Villamediana, Ramón; Páramo Fernández, José Antonio

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado una eficacia similar y mayor seguridad en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP), pero la evidencia de su uso en trombosis de localizaciones atípicas es aún limitada. Nuestro objetivo es conocer la eficacia y seguridad de los ACOD en el manejo de las trombosis esplácnicas.

**Métodos:** Análisis retrospectivo que incluyó a 30 pacientes con trombosis esplácnica (mesentérica, portal, esplénica y síndrome Budd-Chiari) diagnosticados en nuestro centro desde julio de 2012 a mayo de 2022, en función del tratamiento recibido (heparina de bajo peso molecular -HBPM-, antagonistas de la vitamina K -AVK- o ACOD). Las variables en estudio fueron supervivencia global, porcentaje de recanalización (por imagen), recurrencia trombótica y complicaciones hemorrágicas en función de la estrategia anticoagulante.

**Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes con una mediana de edad de 54,5 años, 63,3 % varones. Las características basales de los pacientes se muestran en la [tabla I](#). El 90 % de las trombosis fueron provocadas y 43,4 % asociadas a cáncer. Dieciséis (53,5 %) pacientes recibieron HBPM, 7 (23,3 %) AVK y 7 (23, %) ACOD (5 Rivaroxabán y 2 Apixabán). El 61,5 % de los pacientes con cáncer recibió HBPM y la etiología más frecuente en el grupo de ACOD fue la oncológica (57,1 %). Las mujeres recibieron significativamente más AVK que los hombres (p = 0,008). Con una mediana de seguimiento de 12,4 meses (1 día-9,8 años) el 50 % de los pacientes alcanzaron recanalización completa y el 23,3 % sufrieron una retrombosis. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de recanalización, recanalización completa, incidencia de retrombosis, complicaciones hemorrágicas ni otras complicaciones (hipertensión portal, encefalopatía) según el tratamiento recibido ([Tabla II](#)). En el análisis multivariante que incluyó edad, etiología, tipo de trombosis, trombofilia y tratamiento anticoagulante, ninguna de las variables se asoció con mayor éxito de recanalización ni de recurrencia.

	<b>HBPM (n = 16; 53,3 %)</b>	<b>AVK (n = 7; 23,3 %)</b>	<b>ACODs (n = 7; 23,3 %)</b>	<b>Total (n = 30)</b>	<b>P</b>
Edad (mediana, rango) (años)	55,5 (35-78)	54 (37-71)	49 (29-79)	54,5 (29-79)	0,76
<i>Edad (años)</i>					
< 65	14 (87,5 %)	5 (71,4 %)	6 (85,7 %)	25 (83,3 %)	0,62
≥ 65	2 (12,5 %)	2 (28,5 %)	1 (14,3 %)	5 (16,7 %)	
<i>Sexo</i>					
Mujer	3 (18,8 %)	6 (86 %)	2 (28,6 %)	11 (36,7 %)	0,008
Varón	13 (81,2 %)	1 (14 %)	5 (71,4 %)	19 (63,3 %)	
<i>Tipo de trombosis</i>					
Mesentérica	8 (50 %)	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)	10 (33,3 %)	0,10
Portal	7 (43,8 %)	4 (57,1 %)	3 (42,8 %)	14 (46,7 %)	
Esplénica	1 (6,2 %)	0 (0 %)	2 (28,6 %)	3 (10 %)	
Budd-Chiari	0 (0 %)	2 (28,6 %)	1 (14,3 %)	3 (10 %)	

Continúa en la página siguiente

Tabla I (Cont.). Características basales de los pacientes					
	HBPM (n = 16; 53,3 %)	AVK (n = 7; 23,3 %)	ACODs (n = 7; 23,3 %)	Total (n = 30)	p
<b>Etiología</b>					
Provocada	14 (87,5 %)	6 (85,7 %)	7 (100 %)	27 (90 %)	0,60
Oncológica	8 (50 %)	1 (14,3 %)	4 (57,1)	13 (43,3 %)	
ACO	1(6,3 %)	1(14,3 %)	1(14,3 %)	3 (10 %)	
Cirrosis hepática	2 (12,5 %)	1(14,3 %)	2 (28,6 %)	5 (16,7 %)	
Posquirúrgica	0 (0 %)	1(14,3 %)	0 (0 %)	1 (3,33 %)	
SMP	1(6,3 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)	3 (10 %)	
Infl. crónica	2 (12,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6,7)	
No provocada	2 (12,5 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	3 (10 %)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
< 18	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,54
18-24,9	6 (37,5 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	11 (36,7 %)	
25-29,9	8 (50 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	13 (43,3 %)	
≥ 30	2 (12,5 %)	1 (14,2 %)	3 (42,9 %)	6 (20 %)	
<b>Comorbilidades</b>					
HTA	8 (50 %)	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	13 (43,3 %)	0,63
Dislipemia	3 (18,8 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	4 (13,3 %)	0,47
DM	3 (18,8 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	4 (13,3 %)	0,47
Tabaquismo	4 (25 %)	4 (57,1 %)	3 (42,8 %)	11 (36,7 %)	0,31
Trombofilia	1 (6,3 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)	3 (10 %)	0,15

ACO: anticonceptivos orales. SMP: síndrome mieloproliferativo. Infl. crónica: inflamatoria crónica. IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus.

Tabla II. Eficacia y seguridad de las distintas estrategias de anticoagulación					
	HBPM (n = 16; 53,3 %)	AVK (n = 7; 23,3 %)	ACOD (n = 7; 23,3 %)	Total (n = 30)	p
Recanalización completa (sí)	8 (50 %)	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)	15 (50 %)	0,86* 0,66**
Recanalización parcial (sí)	2 (12,5 %)	0 (0 %)	3 (42,9 %)	5 (16,7 %)	0,08* 0,03**
Recurrencia trombótica (sí)	3 (18,8 %)	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	7 (23,3 %)	0,37* 0,52**
Complicaciones hemorrágicas (sí)	0 (0 %)	2 (28,6 %)	1 (14,3 %)	3 (10 %)	0,10* 0,66**
Otras complicaciones (sí)	0 (0 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)	0,03* 0,46**

\*HBPM vs AVK vs ACOD. \*\*ACOD vs HBPM+AVK.

La mediana de tiempo hasta la recanalización fue significativamente mayor en el grupo de AVK frente al de HBPM y ACODs (HBPM 3 meses vs AVK 47 meses vs ACODs 8 meses; el porcentaje de recanalización a los 3 meses fue: HBPM 59,1 % (43,5-74,7 %), AVK 14,3 % (1,1-27,5 %), ACODs 28,6 % (11,5-45,7)) (p = 0,01). No hubo diferencias entre los grupos de HBPM y ACODs (Fig. 1). No se encontraron diferencias significativas en supervivencia global entre los pacientes

tratados con HBPM, AVK y ACODs (SG primer mes 100 %, 100 %, y 85,7 % respectivamente) ni en la incidencia de complicaciones hemorrágicas. La mortalidad no estuvo relacionada con el sangrado (Fig. 1).

**Conclusiones:** El uso de ACODs no fue inferior, en términos de eficacia (tasa de recanalización y recurrencia) y seguridad, respecto al tratamiento con AVK y HBPM en las trombosis esplácnicas.

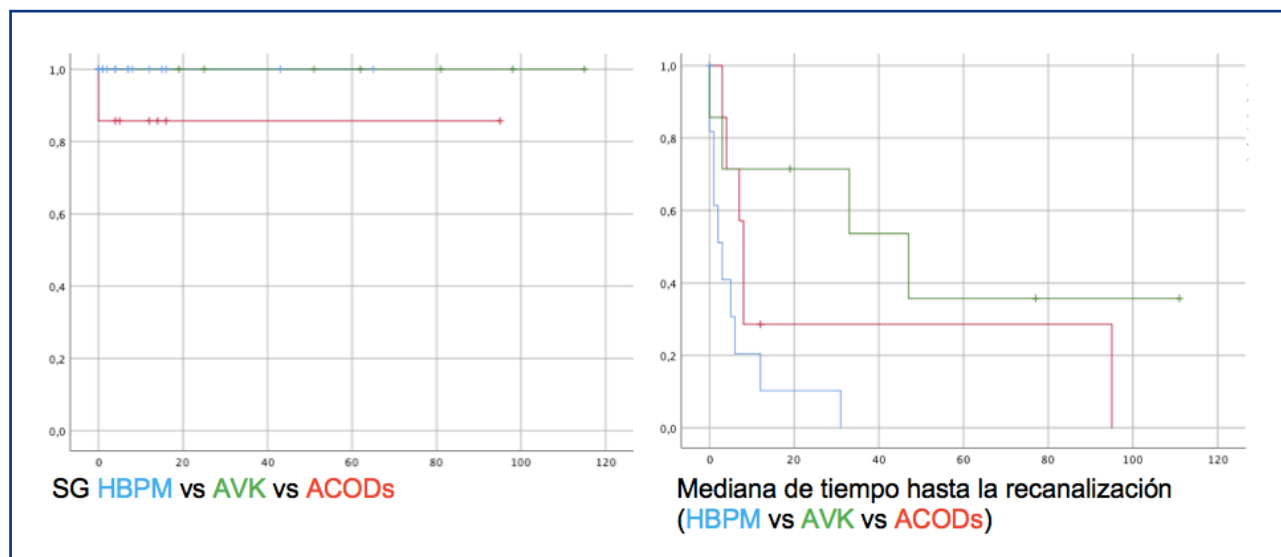


Figura 1. SG y mediana de tiempo hasta la recanalización en función del tratamiento anticoagulante.

**PO-468. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento de trombosis venosa esplácnica: experiencia en un único centro**

Acedo Domínguez, Natalia; Vegas Villalmanzo, Blanca; López de la Osa Velacoracho, María José; Fernández López, María; García Herce, Cristina; Alegre Amor, Adrián

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Introducción:** El objetivo terapéutico en trombosis venosa esplácnica es la recanalización y prevención de retrombosis. Previo al tratamiento importante definir localización, extensión, grado de oclusión y momento de aparición. Recomendado inicio tratamiento en trombosis reciente en no cirróticos y en cirróticos en enfermedad hepática avanzada en la que podrían desarrollar nuevas colaterales y darse un empeoramiento de la HTP y en espera de trasplante hepático (alteración circulación podría dificultar cirugía y aumentar complicaciones posquirúrgicas), mientras que en reciente no oclusiva se podría seguir con pruebas de imagen por posibilidad de recanalización espontánea y tratar en caso de progresión. En trombosis crónica sigue siendo una decisión individualizada. El tratamiento de elección es anticoagulación que se suele iniciar con heparina seguido de ACO. AVK han demostrado eficacia y riesgo de sangrado similar a heparinas si se mantienen dentro de rango terapéutico, pero la aparición de ACOD para los que no se necesitaría monitorización podrían tener similar perfil de eficacia y seguridad que AVK y heparinas.

**Métodos:** Selección de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de trombosis venosa esplácnica en tratamiento con ACOD valorados en consultas de Hematología entre 2021-2022.

**Resultados:** Analizamos un total de 10 pacientes con trombosis venosa esplácnica en tratamiento con ACOD. Las características de los pacientes están resumidas en la tabla I.

Tabla I	
Características	n (%)
<b>Sexo:</b>	
Mujeres	3 (30 %)
Hombres	7 (70 %)
<b>Edad:</b>	
> 60 años	5 (50 %)
< 60 años	5 (50 %)
<b>Tipo trombosis esplácnica:</b>	
Trombosis venosa portal	7 (70 %)
Trombosis venosa mesentérica	1 (10 %)
Trombosis venosa esplécnica	1 (10 %)
Trombosis venosa suprahepática	1 (10 %)
<b>Anticoagulantes orales de acción directa:</b>	
Rivaroxabán 20 mg cada 24 h	2 (20 %)
Apixabán 5 mg cada 12 h	5 (50 %)
Edoxabán 60 mg cada 24 h	1 (10 %)
Edoxabán 30 mg cada 24 h (ajuste por peso)	1 (10 %)
Dabigatrán 150 mg cada 12 h	1 (10 %)
<b>FRCV:</b>	
HTA	5 (50 %)
DL	6 (60 %)
DM	1 (10 %)
Tabaquismo	6 (60 %)
Obesidad	1 (10 %)
<b>Antecedentes de estado inflamatorio abdominal:</b>	
Enfermedad de Crohn	4 (40 %)
Pancreatitis crónica	1 (10 %)
Pancreatitis aguda	2 (20 %)

La mayoría presentó TV portal (TVP) 70 % (n = 7), 10 % (n = 1) TV mesentérica (TVM), 10 % (n = 1) TV esplénica (TVE) y 10 % (n = 1) síndrome de Budd-Chiari (SBC). Dentro de las causas, el 30 % (n = 3) de origen cirrótico (todos estadio CHILDA), dos de los cuales presentaban varices esofágicas en tratamiento profiláctico primario con betabloqueantes y LBE. En uno de ellos TVM en contexto de cirrosis hepática secundaria a VHC y hepatocarcinoma estadio A BCLC intervenido y en RC. Dos pacientes tenían diagnóstico de SMP, uno de ellos presentó SBC en contexto de TE JAK2+ y otro TVP en contexto de PV JAK2+. Esta última paciente presentó dos episodios de TVP, el segundo en el seno de tratamiento con AVK con controles subóptimos iniciado a raíz del primer episodio. El ACOD mayoritario fue apixabán 50 % (n = 5) (3 con TVP, uno TVM y otro SBC), seguido de rivaroxabán 20 % (n = 2) ambos con diagnóstico de TVP, edoxabán 20 % (n = 2) (uno con TVP y otro TVE) y 10 % (n = 1) con diagnóstico de TVP en tratamiento con dabigatrán. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 meses (3-77 meses). No se describen episodios de sangrado ni recurrencia de trombosis en ninguno de los pacientes recogidos (Tabla II).

**Conclusión:** En nuestra experiencia en la práctica clínica parece que ACOD podrían tener similar perfil de seguridad y eficacia en el tratamiento de trombosis venosas esplánicas que AVK y heparinas,

sin parecer aumentar riesgo de sangrado y de retrombosis. En nuestra muestra no hay ejemplos de pacientes con hepatopatía avanzada para los que todavía hay insuficiente evidencia en la literatura.

## PO-469. Incidencia de eventos trombohemorrágicos en pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa bajo seguimiento estructurado en hematología

Vidal, Rosa<sup>1</sup>; García-León, Natalia<sup>2</sup>; Velasco-Rodríguez, Diego<sup>1</sup>; Pascual, Cristina<sup>3</sup>; Revilla, Nuria<sup>1</sup>; Palomo, Teresa<sup>4</sup>; Martínez-Alfonzo, Inés<sup>1</sup>; Gutiérrez, Isabel<sup>5</sup>; Rodríguez, Ramón<sup>6</sup>; Martín, Sara<sup>1</sup>; Acedo, Natalia<sup>7</sup>; Fernández, Begoña<sup>8</sup>; Asenjo, Susana<sup>9</sup>; Masso, Pilar<sup>10</sup>; Arribalzaga, Karmele<sup>11</sup>; Rosado, Belén<sup>12</sup>; Blanco, M.ª Jesús<sup>13</sup>; Llamas, Pilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario Gómez-Ulla. Madrid. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. <sup>7</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. <sup>10</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>11</sup>Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Alcorcón. Madrid. <sup>12</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid. <sup>13</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** El uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ha simplificado el manejo de los pacientes anticoagulados. A pesar de su facilidad de uso, la eficacia puede verse afectada por la adherencia o por sus efectos secundarios, principalmente complicaciones hemorrágicas que pueden condicionar su interrupción. La incidencia reportada en los estudios pivotaes en pacientes con fibrilación auricular (FA) anticoagulados con ACOD es de 2,27 % ic-tus isquémico y 5,2 % de sangrado mayor. Las directrices internacionales de diferentes sociedades científicas recomiendan establecer un seguimiento regular, variable según la complejidad del paciente, para asegurar una adecuada adherencia y persistencia del tratamiento.

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de eventos trombohemorrágicos en pacientes que inician tratamiento con ACOD y son seguidos prospectivamente en consulta de anticoagulación mediante una planificación estructurada acorde a las recomendaciones sugeridas.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes que iniciaron ACOD en 9 hospitales de la Comunidad de Madrid entre mayo-2017 y mayo-2019. Tras la valoración inicial, se planificó el seguimiento durante al menos un año como se indica en la figura 1, registrando los resultados obtenidos en la base de datos electrónica ABACOD®. El sangrado mayor fue definido en base a los criterios de la ISTH. Los eventos tromboticos fueron clasificados como arteriales o venosos.

**Resultados:** Se analizaron un total de 339 pacientes [248 (73,2 %) FA, 91 (26,8 %) enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)], con una mediana de 3 visitas de seguimiento (Fig. 1). El 84,1 % de los pacientes que iniciaron el ACOD estaban recibiendo previamente otro anticoagulante. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla I. El grupo de pacientes con FA presentó 5 (2,0 %) eventos tromboembólicos

Tabla II

Características	n (%)
<i>Cirrosis hepática:</i>	3 (30 %)
Child A	3 (30 %)
Child B	0 (0 %)
Child C	0 (0 %)
Síndrome mieloproliferativo	2 (20 %)
<i>Antecedentes personales de trombofilia:</i>	
Mutación gen de la protrombina 20210	4 (40 %)
Déficit proteína S adquirido	2 (20 %)
Déficit ATIII adquirido	1 (10 %)
Anticuerpos anticardiolipina IgM positivos	1 (10 %)
<i>Cifra de plaquetas:</i>	
> 50.000 plaquetas	10 (100 %)
50-150.000 plaquetas	3 (30 %)
> 150.000 plaquetas	7 (70 %)
<i>Coagulopatía previa:</i>	
TP alargado	2 (20 %)
TP normal	8 (80 %)
Fibrinógeno > 100	10 (100 %)
Fibrinógeno < 100	0 (0 %)
<i>Insuficiencia renal:</i>	
FG > 50	10 (100 %)
FG < 50	0 (0 %)
Evento previo trombosis esplánica	1 (10 %)
Eventos hemorrágicos desde inicio ACOD	0 (0 %)
Recurrencia trombosis desde inicio ACOD	0 (0 %)



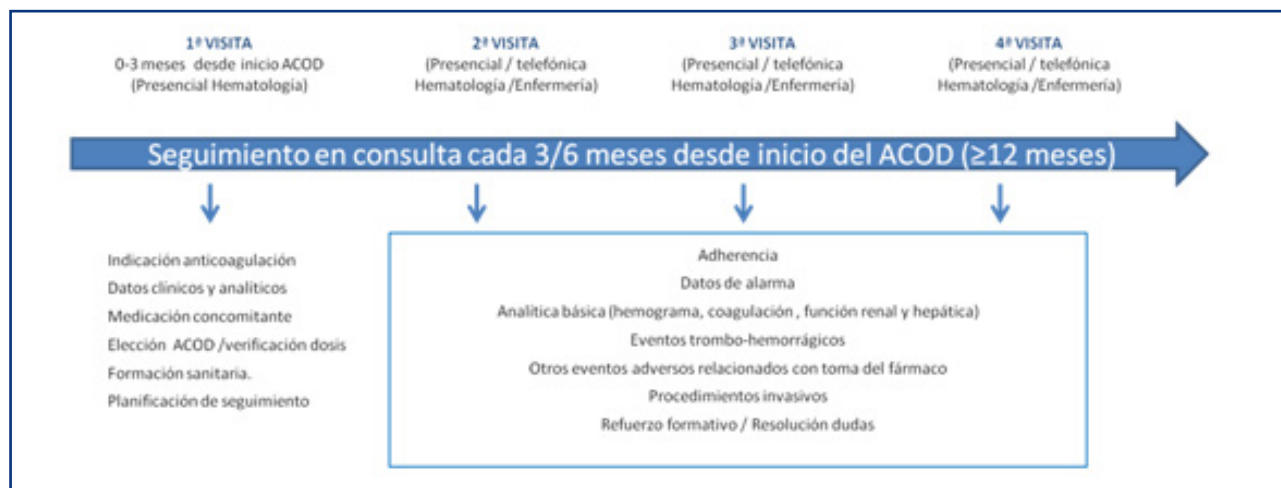


Figura 1. Planificación de seguimiento desde Hematología.

**Tabla I. Características basales de los pacientes, distribución de los ACOD e incidencia de complicaciones trombohemorrágicas por patologías**

n = 339	FA n = 248	ETEVE n = 91
Edad (media, DS)	74,6 ± 17,7 años	59,1 ± 20,7 años
Sexo (% mujeres)	47,2	52,7
Peso (media, DS)	73,5 ± 16,0 kg	73,5 ± 20,4 kg
CHADS-VASC (mediana, rango)	4 (1-8)	-
HAS-BLED (mediana, rango)	3 (0-6)	2 (0-5)
Alcoholismo (%)	1,6	2,2
HTA (%)	76,6	38,5
DM (%)	25,8	13,2
ICTUS previo (%)	24,2	0
ICC (%)	18,1	4,4
Antecedentes trombosis (%)	3,6	60,4
Antecedentes cáncer (%)	18,1	0
Antecedentes hemorragia (%)	10,9	12,1
Antiagregante concomitante (%)	9,7	7,7
Insuficiencia renal (%)	17,7	3,3
Insuficiencia hepática (%)	0,8	3,3
Inicio ACOD como primer anticoagulante vs. transición de anticoagulante previo, %	10,9 / 89,1	28,6 / 71,4
<b>Tipo ACOD (%)</b>		
Dabigatrán	17,7	5,5
Apixabán	49,6	58,2
Rivaroxabán	13,7	23,1
Edoxabán	19,0	13,2
Dosis reducidas ACOD (nº pacientes/ % total ACOD por patología)	86 (34,7 %)	32 (35,2 %)
Complicaciones trombóticas	5 (2,0 %)	0
Complicaciones hemorrágicas	21 (8,5 %)	4 (4,4 %)
Sangrado mayor	5 (2,0 %)	1 (1,1 %)

DS: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa.

(4 ictus, 1 AIT), con una mediana de 232 días hasta el evento desde el inicio del ACOD (rango 76-476). Los 4 pacientes con ictus tenían > 80 años (83-91); 3 tenían antecedentes de ictus y 2 de cáncer. 21 pacientes (8,46 %) desarrollaron eventos hemorrágicos, 5 tuvieron un sangrado mayor (3 digestivos, 1 ginecológico, 1 intracraneal), con una mediana de 204 días desde el inicio (1-721). En 4/21 el sangrado ocurrió antes de los tres primeros meses desde inicio. Destaca que el 47,6 % de los pacientes estaba con dosis reducidas de ACOD (Tabla II). La mayoría de los sangrados fueron digestivos, siendo solo 2 de ellos sangrados mayores. Un paciente en fase terminal en el que se evitaron medidas terapéuticas extraordinarias falleció tras el sangrado digestivo. El 64 % de los pacientes con sangrado digestivo no llevaba tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). El grupo de pacientes con ETEV no presentó complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento, pero sí 4 sangrados rele-

vantes (4,39 %), siendo 1 de ellos un sangrado mayor. En su mayoría fueron digestivos (3/4). También destaca que en 2/3 no recibían IBP. Globalmente, el 99 % de pacientes refirieron tener adecuada adherencia a ACOD.

**Conclusiones:** Los eventos hemorrágicos fueron más frecuentes y tuvieron una presentación más precoz de que los tromboticos. Sin embargo, la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue menor que la reportada en los estudios pivotaes. Un factor que pudo influir fue que en nuestra serie había un mayor porcentaje de pacientes con dosis reducidas de ACOD. El programa de seguimiento estructurado es relevante para asegurar el adecuado cumplimiento y podría ayudar en la prevención de complicaciones hemorrágicas.

*Financiación: Asociación Madrileña de Hematología (2017).*

**Tabla II. Eventos trombohemorrágicos según motivo de anticoagulación**

Eventos hemorrágicos		
	FA (n = 21)	ETEV (n = 4)
Edad (mediana, rango)	79 años (52-90)	64 años (40-76)
Antecedente de hemorragia previa	4 (19,0 %)	0
Antecedente de ictus previo	7 (33,3 %)	0
CHADS-VASC (mediana, rango)	4 (2-7)	--
HAS-BLED (mediana, rango)	3 (1-4)	2 (1-2)
Insuficiencia renal	5 (23,8 %)	0
Insuficiencia hepática	0	0
Antiagregante concomitante	3 (14,3 %)	0
IBP como tratamiento crónico	8 (38,0 %)	1 (25 %)
Sangrado mayor	5 (23,8 %)	1 (25 %)
Sangrado no mayor	16 (76,2 %)	3 (75 %)
<i>Localización</i>		
Digestiva	11 (52,4 %)	3
Urológica	5 (23,8 %)	1
Intracraneal	1 (4,8 %)	0
Otros	4 (19,0 %)	0
<i>Tipo ACOD (número pacientes)</i>		
Dabigatrán	5	0
Apixabán	6	2
Rivaroxabán	3	1
Edoxabán	7	1
<i>Dosis reducida ACOD (n.º pacientes/n.º total paciente por tipo ACOD)</i>		
Dabigatrán 110 mg/12 h	3/5	0
Apixabán 2,5 mg/12 h	4/6	0
Rivaroxabán 15 mg/24 h en FA	0	0
Edoxabán 30 mg/24 h	3/7	0
N.º de visitas de seguimiento (mediana, rango)	4 (1-5)	3 (1-5)

*Continúa en la página siguiente*

**Tabla II (Cont.). Eventos trombohemorrágicos según motivo de anticoagulación**

Eventos tromboembólicos		
	FA (n = 5)	EDEV (n = 0)
Edad (mediana, rango)	84 años (66-91)	
Antecedente de ictus previo	3/5	
Antecedente de neoplasia	2/5	
Trombosis arteriales	5/5 (4 ictus, 1 AIT)	
Trombosis venosas	0	
Número de visitas de seguimiento (mediana, rango)	4 (2-5)	
<i>Tipo ACOD (número pacientes)</i>		
Dabigatrán	1	
Apixabán	3	
Rivaroxabán	0	
Edoxabán	1	

AIT: accidente isquémico transitorio. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

### PO-470. Monitorización de anticoagulantes orales de acción directa durante el tratamiento con fármacos con posibles interacciones farmacológicas: experiencia de un centro

**García Sánchez, Cristina; Mora Casado, María Asunción; Asenjo Correa, Susana; Melo Arias, Andrés Felipe; Ortiz Cañas, Paloma Elena; Benavente Cuesta, Celina**

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Introducción:** Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han posicionado como la alternativa más atractiva a los fármacos anticumarínicos al demostrar su efectividad y seguridad con menos interacciones farmacológicas y sin necesidad de monitorización. A pesar de ello, existen ciertos fármacos que pueden alterar la concentración de estos y conllevar un aumento de riesgo de sangrado o trombosis como son los inhibidores/inductores de CYP3A4/P-gp. El estudio básico de coagulación resulta insuficiente para valorar el nivel de anticoagulación con estos fármacos. A pesar de que no existen métodos de monitorización de anticoagulación validados, diferentes test han sido utilizados en múltiples publicaciones como son los basados en anti-Xa o en el tiempo de trombina diluido, para los fármacos inhibidores directos de factor X y de factor II respectivamente, pero sin haberse establecido rangos terapéuticos específicos. El objetivo de este estudio es analizar la monitorización clínica y analítica de los diferentes ACODs cuando se coadministran con fármacos con potencial interacción farmacológica.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se han incluido 18 pacientes. Se han monitorizado los niveles de anticoagulante oral directo en momento valle (antes de la toma) y en momento pico (a las 3h de la toma). Los pacientes estaban en tratamiento con inductores (levetiracetam, brivaracetam)

tam) e inhibidores (tacrolimús, imatinib, pazopanib, palbociclib, ciclosporina) de CYP3A4 y /o de P-GP. Para la monitorización de niveles se han utilizado muestras de plasma en citrato analizadas mediante ACLTOP550 (Werfen), usando el Kit HemosIL Liquid Anti-Xa y el "Direct Thrombin Inhibitor Assay" (DTI). Se han tomado como niveles en rango (ng/ml): dabigatrán en FA (valle: 61-143; pico: 117-275), apixabán en FA (valle: 41-230; pico: 91-321), apixabán en TEV (valle: 22-177; pico: 59-302), rivaroxabán en FA (valle: 12-137; pico: 184-343), rivaroxabán en TEV (valle: 6-87; pico: 189-419), edoxabán en TEV (valle: 10-39; pico: 149-317).

**Resultados:** De los 18 pacientes estudiados el 39 % presentaban fibrilación auricular como indicación de anticoagulación, el 55.5 % un tromboembolismo venoso (50 % TVP, 50 % TEP) y el 5.5 % una trombosis arterial. El 55.5 % estaba en tratamiento con apixabán, el 28 % con rivaroxabán, el 5.5 % con edoxabán, y el 11 % con dabigatrán. Con respecto a los fármacos con posible interacción con los ACOD, el 33 % estaba en tratamiento con tacrolimús, el 5.5 % con imatinib, el 23 % con levetiracetam, el 5.5 % con ciclosporina, 11 % con brivaracetam y el 22 % con otros fármacos (antineoplásicos y tratamientos para enfermedades autoinmunes). Como comorbilidades, el 28 % presentaba insuficiencia renal y el 5.5 % presenta alteración hepática. Todos los pacientes presentaron niveles de ACOD dentro del rango establecido a excepción de 5 pacientes (28 %). De estos, en 3 pacientes (17 %) se realizó ajuste de dosis de anticoagulante con posterior monitorización de niveles en rango. Ningún paciente presentó sangrado ni evento trombótico durante el seguimiento (Tabla I y Fig. 1).

**Conclusión:** Según los datos arrojados por nuestro estudio, los ACOD son anticoagulantes eficaces y seguros incluso cuando se coadministran con otros fármacos con posible interacción farmacológica, sin objetivarse aumento de eventos trombóticos

Tabla I.		Total	Apixabán	Rivaroxabán	Dabigatrán	Edoxabán
Anticoagulación		100 %	55.5 % (10)	28 % (5)	11 % (2)	5.5 % (1)
Indicación	FA	39 % (7)	17 % (3)	17 % (3)	5.5 % (1)	0 %
	TEV	55.5 % (10)	39 % (7)	11 % (2)	0 %	5.5 % (1)
	TA	5.5 % (1)	0 %	0 %	5.5 % (1)	0 %
Dosis		-	2,5 mg: 17 % 5 mg: 39 %	15 mg: 5.5 % 20 mg: 22 %	110 mg: 11 %	60 mg: 5.5 %
Tacrolímús		33.3 % (6)	27.8 % (5)	0 %	0 %	5.5 % (1)
Levetiracetam		22 % (4)	5.5 % (1)	11 % (2)	5.5 % (1)	0 %
Imatinib		5.5 % (1)	0 %	5.5 % (1)	0 %	0 %
Dupilumab		5.5 % (1)	0 %	5.5 % (1)	0 %	0 %
Pazopanib		5.5 % (1)	5.5 % (1)	0 %	0 %	0 %
Palbociclib		5.5 % (1)	0 %	5.5 % (1)	0 %	0 %
Ciclosporina		5.5 % (1)	5.5 % (1)	0 %	0 %	0 %
Brivaracetam		11 % (2)	5.5 % (1)	0 %	5.5 % (1)	0 %
Baricitinib		5.5 % (1)	5.5 % (1)	0 %	0 %	0 %
Evento trombótico/hemorrágico		0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Niveles plasmáticos (valle/pico)	Bajos	0 %	-	-	-	-
	En rango	72 % (13)	33.5 % (6)(60 %)	22 % (4)(80 %)	11 % (2)(100 %)	5.5 % (1)(100 %)
	Altos	28 % (5)	22.5 % (4) (40 %)	5.5 % (1) (10 %)	0 %	0 %
Cambio de dosis		17 % (3)	11 % (2) (20 %)	5.5 % (1) (10 %)	0 %	0 %
N. plasmáticos tras ajuste	Bajos	Bajos	0 %	-	-	-
	En rango	En rango	100 % (18)	-	-	-
	Altos	Altos	0 %	-	-	-

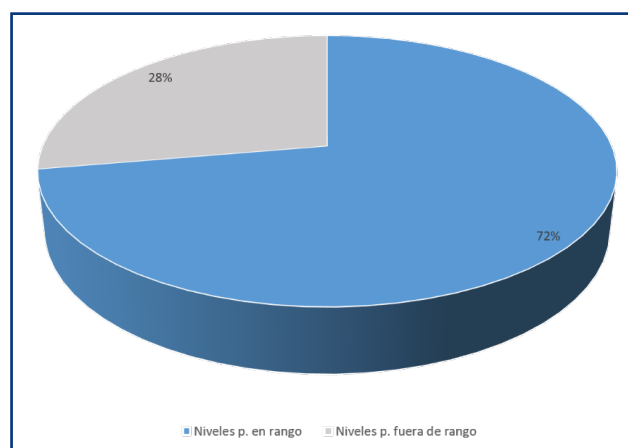


Figura 1. Niveles plasmáticos de ACOD.

o hemorrágicos ni cambios en su concentración plasmática en la gran mayoría de casos. Cuando los niveles plasmáticos de anticoagulante se ven alterados, el ajuste de dosis del anticoagulante podría ser un manejo terapéutico seguro. No obstante, se necesitan más estudios para valorar la actitud terapéutica ante resultados de niveles fuera de rango.

### Bibliografía:

1. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, Arya R. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2019;184(6):912-24.
2. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017;31(4):193-203.
3. Konkle BA. Direct Oral Anticoagulants: Monitoring Anticoagulant Effect. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(5):995-1006.

### PO-471. Monitorización de la concentración de los anticoagulantes de acción directa en pacientes oncológicos con tratamiento antineoplásico activo

Castilla García, Lucía; Aspa Cilleruelo, José María; Gutiérrez Jomarrón, Isabel; Flores Ballester, Elena; Argüello Marina, María; Sánchez Prieto, Irene; Martínez Vázquez, Celia; Rodríguez Barquero, Pedro Antonio; López de Hontanar Torres, Guzmán; Gili Herreros, Paula; García Suárez, Julio

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

**Introducción:** Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) se han posicionado como el estándar de tratamiento para la trombosis asociada al cáncer, con precaución en pacientes con tumores gastrointestinales. Su monitorización no está indicada de rutina, porque la variabilidad interindividual de los nuevos agentes es baja, su vida media es corta y porque tiene escasas interacciones con otros fármacos en base a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. A pesar de ello la monitorización puede resultar útil en determinados contextos como en pacientes que reciben quimioterapia (QT).

**Objetivo:** Explorar la utilidad de los niveles pico y valle de los ACOD y valorar las interacciones de los mismos con los fármacos antineoplásicos en una consulta monográfica de trombosis y cáncer.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 14 pacientes (17 determinaciones) en tratamiento anticoagulante con un ACOD por trombosis o fibrilación auricular y una enfermedad oncológica concomitante en tratamiento QT o inmunoterapia. Según el tipo de ACOD, los niveles valle se realizan a las 12-24 horas de la última toma y los niveles pico a las 2-4 horas. Se analizaron tres bases de datos para comprobar las posibles interacciones medicamentosas: "ONCOACOD, DRUGS y UptoDate". Los rangos de normalidad corresponden a los publicados en Chest. 2017; 151: 127-32.

**Resultados:** Los datos demográficos se exponen en la [tabla I](#). A continuación se detallan las discordancias encontradas entre nuestra experiencia y la literatura: de los 5 casos en los que se esperaba un aumento de los niveles, observamos valores disminuidos en 1 paciente y 4 en rango. Del único caso en el que se esperaba una disminución de niveles, los niveles estaban elevados. En los 11 casos restantes, donde no había descrita una interacción específica, en un paciente encontramos una disminución, 5 se encontraban elevados y 5 en rango. Esto ha llevado a un ajuste posológico en un paciente y a cambio del tipo de ACOD en otros dos. A otro de los pacientes finalmente se tuvo que anticoagular con heparina. En el seguimiento de estos pacientes durante 18 meses no se han registrado complicaciones trombohemorrágicas.

**Conclusión:** Ante estos resultados obtenidos sería interesante poder monitorizar la concentración de estos fármacos en una mayor población de pacientes oncológicos en tratamiento activo. Se precisa de más estudios para establecer con claridad los niveles pico valle de los ACOD así como la influencia de la quimioterapia sobre su metabolización. Debe considerarse también la farmacocinética de cada anticoagulante y el perfil clínico del paciente.

Tabla I. Antecedentes y tipo de tratamiento

Sexo	Hombres: 64 % Mujeres: 36 %
Edad	Mediana: 65 años Rango: 55-75 años
ACOD	Apixabán: 59 % Rivaroxabán: 23 % Edoxabán: 12 % Dabigatrán: 6 %
Patología	Tumor sólido: 64 % Neoplasia hematológica: 36 %
Motivo de anticoagulación	Fibrilación auricular: 43 % Trombosis Venosa: 43 % Tromboembolismo pulmonar: 14 %
Tipo de tratamiento	Inmunoterapia: 64 % Quimioterapia: 30 % Ambas: 6 %

### PO-472. Multimorbilidad, fragilidad y malnutrición: más allá de los factores de riesgo tradicionales en la fibrilación auricular

Zazo Luengo, Beatriz Ángela<sup>1</sup>; Rivera Caravaca, José Miguel<sup>2</sup>; Martínez Montesinos, Lorena<sup>3</sup>; García Tomás, Lucía<sup>1</sup>; Nicolás Sandoval, Ana<sup>1</sup>; Soler Espejo, Eva<sup>1</sup>; Marín Ortuño, Francisco<sup>2</sup>; Roldán Schilling, Vanessa<sup>1</sup>; Caracena López, Sara<sup>1</sup>; Monreal Bernal, Ana<sup>1</sup>; Vicente García, Vicente<sup>1</sup>; Lozano Almela, María Luisa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>3</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca, Murcia

**Introducción:** Durante la última década el manejo integral y multidisciplinar de la fibrilación auricular (FA) ha adquirido especial relevancia. Más allá del tratamiento anticoagulante, un adecuado control de los factores de riesgo y comorbilidades disminuye el riesgo de progresión de la FA, mejora la calidad de vida y minimiza el riesgo de padecer un evento adverso. No obstante, aún existen factores de riesgo que no se han sido investigados en profundidad. En este estudio, evaluamos el papel de la fragilidad, la multimorbilidad y la malnutrición en el desarrollo de eventos adversos en una cohorte de pacientes con FA.

**Métodos:** Estudio observacional y prospectivo que incluyó una cohorte de pacientes diagnosticados con diagnóstico reciente de FA de fibrilación auricular que iniciaban tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) entre julio de 2016 y julio de 2018. Se evaluó la multimorbilidad mediante la recogida del número bruto de comorbilidades, el grado de fragilidad mediante la herramienta "CFS" (*Clinical Frailty Scale*) y el estado nutricional mediante la escala "CONUT" (*Controlling Nutritional Status*). Se llevó a cabo un seguimiento clínico durante 2 años.

**Resultados:** Se incluyeron 1050 pacientes (51,4 % mujeres, mediana de edad 77 [RIC 70-83] años), con mediana de

CHA2DS2-VASc de 4 [RIC 3-5] y mediana de HAS-BLED de 2 [RIC 2-3]. La mediana del número de comorbilidades fue de 3 (RIC 3-5). En la herramienta CFS, recogimos una puntuación mediana de 2 (RIC 3-5), así mismo en la escala CONUT la mediana obtenida fue de 2 (RIC 2-5). El número de comorbilidades se asoció con el riesgo de hemorragia mayor (hazard ratio ajustada [HRa] 1,30, IC 95 % IC 1,14-1,49). La puntuación en la escala CFS se encontraba asociada a la incidencia de hemorragia mayor (HRa 1,25, IC 95 % 1,07-1,45) y a la mortalidad por cualquier causa (HRa 1,20, IC 95 % 1,09-1,32), mientras que la puntuación en la escala CONUT se asoció de forma independiente con la mortalidad por cualquier causa (HRa 1,25, IC 95 % CI 1,15-1,35). Por otro lado, los pacientes clasificados como frágiles (es decir, un CFS = 5) tenían un riesgo 3 veces superior

de hemorragia mayor (HRa 3,04, IC 95 % 1,67-5,52) y hasta el doble de riesgo de mortalidad (HRa 2,04, IC 95 % 1,39-3,01aHR 2,25, IC 95 % 1,11-4,56). A su vez, una puntuación en la escala CONUT concordante con malnutrición moderada o severa (= 5) incrementaba más de dos veces el riesgo de ictus isquémico (HRa 2,25, IC 95 % 1,11-4,56) y más de tres veces el riesgo de mortalidad (HRa 3,21, IC 95 % 2,14-4,83) (Tablas I y II).

**Conclusiones:** La fragilidad y la malnutrición constituyen factores de riesgo independientes para la hemorragia, el ictus isquémico y la mortalidad en pacientes con FA. El grado de fragilidad y el estado nutricional deberían tenerse en cuenta en la evaluación de estos pacientes con el fin de su manejo y poder proporcionar un cuidado integral.

**Tabla I. Regresión de Cox multivariante. Eventos clínicos en relación con el número de comorbilidades y la puntuación según *Clinical Frailty Scale* y escala *CONUT* como variables continuas**

	Análisis multivariante	
	HR (95 % IC)	Valor de p
<i>Hemorragia mayor</i>		
Número bruto de comorbilidades	1.30 (1.14-1.49)	< 0.001
Clinical Frailty Scale	1.25 (1.07-1.45)	0.004
<i>Ictus isquémico/AIT</i>		
Ictus isquémico/AIT/ES	2.60 (1.43-4.72)	0.002
<i>Mortalidad por todas las causas</i>		
Edad	1.06 (1.03-1.08)	< 0.001
Ictus isquémico/AIT/ES	1.85 (1.24-2.75)	0.003
Insuficiencia cardiaca	1.97 (1.36-2.85)	< 0.001
EPOC/SAOS	1.50 (1.01-2.24)	0.045
Enfermedad hepática	2.06 (1.19-3.56)	0.010
Cáncer	1.90 (1.26-2.85)	0.002
Clinical Frailty Scale	1.20 (1.09-1.32)	< 0.001
CONUT	1.25 (1.15-1.35)	< 0.001

EPOC/SAOS: enfermedad pulmonar obstructiva crónica/síndrome de apnea del sueño; ES: embolismo sistémico; AIT: accidente isquémico transitorio. Hazard ratio ajustados según las variables siguientes: edad, sexo, hipertensión, diabetes, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio/embolismo sistémico, enfermedad vascular, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/síndrome de apnea del sueño, enfermedad hepática y cáncer.

**Tabla II. Regresión de Cox multivariante. Eventos clínicos en relación con el número de comorbilidades y la puntuación en *Clinical Frailty Scale* y en la escala *CONUT* como variables categóricas**

	Análisis multivariante	
	HR (95 % IC)	Valor de p
<i>Hemorragia mayor</i>		
Hipertensión	8.19 (1.12-60.09)	0.039
EPOC/SAOS	1.90 (1.04-3.46)	0.037
Cáncer	2.49 (1.32-4.70)	0.005
Cualquier grado de fragilidad (según <i>Clinical Frailty Scale</i> )	3.04 (1.67-5.52)	< 0.001

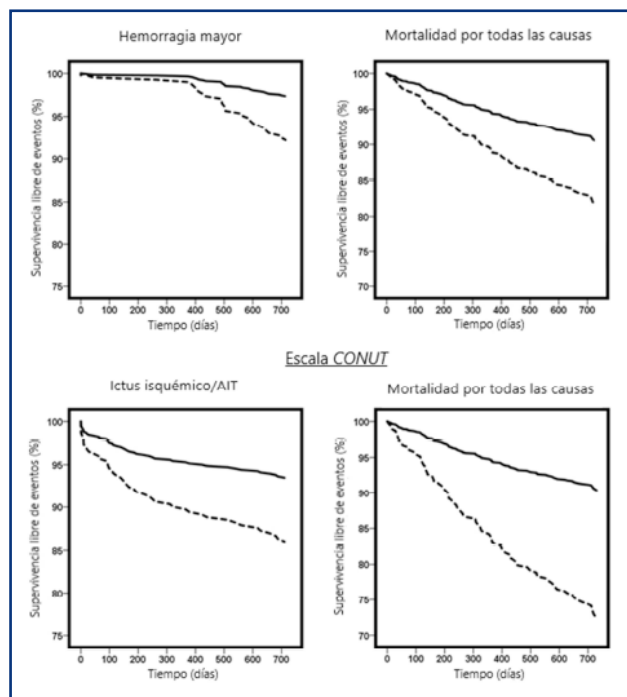
Continúa en la página siguiente



**Tabla II (Cont.). Regresión de Cox multivariante. Eventos clínicos en relación con el número de comorbilidades y la puntuación en Clinical Frailty Scale y en la escala CONUT como variables categóricas**

	Análisis multivariante	
	HR (95 % IC)	Valor de p
<i>Ictus isquémico/AIT</i>		
Ictus isquémico /AIT/SE	2.37 (1.29-4.34)	0.005
Malnutrición moderada o grave (según CONUT)	2.25 (1.11-4.56)	0.025
<i>Mortalidad por todas las causas</i>		
Edad	1.06 (1.03-1.09)	< 0.001
Ictus isquémico/AIT/ES	1.98 (1.33-2.94)	0.001
Insuficiencia cardiaca	2.13 (1.47-3.09)	< 0.001
EPOC/SAOS	1.53 (1.03-2.28)	0.035
Enfermedad hepática	2.38 (1.36-4.17)	0.002
Cáncer	2.07 (1.37-3.12)	0.001
Cualquier grado de fragilidad (según Clinical Frailty Scale)	2.04 (1.39-3.01)	< 0.001
Malnutrición moderada o grave (según CONUT)	3.21 (2.14-4.83)	< 0.001

EPOC/SAOS: enfermedad pulmonar obstructiva crónica/síndrome de apnea del sueño; ES: embolismo sistémico; AIT: accidente isquémico transitorio. Hazard ratio ajustados según las variables siguientes: edad, sexo, hipertensión, diabetes, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio/embolismo sistémico, enfermedad vascular, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/síndrome de apnea del sueño, enfermedad hepática y cáncer.



**Figura 1.** Función de supervivencia libre de eventos según Clinical Frailty Scale y escala CONUT.

**P0-473. Cierre de orejuela como alternativa a anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular: experiencia en nuestro medio**

Martínez Chinchilla, Carlos; García-Donas, Gloria; de la Torre Corona, Laura; Montero Benítez, Julia; Rodríguez, Alicia

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** La anticoagulación es el tratamiento de elección para prevenir episodios de ictus isquémico secundarios a fibrilación auricular (FA). Sin embargo existen una serie de problemas que encontramos en la práctica clínica a la hora de iniciar anticoagulación a largo plazo como pueden ser las interacciones medicamentosas, la necesidad de controles en caso de antivitaminas-K o el riesgo aumentado de sangrado. El cierre de orejuela izquierda (OI) es una alternativa en pacientes con contraindicación a la anticoagulación mostrándose como no inferior en diversos estudios

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes propuestos para cierre de orejuela desde la consulta de hematología, así como analizar los incidentes hemorrágicos e isquémicos de estos pacientes.

**Material y métodos:** Análisis observacional de 18 pacientes desde febrero de 2017 a enero de 2020 propuestos para cierre de orejuela, recogiendo información de eventos isquémicos y even-

tos hemorrágicos durante los dos años previos y los dos años posteriores a la fecha del procedimiento en caso de realizarse o de la propuesta de procedimiento en caso de no realizarse. Para cuantificar la hemorragia usamos la escala ISTH-BAT originariamente validada para cuantificar sangrado en sospecha de coagulopatía.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 71 años; un 66,7 % fueron hombres con un CHA2DS2VASC medio de 3,9 y un HAS-BLED medio de 4. Un 72,2 % (13/18) se sometieron finalmente a la intervención mientras que un 27,8 % ( 5/18) no se llegaron a realizar la intervención por diferentes motivos. Las características de ambos grupos se pueden observar en la [tabla I](#). La principal indicación fue la presencia de episodios previos de sangrado grave (el 50 %) destacando el antecedente de hemorragia en SNC presente hasta en 5 de los pacientes propuestos ([Figs. 1 y 2](#)). Solo 1 paciente de la serie sufrió un episodio de ictus isquémico posterior perteneciendo este paciente al grupo propuesto para el cierre de orejuela pero que no realiza. En los

pacientes que se llegó a realizar el cierre de OI encontramos diferencias significativas en el ISTH-BAT previo al procedimiento y el ISTH-BAT posterior ( $p = 0,045$  ICal 95 % 0,05 a 3,8). Sin embargo no encontramos diferencia significativa en la media de ISTH-BAT previo a la propuesta de cierre y la media posterior (IC al 95 % -2 a 2,41).

**Conclusión:** En nuestra experiencia al igual que en la literatura el cierre de orejuela se constata como un procedimiento válido en pacientes con FA y con contraindicación a la anticoagulación. En nuestra serie se benefician especialmente los casos de sangrado grave en SNC por el riesgo de resangrado y es igualmente efectivo en prevenir eventos tromboembólicos. Sin embargo el escaso tamaño muestral y la aplicación de una escala no validada para estos pacientes no nos permite extraer conclusiones definitivas. Sería interesante estudios más amplios y validar una escala hemorrágica para estos casos que pondere adecuadamente el sangrado en SNC.

**Tabla I**

		Cierre de orejuela			
		Sí		No	
		Media	Recuento	Media	Recuento
CHA2DS2VASC		3		5	
HASBLED		4		4	
ISTH-BAT previo		3		2	
ISTH-BAT posterior		1		2	
Motivo cierre orejuela	Sangrado		8		2
	Plaquetopenia		2		0
	Mal control INR		3		3

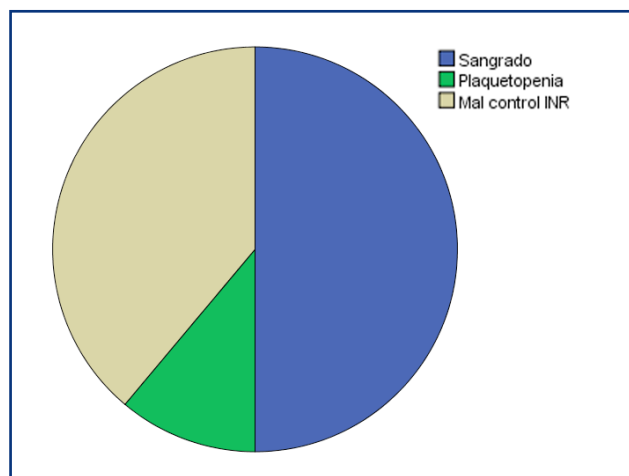


Figura 1. Motivo de cierre de orejuela.

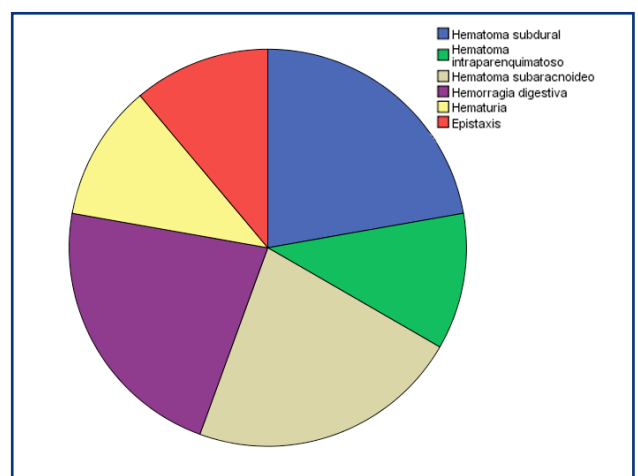


Figura 2. Tipo de sangrado.

**PO-474. Un asistente virtual, LOLATaO, para mejorar la prevención del ictus en el paciente con arritmia y anticoagulación: diseño preliminar el proyecto**

Santa María, Amparo

Hospital Universitario del Vinalopó. Elche, Alicante

**Introducción:** En nuestro entorno, existe áreas de mejora en la prevención del ictus en fibrilación auricular y la correcta anticoagulación, así como seguimiento de la adherencia y otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Los pacientes que sufren fibrilación auricular (FA) deben llevar un control estricto de la anticoagulación así como de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, obesidad...). Hemos puesto en marcha un proyecto basado en la aplicación de una asistente virtual llamada LOLA para evaluar la mejora la gestión de las Unidades de Hemostasia y Trombosis y la efectividad en detectar los factores que puedan ser abordados por los diferentes especialistas implicados en la prevención del ictus en FA para mejorar la efectividad del tratamiento anticoagulante oral mejorar su calidad de vida así como empoderamiento del paciente en el control de los FRCV para la prevención del ictus.

**Métodos:** A partir de junio 2022 se iniciará la programación del asistente virtual y la puesta en marcha a partir de Julio 2022, tras pasar el CEIM. Se incluirán al menos 150 pacientes tanto con antivitaminas-k como DaCS. Se realizará un seguimiento de 6 meses. LOLA es una asistente virtual que se basa en una plataforma de cuidado virtual, formada por un panel de control web para los profesionales

sanitarios, y un cuidador virtual por voz para los pacientes. El cuidador virtual es un asistente virtual basado en Inteligencia Artificial (IA) y tecnología de voz capaz de hablar mediante llamadas de teléfono con los pacientes, analizar las conversaciones en tiempo real y enviar la información y posibles alertas al panel de control de los profesionales.

**Resultados:** El proyecto LOLATaO nace con el objetivo de abordar y dar cobertura a estas necesidades de los servicios implicados en la prevención del ictus en fibrilación auricular, en particular de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del servicio de Hematología, dirigiendo su aplicación a 2 aspectos clave: Mejora en Proceso asistencial, así como Investigación para la validación de las nuevas tecnologías en el entorno sanitario. Se recogerán todos los datos para dar respuesta al objetivo principal que es conocer el impacto de la utilización de herramientas de e-Salud como un asistente virtual en el campo de la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados en el entorno sanitario, dentro de la práctica clínica habitual (Fig. 1).

**Conclusiones:** La transformación digital ha llegado a las unidades de hemostasia y trombosis, y la puesta en marcha de la asistente virtual LOLA.TAO permitirá mejorar la adherencia, causas de malos controles del TRT así como mejora en la dosificación de los DOACS, y control de otros FRCV. Ello va a permitir acompañar al paciente en la anticoagulación y así permitirá disminuir la incidencia de ictus y de complicaciones hemorrágicas, además de proponer un viaje a una vida cardiosaludable, mejorando la experiencia del paciente y empoderándolo.

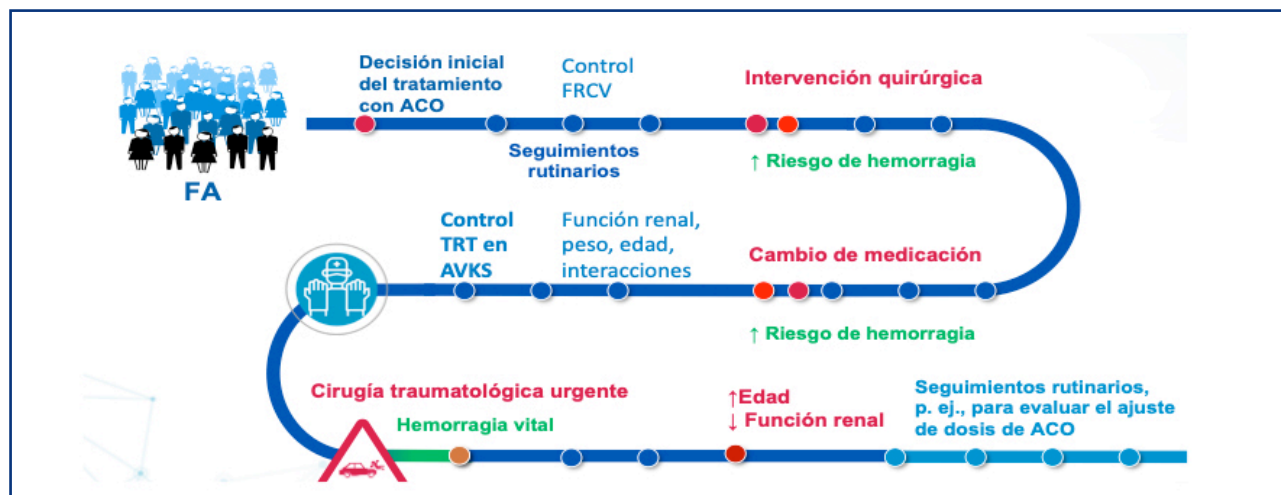


Figura 1. Journey del Paciente Anticoagulado por PA hacia una vida cardiosaludable.

**PO-475. Control de la doble antiagregación en pacientes con aneurisma cerebral previo a la preimplantación de un stent derivador de flujo**

Moscardó, Antonio<sup>1</sup>; Blanquer, Amando<sup>2</sup>; Ferrando, Fernando<sup>1</sup>; Bosch, Pau<sup>1</sup>; Cid, Ana Rosa<sup>1</sup>; Haya, Saturnino<sup>1</sup>; Gómez-

Cambroner, Luis<sup>1</sup>; Tembl, José Ignacio<sup>3</sup>; Aparici, Fernando<sup>3</sup>; Vázquez, Víctor<sup>3</sup>; Mateu, María Ángeles<sup>1</sup>; Filiberto, María Luisa<sup>1</sup>; Gimeno, Cristina<sup>1</sup>; Bonanad, Santiago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia

**Introducción:** La implantación de stents derivadores de flujo ha supuesto un avance en el tratamiento de aneurismas cerebrales, aunque se trata de una intervención que presenta un elevado riesgo tanto trombótico como hemorrágico. Los pacientes deben estar tratados con doble antiagregación con aspirina más un bloqueante de P2Y12, normalmente clopidogrel. Existen diferentes técnicas para el control de la terapia antiplaquetaria, no usadas previamente en este tipo de pacientes.

**Objetivos:** Evaluar la correcta antiagregación en pacientes a los que se va a implantar un stent derivador de flujo.

**Pacientes y métodos:** Los pacientes tras firmar el consentimiento informado fueron tratados con aspirina (100 mg/d) y clopidogrel (75 mg/d) durante al menos 5 días antes de realizar el estudio. Se realizó agregometría en sangre total, empleando el sistema VerifyNow (P2Y12 y ASA) y el sistema Multiplate (ASPI, ADP y TRAP), agregometría óptica (utilizando AA, ADP y TRAP) y se introdujo el nuevo sistema de flujo Total Thrombus Formation Analysis System (T-TAS1) empleando el chip PL (colágeno + tromboplastina). Al no existir puntos de corte validados para este tipo de pacientes, empleamos los de pacientes con PCI (intervención coronaria percutánea) con doble antiagregación.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 64 pacientes en el estudio. El tratamiento con aspirina se detectó como efectivo en todos los pacientes con todas las pruebas excepto el VerifyNow, que identificó 19 pacientes (30 %) mal controlados. En cuanto al tratamiento con clopidogrel, el sistema VerifyNow detectó 17 pacientes mal controlados (27 %), el Multiplate 9 pacientes (14 %) y la agregometría 12 pacientes (19 %). Las 3 técnicas empleadas mostraron correlación significativa entre ellas. El 100 % de los pacientes detectados como mal controlados con clopidogrel según la agregometría óptica o el Multiplate también lo estuvieron con el VerifyNow. Con respecto al nuevo sistema T-TAS1, encontramos una correlación significativa con las otras técnicas empleadas, especialmente con la agregometría y el Multiplate, aunque no resultó posible establecer un punto de corte equivalente con las otras técnicas.

**Conclusiones:** Con todas las técnicas empleadas existe un porcentaje importante de pacientes detectados que no están correctamente inhibidos con las técnicas empleadas. Llamativamente el sistema VerifyNow muestra un elevado porcentaje de pacientes mal tratados con aspirina, que las otras técnicas no detectan. El nuevo sistema T-TAS1 puede ser una alternativa interesante a estas pruebas, aunque son necesarios más estudios.

#### PO-476. Self-management anticoagulation program: usefulness of a tailored nurse intervention in a pediatric cohort

Caballero, Nuria; Benedicto, Cristina; Berruero, Rubén; Ruiz, Anna; Gozález-Forster, Elisa; Mesegue, Montserrat; Solsona, María

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

**Introduction:** The use of anticoagulant treatment with vitamin K antagonist is increasing in children. As international normalized ratio fluctuations are frequent in pediatric population, a

suboptimal time in therapeutic range (TTR) has been usually described. Self-management programs and nurse tailored interventions have demonstrated to be useful to increase TTR in this field.

**Methods:** A retrospective 6-years cohort study was performed in a series of pediatric patients to evaluate TTR evolution through time. Filiation data, indication for anticoagulation treatment, data from self-management program, and TTR values were registered. Periodic revision of TTR values was done every six months. When TTR was < 65 %, causes for suboptimal control were reviewed and nurse's particular interventions (if happened) were collected. Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

**Results:** A total of 72 patients were evaluated throughout the study period. Mean age at starting self-management program was 11.08 years (SD 4.22). Congenital heart disease was the main indication for anticoagulation. Total follow-up was of 285.42 patient-years. Global TTR in all patients during the follow-up was 75.43 % [SD 2.24], with no relevant complications observed. Mean TTR after the first 6-month period in 44 patients was 73.61 % [SD 15.6]. TTR had a significant statistically improvement through the study. In fact, mean TTR at the end of the follow-up improved up to 77.5 % [SD 13.29] in a total of 25 patients ( $p = 0.011$ ). Patients with a lower INR target (2-3) showed a better control than those patients with a higher INR target (2.5-3.5). During the follow-up, 49 patients had a TTR < 65 % at least once. Main causes for low TTR were: medical complications (infections/interventions) and low adherence to treatment. Of them, 24 patients needed nurse's intervention. Main effort was done by reinforcing adherence to treatment and educational appointments. Four patients needed a modification of anticoagulant treatment (warfarin *versus* acenocumarol) or adjustment of pharmacologic presentation to improve TTR.

**Conclusions:** Periodically assessment of self-management program helped patients to improve the efficacy of the anticoagulant treatment with vitamin K antagonist. Nursing supervision allows the detection of particular problems and promotes effective and tailored interventions to improve TTR.

#### PO-477. Tromboprofilaxis en paciente pediátrico con leucemia aguda linfoblástica y tratamiento con asparaginasa

Hernández Mata, Carlos Francisco; Campoy Castaño, Desirée; Murciano Carrillo, Thais; Velasco Puyó, Pablo; Castilla Hernández, Eva; Bosch Albareda, Francesc; Olivera Sumire, Pavel Eduardo

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Introducción:** Existe evidencia sobre un aumento de riesgo de eventos trombóticos en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfóide (LAL). Entre los principales factores de riesgo están el uso de asparaginasa (ASP), el uso catéteres centrales, el riesgo biológico de la enfermedad, el fenotipo T y el uso de corticoides. La mayoría de los casos son trombosis venosas relacionadas con catéter, aunque la segunda localización más frecuente son

las trombosis venosas del sistema venoso central. Se ha reportado el uso de infusiones de antitrombina (AT) y uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como medidas de tromboprofilaxis con resultados diversos en recientes publicaciones. Actualmente no existe un consenso sobre la pauta más adecuada de tromboprofilaxis.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase y Cochrane sobre publicaciones con población base de pacientes pediátricos con leucemia aguda y su relación con trombosis, uso de asparaginasa y pautas de tromboprofilaxis primaria. Se discutió la evidencia encontrada en sesiones multidisciplinarias entre los servicios de Hemato-Oncología Pediátrica, Farmacología Pediátrica y Hemostasia y Trombosis de nuestro centro. Tras estas sesiones se realizó el protocolo asistencial a iniciar en junio de 2022. En pacientes con LAL en inducción se asume que todos cuentan con el factor de riesgo de enfermedad neoplásica activa, el uso de catéter central y uso de asparaginasa, por lo que pacientes que cumplen otro factor de riesgo trombótico (Tabla I), serían candidatos a tromboprofilaxis farmacológica. Los pacientes que no cumplan dicho criterio extra recibirán solo medidas de tromboprofilaxis generales y medidas mecánicas. El estudio de trombofilia congénita y coagulopatía hemorrágica se realizará solo en pacientes seleccionados en base a sus antecedentes familiares y personales o sospecha clínica elevada. En los pacientes en los que se recomienda tromboprofilaxis con HBPM se administrará de forma subcutánea en posología cada 12 horas. Y se realizará una determinación de Anti-Xa para asegurar rango entre 0,2-0,4 UI/

ml. En todos los pacientes se realizará determinación de AT, coagulación básica, fibrinógeno y D-dímero al ingreso (basal), a las 72 horas después de la 1ª dosis de ASP y semanalmente durante el uso de ASP. En aquel paciente en el que se objeive un descenso de AT, se considerará iniciar HBPM con control de Anti-Xa. En caso de D-dímero superior a 5 veces el LSN (2500 en nuestro centro) se realizará prueba de imagen para el diagnóstico precoz de TVP relacionada a catéter no sintomática. La profilaxis se mantendrá hasta 2 semanas después de última dosis de Asparaginasa. Se realizará el registro de los pacientes que se han manejado según el presente protocolo, con un primer corte de seguimiento tras completar 10 pacientes o 6 meses de seguimiento para evaluar la incidencia de eventos trombóticos, así como complicaciones hemorrágicas para valorar la seguridad y eficacia del protocolo actual comparándolo con la literatura. Tras determinar un buen perfil de eficacia/seguridad tras la primera evaluación, se realizará un segundo análisis tras completar 30 pacientes o 1 año de seguimiento con el mismo objetivo.

**Resultados:** Se recogerán los datos de forma prospectiva una vez iniciado el uso del protocolo asistencial (Figs. 1 y 2).

**Conclusiones:** Dada la falta de consenso sobre la tromboprofilaxis en este grupo de pacientes, se presenta el siguiente protocolo de práctica clínica asistencial del Hospital Vall d’Hebron, conjuntando la evidencia científica disponible actualmente y el consenso médico de los servicios involucrados, con la intención de unificar la tromboprofilaxis primaria en los pacientes pediátricos con LAL y uso de asparaginasa.

**Tabla I. Factores de riesgo trombótico**

LAL de alto riesgo biológico (considerado solo en inducción o recaída)
LAL fenotipo T (considerado solo en inducción o recaída)
LAL con masa mediastínica (considerado solo en inducción o recaída)
Edad > a 10 años
Estancia en cuidados intensivos por patología aguda grave distinta al Dx de LAL (válido mientras dure la estancia en UCI)
Quemaduras mayores (> 50 % de la superficie corporal)
Cirugía mayor (anestesia superior a 90 min en los últimos 14 días)
Inmovilidad completa (Braden Q mobility Score = 1)
Obesidad (IMC > 2 DS acorde a edad y sexo)
Historia previa de ETEV no provocada o trombofilia conocida
Familiares de primer grado con historia de ETEV no provocado en menores de 50 años o trombofilia mayor conocida en familiares
Tratamiento con estrógenos (inicio dentro del último mes) o anticonceptivos orales combinados
Estado posesplenectomía por hemoglobinopatía
Ventilación mecánica
Comorbilidad con riesgo trombótico: **Cardiopatías congénitas o adquiridas con estasis venosa o retorno venoso comprometido **Anemia de células falciformes **Enfermedades inflamatorias (infecciones graves, deshidratación grave, trauma, sd. nefrótico, sd. vasooclusivo por enf. células falciformes, LES, EII, etc.)
Parálisis cerebral o condiciones relacionadas con movilidad severamente reducida

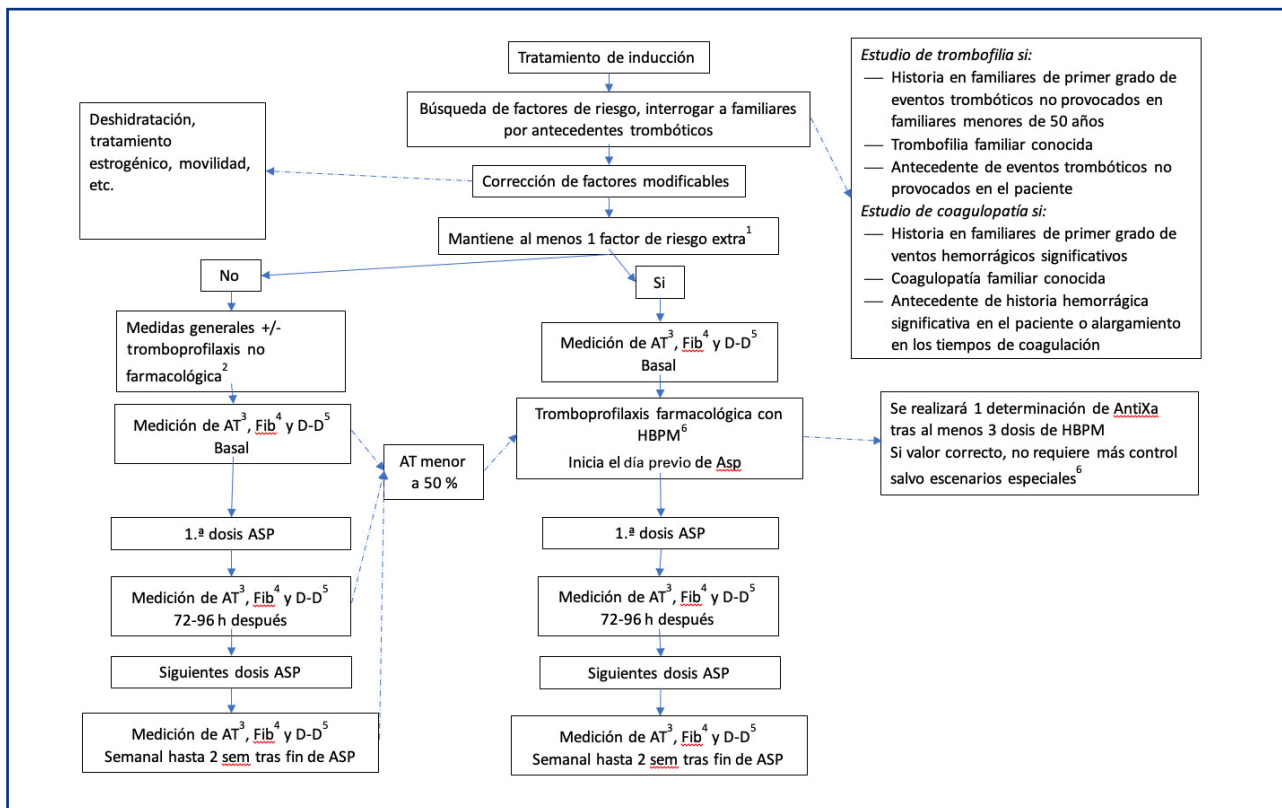


Figura 1. Algoritmo 1: inducción a la remisión.

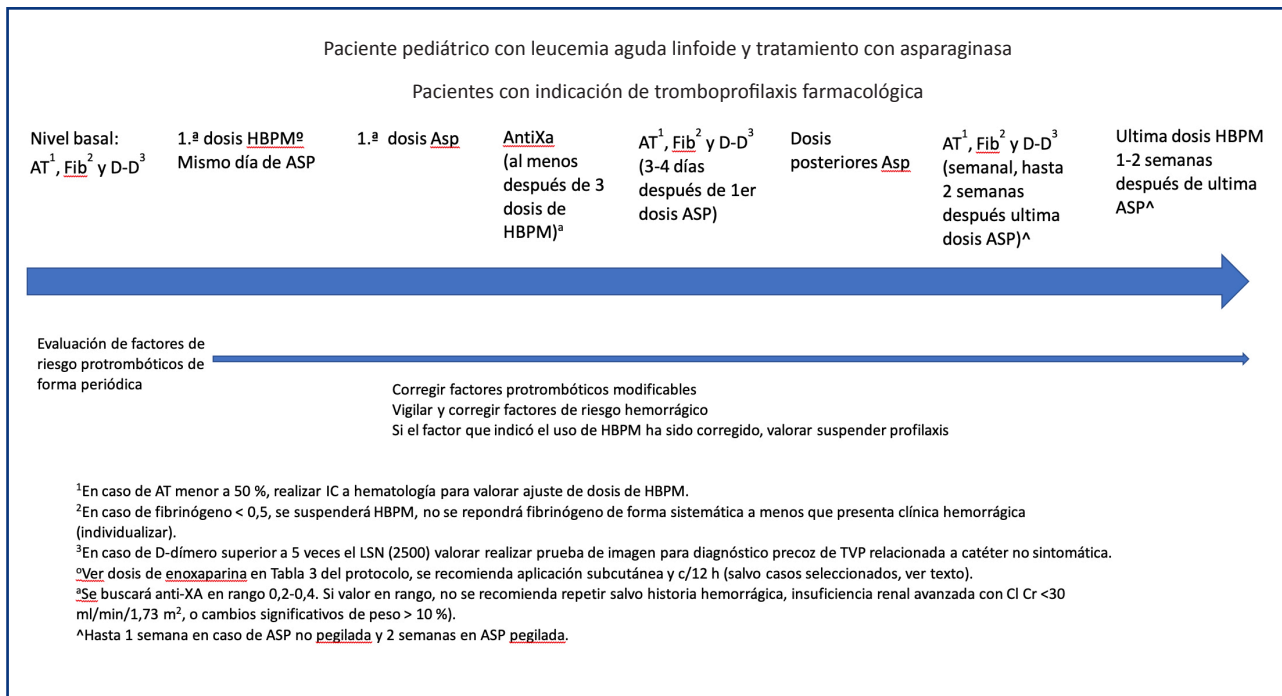


Figura 2. Monitorización de valores hemostáticos en pacientes con indicación de trombotprofilaxis farmacológica.



## PO-478. Uso de idarucizumab en Aragón: revisión de datos

Angós Vázquez, Sonia<sup>1</sup>; Gemperle Ortiz, Natalia<sup>1</sup>; Rivas Estabén, Irene<sup>1</sup>; Ortiz López, Alicia<sup>1</sup>; Moles Guerrero, María del Mar<sup>1</sup>; Murillo Cortés, Victoria Minerva<sup>1</sup>; Merchán Flores, Aritz<sup>2</sup>; Gavín Sebastián, Olga<sup>1</sup>; Dobón Rebollo, Manuela<sup>1</sup>; Calvo Villas, José Manuel<sup>2</sup>; Cuesta Gallardo, Isabel<sup>3</sup>; Paul Vidaller, Pedro<sup>4</sup>; Paricio Moreno, Miguel<sup>5</sup>; Palomera Bernal, Luis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>3</sup>Hospital Obispo Polanco. Teruel. <sup>4</sup>Hospital Comarcal Barbastro. Barbastro, Huesca. <sup>5</sup>Hospital Comarcal Alcañiz. Alcañiz, Teruel

**Introducción:** El manejo del tratamiento anticoagulante ha evolucionado en los últimos años; se han desarrollado nuevas moléculas terapéuticas cuyo comportamiento es más predecible; esto ha permitido mayor autonomía del paciente con menor necesidad de controles hospitalarios. Los anticoagulantes directos (ACOD) han mostrado similar eficacia frente a los antagonistas de la vitamina K, aportando mayor comodidad de administración y ventajas en seguridad. Sin embargo, sigue existiendo potencial riesgo de sangrado y mayor coste para los sistemas de salud. En España hay 4 ACOD disponibles: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Existen agentes reversores para ellos; Andexanet, para revertir el efecto de Apixabán y Rivaroxabán, que, aunque fue aprobado por la EMA no está disponible en nuestro entorno para su uso; e Idarucizumab sí autorizado y disponible en España. Es un agente reversor específico del dabigatrán, anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán, conduciendo a la reversión del efecto anticoagulante. Las indicaciones para su uso son: las intervenciones quirúrgicas urgentes y las hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

**Método:** Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo en el que se analiza el uso de Idarucizumab en los centros hospitalarios de Aragón entre enero de 2012 y mayo de 2022.

**Resultados:** 53 pacientes han requerido uso de idarucizumab en Aragón durante estos años. El 62.26 % fueron hombres, la edad media fue de 67.9 años con un rango de edad entre de 26 a 96 años. La mayoría de los pacientes, el 66.03 % usaban la dosis reducida de dabigatrán de 110 mg y la indicación de anticoagulación del 100 % de los pacientes incluidos era la fibrilación auricular. El 32.07 % presentaban un aclaramiento de creatinina mayor de 80 ml/min, el 43.39 % entre 50 y 79 ml/min y el 24.52 % menor de 49 ml/min. La indicación para la administración del fármaco fue el sangrado mayor en el 33.96 %, la cirugía urgente

en el 60.37 %, un paciente requirió el fármaco por sospecha de ictus, otro paciente para la realización de punción lumbar y la presencia de fallo renal agudo fue la causa de su utilización en 1 paciente. De los 53 pacientes que recibieron idarucizumab entre 2012 y 2022, actualmente el 49.05 % han fallecido; de estos, 9 pacientes, el 34.6 %, fallecieron en los 60 días posteriores a la administración del fármaco, mientras que el 65.4 % fallecieron posteriormente. De los 27 pacientes restantes, el 40.7 % continúan en tratamiento con dabigatrán; el 29.6 % con la dosis reducida de 110mg, y un 11.11 % con la dosis de 150 mg; un paciente está sin tratamiento anticoagulante, el 11.1 % lleva apixabán 2.5 mg, un 29.6 % apixabán de 5 mg, el 11.1 % acenocumarol y un paciente edoxabán de 30 mg (Tablas I-III).

**Conclusiones:** Nuestra serie incluye a 53 pacientes tratados con idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán en los hospitales de Aragón. La mayoría fueron hombres, mayores de 75 años y llevaban la dosis reducida de dabigatrán. El principal motivo para su utilización fue la necesidad de realización de cirugía urgente. Del total de pacientes que continúan con vida, el 96 % continúa llevando tratamiento anticoagulante; el 88 % con un ACOD y más del 40 % continúa con dabigatrán. La existencia de fármacos con la capacidad de revertir el efecto de los ACOD es un factor a tener en cuenta a la hora de elegir un posible tratamiento con este tipo de anticoagulantes.

**Tabla I. Descripción de la población a la que se le administró idarucizumab**

Variables % (n = 53)	
<b>Sexo</b>	
Hombre	62.26 % (n = 33)
Mujer	37.73 % (n = 20)
<b>Edad (<math>\bar{X}</math> 67.9)</b>	
≤ 65	24.52 % (n = 13)
65-75	16.98 % (n = 9)
≥ 75	58.49 % (n = 31)
<b>Dosis dabigatrán</b>	
110 mg	66.03 % (n = 35)
150 mg	33.96 % (n = 18)
<b>Indicación anticoagulación</b>	
ACxFA	100 % (n = 53)
<b>Aclaramiento de creatinina (CrCl; mL/min)</b>	
≥ 80	32.07 % (n = 17)
50-79	43.39 % (n = 23)
≤ 49	24.52 % (n = 13)

**Tabla II. Categorización de los pacientes según causa por la que recibieron idarucizumab**

Cirugía urgente		n = 31 (58.49 %)	
Cirugía abdominal	n = 9 (29.03 %)	Rotura esplénica	n = 1 (11.11 %)
		Colecistectomía	n = 3 (33.33 %)
		Isquemia intestinal	n = 2 (22.22 %)
		Apendicectomía	n = 1 (11.11 %)
		Hernia incarcerada	n = 2 (22.22 %)

Continúa en la página siguiente

<b>Tabla II (Cont.). Categorización de los pacientes según causa por la que recibieron idarucizumab</b>			
<b>Cirugía urgente</b>		<b>n = 31 (58.49 %)</b>	
Cirugía vascular	n = 12 (38.7 %)	Trombectomía/ Troboembolectomía	n = 6 (50 %)
		Fibrinólisis	n = 6 (50 %)
Cirugía traumatológica	n = 4 (12.9 %)	Pseudoaneurisma traumático	n = 1 (25 %)
		Osteosíntesis	n = 1 (25 %)
		Fractura trocantérea	n = 2 (50 %)
Cirugía cardiotorácica	n = 3 (9.67 %)	Diseción aortica	n = 2 (66.66 %)
		Trasplante cardiaco	n = 1 (33.33 %)
Cirugía urológica	n = 2 (6.45 %)	Nefrectomía radical abierta	n = 1 (50 %)
		Nefrostomía	n = 1 (50 %)
Cirugía neurológica	n = 1 (3.22 %)	Trepanación	n = 1 (100 %)
<b>Sangrado mayor</b>		<b>n = 19 (35.84 %)</b>	
Cerebral	n = 7 (36.84 %)	No especificada	n = 2 (28.57 %)
		Hemorragia intraventricular	n = 1 (14.24 %)
		Hemorragia cerebelosa	n = 1 (14.24 %)
		Hemorragia subaracnoidea	n = 2 (28.57 %)
		Hematoma subdural	n = 1 (14.24 %)
Abdominal	n = 10 (52.63 %)	Hemorragia digestiva baja	n = 3 (33.33 %)
		Hemorragia digestiva alta	n = 6 (55.55 %)
		Traumatismo peritoneal y pélvico	n = 1 (11.11 %)
Urológico	n = 1 (5.26 %)	Sangrado glomerular	n = 1 (100 %)
Pulmonar	n = 1 (5.26 %)	Hemoptisis	n = 1 (100 %)
<b>Otros</b>		<b>n = 3 (5.66 %)</b>	
Fallo renal agudo	n = 1 (33.33 %)		
Punción lumbar	n = 1 (33.33 %)		
Sospecha de ictus	n = 1 (33.33 %)		

<b>Tabla III. Seguimiento de los pacientes en la actualidad</b>	
<b>Control evolutivo % (n = 53)</b>	
<i>Exitus</i>	49.05 % (n = 26)
≤ 60 días	34.6 % (n = 9)
> 60 días	65.4 % (n = 17)
<i>Tratamiento anticoagulante en la actualidad</i>	50.94 % (n = 27)
Sin tratamiento	3.7 % (n = 1)
Dabigatrán 110 mg	29.6 % (n = 8)
Dabigatrán 150 mg	11.1 % (n = 3)
Apixabán 2.5 mg	11.1 % (n = 3)
Apixabán 5 mg	29.6 % (n = 8)
Edoxabán 5 mg	3.7 % (n = 1)
Acenocumarol	11.1 % (n = 3)

## TROMBOSIS

### PO-479. Análisis de marcadores tromboinflamatorios en síndrome coronario agudo en pacientes jóvenes y relación con la recurrencia de eventos cardiovasculares

De los Reyes-García Pastor, Ascensión María<sup>1</sup>; Rivera-Caravaca, José Miguel<sup>2</sup>; Zapata-Martínez, Laura; Águila, Sonia<sup>1</sup>; Veliz-Martínez, A<sup>2</sup>; García-Barbera, Nuria<sup>1</sup>; Gil-Pérez, P<sup>2</sup>; Guijarro, Pedro Jesús<sup>1</sup>; Orenes-Pinero, Esteban<sup>3</sup>; López-García, C<sup>2</sup>; Lozano, María Luisa<sup>1</sup>; Marín, Francisco<sup>2</sup>; Martínez, Constantino<sup>1</sup>; González-Conejero, Rocío<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia-IMIB-Arixaca. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de

la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERCV. Murcia. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, CIBERCV. Murcia

**Introducción:** El síndrome coronario agudo (SCA) en edad temprana se considera un subgrupo clínicamente bien diferenciado del resto, aunque no se conocen las diferencias fisiopatológicas. Recientemente la tromboinflamación se ha descrito como elemento clave en patologías cardiovasculares. Sin embargo, la relación de los marcadores tromboinflamatorios con la ocurrencia de SCA y su valor como biomarcador de recurrencias está por aclarar.

**Objetivos:** a) Analizar si el SCA a una edad temprana es un evento tromboinflamatorio; y b) estudiar la asociación de marcadores tromboinflamatorios con la recurrencia de eventos cardiovasculares.

**Pacientes:** Reclutamos 3 grupos de SCA jóvenes (primer evento < 45 años). El momento de recogida de la muestra fue: G1 (n = 79), en la hospitalización del primer evento; G2 (n = 244), retrospectivamente con recurrencia y G3 (n = 36), retrospectivamente sin recurrencia. La recurrencia se analizó a 2 años desde el primer evento, registrando episodios isquémicos (infarto, ictus/AIT o muerte cardiovascular).

**Métodos:** Medimos en plasma marcadores de NETosis, DNA libre (cfDNA) (SYTOX Green) y complejos Histona H3 citrulinada/DNA (citH3-DNA) (ELISA). El genotipo rs2431697 de miR-146a se realizó utilizando sondas TaqMan.

**Resultados:** En la población total (N = 359) los pacientes con citH3-DNA > Q4 tuvieron mayor tasa de ictus previos al SCA (6.1 % vs 1.6 %). Además, los portadores rs2431697-T tuvieron significativamente mayores niveles de cfDNA y citH3-DNA que el resto. Por grupos, cfDNA fue similar en todos, pero citH3-DNA estuvo significativamente elevado en G1, sugiriendo que este marcador específico podría atenuarse con el tiempo. Ambos marcadores se correlacionaron con la escala Killip-Kimball (escala de gravedad), siendo esta asociación mayor en G1. En el seguimiento a 2 años, los pacientes G2 con los peores marcadores (cfDNA y citH3-DNA > mediana y rs2431697-T) tuvieron un riesgo de sufrir un nuevo evento dos veces mayor que el resto de pacientes.

**Conclusión:** Estos datos confirman que al igual que en pacientes mayores, en pacientes jóvenes con SCA subyace un proceso tromboinflamatorio. La controversia sobre la utilidad de los marcadores de NET en plasma podría radicar en el momento de su cuantificación, mostrando nuestros resultados que cfDNA es estable y citH3-DNA dependiente del tiempo transcurrido desde el evento. Por su parte, estos resultados validan el genotipo rs2431697 como un marcador proinflamatorio, confirmando la combinación NET/rs2431697 un mayor riesgo de sufrir eventos adversos en SCA jóvenes.

#### **PO-480. Inclusión en el estudio de trombofilia de 7 variantes trombofílicas en los genes F5, F2, F12, SERPINA10 Y SERPINC1: análisis prospectivo de una serie de 341 pacientes de un único centro**

**Bermejo, Nuria; Valderrama, Ana María; González-Valero, José María; Moriano, Baldomero; Cáceres, Sara; Higuero, Víctor; Casas, Ignacio; Ibáñez, Fátima; Espina, María**

Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres

**Introducción:** Los estudios de trombofilia incluyen el análisis de dos variantes trombofílicas en los genes F5 y F2: FV Leiden y F2 G20210A (FVL y FII20210A). Aunque son conocidos otros polimorfismos relacionados con la trombofilia, su prevalencia es muy inferior en la población general, por lo que su estudio solo está indicado en pacientes seleccionados. Sin embargo, en nuestro conocimiento, hasta la fecha no se ha analizado de forma sistemática su impacto en los pacientes que habitualmente se derivan a consulta de hematología para estudio de trombofilia, lo que incluye no solo aquellos con historia de ETV sospechosa de trombofilia hereditaria, sino también pacientes con ictus isquémico o enfermedad coronaria sin factores de riesgo conocidos, fallos de implantación, abortos de repetición o muerte fetal. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar prospectivamente el impacto clínico en nuestros pacientes de ampliar el estudio de trombofilia con 7 variantes en los genes F5, F2, F12, SERPINA10 y SERPINC1.

**Pacientes y método:** Entre octubre de 2020 y mayo de 2022, en 341 pacientes consecutivos (1-85 años, media 47 años, 63 % mujeres) derivados a nuestra consulta por sospecha de trombofilia, se analizaron de forma sistemática 7 variantes trombofílicas en 5 genes incluidos en panel ThromboinCode: FVL, FV Cambridge, FV Hong Kong, FII20210A, F12 46C > T (FXIIC46T), SERPINA10 67Arg > Stop (Serpina A10) y SERPINC1 384Ala > Ser (AT Cambridge).

**Resultados:** Se detectaron 101 variantes en 80 pacientes (23.5 % de los pacientes). De los pacientes con variantes, 89 % (71/80) las presentaron en un único gen y 11 % (9/80) en diferentes genes. Al comparar los resultados obtenidos analizando las 7 variantes descritas en 5 genes en lugar de solo 2 variantes en 2 genes (FVL y FII20210A), observamos que 33 % (33/101) de los polimorfismos no hubieran sido identificadas en 22 de los 80 pacientes con variante (27,5 %); además 4 de los 9 pacientes (33 %) con polimorfismos en más de un gen no hubieran sido identificados. Estos resultados han supuesto un cambio en la actitud terapéutica en 20 de los 22 pacientes en los que el análisis de 7 variantes identificó polimorfismos diferentes de FVL y FII20210A (5,8 % del total de pacientes investigados): anticoagulación indefinida en lugar de antiagregación en un portador heterocigoto de AT Cambridge derivado por ictus isquémico sin causa aparente; anticoagulación indefinida por alto riesgo de recurrencia trombótica en 10 pacientes (3 de los 4 portadores de AT Cambridge, 2 de los 7 portadores de serpina A10 y 5 de los 11 portadores homocigotos de FXIIC46T); tromboprofilaxis activa con heparina en situaciones de riesgo trombótico en 9 pacientes (8 sin historia trombótica personal, derivados por estudio familiar o abortos de repetición/fallos de implantación y 1 portador homocigoto de FXIIC46T con tromboflebitis superficiales de repetición). Solo en 2 de los 22 pacientes con variantes trombofílicas distintas de FVL y FII20210A no se modificó la actitud terapéutica ya iniciada, tromboprofilaxis con heparina en situaciones de riesgo al finalizar tratamiento anticoagulante: una portadora homocigota de FXIIC46T con TVP distal asociada a estrógenos, y una portadora heterocigota de Serpina A10 con TVP yugular asociada a neoplasia.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la ampliación del estudio de trombofilia con los polimorfismos FXIIC46T, AT Cambridge y Serpina A10 alcanza significación clínica en nuestra población, dando lugar a cambios en la actitud terapéutica en alrededor del 6 % de pacientes derivados para estudio de trombofilia.

**PO-481. Perfil trombotico de portadores de SERPINA10 67Arg > Stop****Bermejo, Nuria; Valderrama, Ana María; González-Valero, José María**

Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres

**Introducción:** El polimorfismo SERPINA10 67Arg > Stop en el gen de la Serpina A10, o Inhibidor de la Proteína Z dependiente de proteasas (ZPI), se asocia a una deficiencia del ZPI, lo que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV), aunque no es bien conocido cuales son las características de la patología trombotica venosa de estos pacientes, así como si existe alguna relación con trombosis arterial juvenil y/ o inexplicada o infertilidad relacionada con fallos de implantación, abortos de repetición o muerte fetal, como sí ocurre con otras causas de trombofilia hereditaria. Nuestro objetivo es describir las características clínicas observadas en una pequeña serie de pacientes portadores de esta variante, identificados en el contexto de un estudio de trombofilia.

**Pacientes y métodos:** En 7 pacientes con sospecha de trombofilia por ETV recurrente, Ictus isquémico inexplicado o abortos de repetición (4 mujeres y 3 varones, rango de edad 41-76 años), se identificó el polimorfismo SERPINA10 67Arg > Stop en heterocigosis. La extracción del ADN se realizó, en muestras obtenidas en EDTA, mediante QIAamp DNA Blood Mini Kit según las indicaciones del fabricante (QIAGEN), y el genotipado se realizó mediante el kit de ThromboInCode (GenInCode) en un termociclador Bio-Rad según especificaciones del fabricante.

**Resultados:** Tres pacientes presentaron ETV con un primer episodio tardío, después de los 50 años: 1 TVP yugular asociada a neoplasia, en ausencia de catéter central, 1 TEP asociado a múltiples factores de riesgo cardiovascular, y un paciente con TVP recurrente bajo anticoagulación, con dislipemia y portador además de la variante 46C > T en homocigosis en el gen del FXII de la coagulación. Un paciente con HTA leve e historia familiar de ictus, presentó ictus isquémico a los 47 años, identificándose además en homocigosis el polimorfismo FXIII Val34Leu. Una paciente en estudio por infertilidad, tenía historia de tres abortos precoces consecutivos y una mola hidatidiforme, no identificándose en ella ningún otro factor de riesgo trombotico hereditario o adquirido. Ninguno de estos cinco pacientes tenía historia trombotica familiar. En dos pacientes sanos se identificó la variante SERPINA10 67Arg > Stop durante estudios familiares de trombofilia.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, la clínica trombotica en portadores heterocigotos de la variante SERPINA10 67Arg > Stop es fundamentalmente venosa, incluye TVP atípicas y TEP, y estos pacientes parecen presentar mayor riesgo de desarrollar ETV a partir de los 50 años y en presencia de otros factores de riesgo trombotico o cardiovascular. El estudio familiar y la actuación sobre estos factores adquiridos de riesgo trombotico puede, por tanto, ayudar a prevenir el desarrollo de ETV en portadores de esta variante. Son necesarios estudios multicéntricos con un número adecuado de pacientes para caracterizar mejor el perfil trombotico de los portadores de este polimorfismo.

**PO-482. Impacto en la detección de trombofilia subyacente en pacientes con trombosis seleccionados de la aplicación de un panel genómico ampliado****Rodríguez Martorell, Javier<sup>1</sup>; Fernández Vera, Consuelo<sup>1</sup>; Calderón Cabrera, Cristina<sup>1</sup>; Pedrote Amador, Begoña<sup>1</sup>; Elías Hernández, M<sup>a</sup> Teresa<sup>2</sup>; García Díez, María<sup>3</sup>; Palomo Bravo, Ángeles<sup>4</sup>; Campos Álvarez, Rosa<sup>5</sup>; Montero Benítez, Julia<sup>3</sup>; García Donas, Gloria<sup>3</sup>; Jara López, Irene<sup>6</sup>; Luis Navarro, Josefa<sup>7</sup>; Pérez Hurtado, José María<sup>1</sup>; Manzanares Pérez, Marina<sup>3</sup>; Núñez Vázquez, Ramiro<sup>1</sup>; Carrera Martínez, Marta<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. IBIS. Sevilla, España. <sup>2</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. <sup>3</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España. <sup>4</sup>UGC Hematología y Hemoterapia Hospital Materno-Infantil. Málaga, España. <sup>5</sup>UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Jerez. Jerez, Cádiz. España. <sup>6</sup>Unidad de Hematología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos, Sevilla. España. <sup>7</sup>Unidad de Hematología. Hospital de Riotinto. Riotinto, Huelva. España. <sup>8</sup>GENinCode Plc, Oxford, UK

**Introducción:** La trombosis (ETEV) es una enfermedad compleja. En su patogenia intervienen factores predisponentes (como la carga genética) y otros ambientales. Se estima que solo se conocen un 40-50 % de las causas de predisposición genética y nuevas herramientas diagnósticas podrían ayudar a detectarlas.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de un panel genómico ampliado (Thrombo inCode<sup>®</sup>, TiC-kit) en la detección de trombofilia subyacente en casos índice seleccionados con ETEV.

**Población, material y métodos:** Estudio descriptivo de los resultados obtenidos en casos estudiados entre marzo-2019 y marzo-2022. Se incluyeron 383 pacientes con ETEV aguda grave, recurrente o de localización atípica, con estudio de trombofilia convencional negativo (o con solo 1 mutación de bajo riesgo con trombosis grave), o bien con, al menos, otros 2 familiares de 1<sup>o</sup> o 2<sup>o</sup> grado con ETEV clínicos. Se extrajo DNA de sangre periférica con método automatizado (MagNa Pure Compact System<sup>®</sup>, Roche Diagnostics) y se analizaron 12 variantes alélicas de 7 genes mediante PCR en tiempo real Multiplex con sondas FRET (Thrombo inCode<sup>®</sup>, GENinCode Plc, Oxford UK). Se aplicó un *software* que valora el peso de los alelos, edad, datos antropométricos y clínicos del paciente, así como antecedentes tromboticos (personales o familiares) para estimar el riesgo trombotico.

**Resultados:** En 290/383 pacientes (76 %) solo se estimó el riesgo trombotico y en otros 93 (24 %) también el impacto en salud reproductiva. Se determinó el impacto en la detección de trombofilia de 12 variantes de 7 genes en el panel completo, así como 7 variantes significativas de 5 genes (F5, F2, SERPIN-C1, SERPIN-A10 y F12) en un "panel reducido". La edad promedio fue de 44 años (1-99) con un 62 % de mujeres. El IMC promedio fue 25.6, con 18.5 % con IMC > 30. Un 40 % tenía antecedentes familiares de ETEV, un 12.5 % eran fumadores y un 5 % diabéticos. Se detectaron 572 variantes alélicas en el panel completo (Tabla I). En el "panel reducido" (Tabla II) 93 variantes patogénicas en 69 pacientes (18 %), comparado con solo 30 con mutaciones en F5 y/o F2 (Tabla III). Por ello, un 63 % (59/93) no hubieran sido identificadas en un total de



39/69 pacientes (56.5 %) sin aplicar el TiC®-kit. El riesgo trombotico medio fue de 3.43 (0.14-69.84). El análisis gráfico de la dispersión de riesgos mostró una incidencia aleatoria en el tiempo de los casos de mayor riesgo trombotico, sin sesgos de estimación.

**Conclusión:** La aplicación de un panel genómico de trombofilia ampliado (TiC®-kit) permite la detección de trombofilia subyacente en un número relevante de casos con ETEV inexplicada y constituye un recurso diagnóstico eficaz para casos seleccionados.

Variante	Cigocidad	N.º muestras
FVL	Heterocigosis	14
FV Cambridge	Heterocigosis	3
FV Hong Kong	–	0
FII	Heterocigosis	20
Serpina C1	Heterocigosis	4
Serpina A10	Heterocigosis	16
	Heterocigosis	1
FXII	Heterocigosis	131
	Heterocigosis	17
ABO A1	Heterocigosis	166
	Heterocigosis	25
FXIII	Heterocigosis	135
	Heterocigosis	40

Variante	Cigocidad	N.º muestras
FVL	Heterocigosis	14
FV Cambridge	Heterocigosis	3
FV Hong Kong	–	0
FII	Heterocigosis	20
Serpina C1	Heterocigosis	4
Serpina A10	Heterocigosis	16
	Heterocigosis	1
FXII	Heterocigosis	17
<i>Total variantes</i>	–	<i>93</i>
<i>Total pacientes</i>	–	<i>69</i>

N.º	TiC®-Kit	FVL+FII	Beneficio adicional
Variantes*	93	34	+59
Pacientes	69	30	+39

### PO-483. Portadores homocigotos del polimorfismo 46C > T en el gen del FXII: prevalencia y características clínicas de una serie de casos en un único centro

Valderrama, Ana María; Bermejo, Nuria; González-Valero, José María; Moriano, Baldomero Javier; Ibáñez, Fátima; Cáceres, Sara; Higuero, Victor; Casas, Ignacio; Espina, María; Bergua, Juan Miguel

Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres

**Introducción:** Aunque algunos estudios han demostrado un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), especialmente trombosis venosa profunda (TVP) asociada a embarazo y posparto, en pacientes portadores homocigotos del polimorfismo 46 C > T en el gen del FXII de la coagulación, apenas hay evidencia publicada sobre la relación de este polimorfismo con otra clínica trombotica, TVP atípicas, trombosis arterial o infertilidad por fallos de implantación o abortos de repetición. Presentamos nuestra experiencia en una serie de pacientes en los que se ha investigado la presencia de dicha variante como parte de un estudio más amplio de trombofilia.

**Pacientes y método:** A lo largo de 18 meses, hemos identificado 121 pacientes portadores de la variante 46C > T en el gen del FXII, 10 de ellos homocigotos (6 mujeres y 4 varones, rango de edad 1-67 años, x: 46,3 años), remitidos para estudio de trombofilia por ETV, ETV de repetición, tromboflebitis superficiales (TFS) de repetición, ictus isquémico sin etiología conocida o sospecha de ictus isquémico neonatal, abortos de repetición y fallos de implantación. Las muestras de sangre para el estudio del polimorfismo del FXII se obtuvieron en EDTA y la extracción del ADN se realizó mediante QIAamp DNA Blood Mini Kit según las especificaciones del fabricante (QIAGEN). Una vez extraído el DNA, el genotipado se realizó mediante el kit de Thromboincode (GenInCode) en un termociclador Bio-Rad según las indicaciones del fabricante.

**Resultados:** La prevalencia de la variante 46C > T en el gen del FXII en nuestra población es del 0,12 %, siendo la prevalencia de homocigotos del 0,01 %. Entre los 10 pacientes homocigotos identificados, el motivo del estudio de trombofilia fue en un 60 % de los pacientes por patología trombotica venosa: 10 % TVP de repetición, 30 % TVP proximal en miembros inferiores (MMII), 10 % tromboembolismo pulmonar (TEP) junto con TVP de MMII y 1 por TFS de repetición; en un 10 % por patología trombotica venosa (TEP) e ictus isquémico; en un 20 % por abortos de repetición/fallos de implantación y en otro 10 % por sospecha de ictus isquémico neonatal. Solo uno de los pacientes (10 %) presentaba historia familiar de trombosis. El 60 % presentaba historia de trombosis espontánea y un 40 % presentaba otros factores de riesgo adquiridos asociados al episodio trombotico (toma de anticonceptivos hormonales orales, inmovilización o tabaquismo). Solo un 10 %, presentaba otra trombofilia asociada (portador heterocigoto de la mutación ARG67STOP en gen de la Serpina A1) y en 20 % de los casos hubo recurrencia trombotica bajo tratamiento anticoagulante oral (ambos varones). Cuatro pacientes presentaban historia de múltiples trombosis, de los cuales solo uno de ellos presentaba, además, factores de ries-

go adquiridos asociados. Uno de los casos de trombosis de repetición y espontánea recurrió bajo rivaroxabán, y era el paciente portador de dos trombofilias.

**Conclusiones:** En este estudio se observa que la prevalencia de portadores homocigotos del polimorfismo 46C>T en el gen del FXII en nuestra población es baja, de un 0,1 %. En nuestra experiencia, esta variante se relacionó fundamentalmente con un mayor riesgo de desarrollar ETV de inicio tardío, especialmente TVP de miembros inferiores, tal y como se ha descrito en publicaciones previas, pero al tratarse de una serie muy pequeña de pacientes, son necesarios estudios de mayor calidad científica que apoyen esta posible asociación.

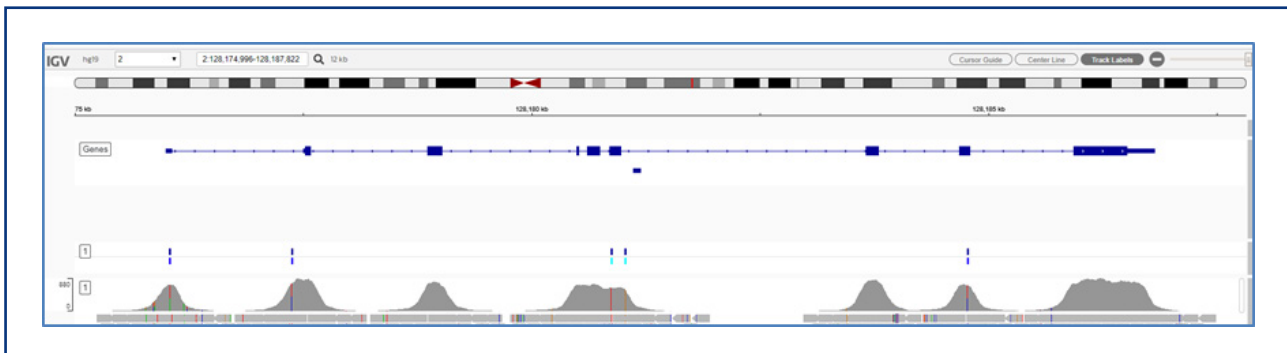
**PO-484. La inhibición del potencial endógeno de trombina (ETP) por trombomodulina medida con el analizador ST-Genesii parece indicar la tendencia trombótica en la deficiencia de proteína C**

Llobet, Dolors; Vilalta, Noèlia<sup>1</sup>; Tirado, Isabel; Sánchez, Jana; Romero, Lidia; Mateo, José; Souto, Juan Carlos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La estimación del potencial individual para generar trombina puede correlacionar el fenotipo de hipercoagulabilidad. El dispositivo ST-Genesii (Stago) permite la determinación automatizada y estandarizada de la generación de trombina (GT) que permite cuantificar el estado protrombótico de manera individualizada. Se presentan los resultados de tres individuos de una familia con la misma mutación (c.30C > T p.Phe10Phe) en el gen de la proteína C (PC) en que se ha evaluado la GT.

**Caso clínico:** Se describe el caso de una paciente con déficit de proteína C tipo I diagnosticado tras un episodio de trombosis venosa intracranial. Se realizó estudio familiar detectando el mismo déficit en la hermana (que a los 35 años había padecido una trombosis femoropoplítea presentando retrombosis tras interrumpir la anticoagulación) y en la hija de la propositus (sin antecedente trombótico pero portadora en heterocigosis de la mutación del gen de la protrombina). Determinación de la PC funcional por sustratos cromogénicos (Werfen) y PC antigénica por ELISA (Stago). Identificación de la mutación de PC por secuenciación masiva (NGS) mediante un panel personalizado (Nonacus) (Fig. 1). La GT se determinó mediante el analizador ST-Genesii con el reactivo *Thromboscreen* con y sin trombomodulina (TM)(Stago) (Tabla I; Fig. 2). Se observó que el resto de estudio biológico de trombosis de la *propositus* fue normal para el resto de los parámetros (fibrinógeno, ATIII, PS, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, resistencia a la PC y el FV Leiden y la mutación PT20210A).



**Figura 1.** La imagen de IGV muestra en picos rellenos grises las zonas cubiertas del gen PROC del panel personalizado: los 9 exones, zonas de *splicing* y parte de las zonas 5' y 3' UTR del gen.

Tabla I.			<i>Propositus</i>	Hermana	Hija
PC	Funcional (%)		68	66	70
	Antigénica (%)		65	62	73
Generación de trombina	<i>Sin TM</i> (valores normalizados)	Tiempo de latencia (ratio)	1,82	2,13	1,39
		Pico máximo (%)	85,65	96,8	49,15
		Tiempo al pico (ratio)	1,56	1,52	1,85
		ETP (%)	110,4	84,61	90,04
	<i>Con TM</i>	Tiempo de latencia (min)	4,56	5,2	2,99
		Pico máximo (nM)	135,8	195,4	75,06
		Tiempo al pico (min)	6,97	7,06	6,06
		ETP (nM.min)	732,9	821,5	451,4
	Inhibición de ETP (%)	52,76	29,05	64,34	



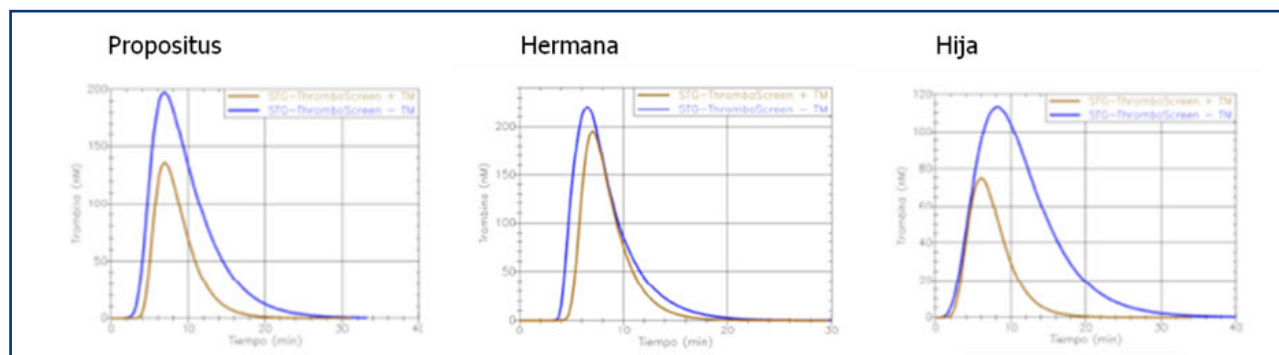


Figura 2. Resultados del test de GT obtenidos con la adición de TM.

**Discusión:**

1. El test con TM permite cuantificar el grado de inhibición del potencial endógeno de trombina asociado al déficit de PC
2. A pesar de tener todas la misma mutación, se observan distintos grados de inhibición con trombomodulina siendo más bajos en los dos miembros con trombosis (52 % y 29 %) que en la asintomática (64 %).
3. Probablemente coexisten otros parámetros que afectan la vía de la proteína C y S que condicionan una mayor o menor inhibición.
4. El TGT es una herramienta útil a tener en cuenta para cuantificar el fenotipo trombótico en pacientes con déficit de proteína C y S.

**PO-485. Diagnóstico y manejo de pacientes con deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina. Experiencia de dos años en vida real en nuestro centro**

Melo Arias, Andrés Felipe; Ortiz Cañas, Paloma Elena; Mora Casado, Asunción; Asenjo Correa, Susana; García Sánchez, Cristina; Sánchez Chica, Cleotilde; Ortega Montero, Ana Belen; Guerrero Jerez, María Encarnación; Del Campo Balguerías, Gonzalo; Cucharero Martín, Javier; Gulino, Horacio Martín; Estival Monteliú, Pablo; Escribano Serrat, Silvia; Hervás González, Irene; Silva Iturralde, Carlos Patricio; Gómez Álvarez, Miguel; Calo Pérez, Aida; Colás Lahuerta, Blanca; Benavente Cuesta, Celina

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Introducción:** Las deficiencias de proteína C, proteína S y Antitrombina son trombofilias tanto hereditarias como adquiridas, con una prevalencia en Europa del 1-12 % en pacientes con un primer episodio de trombosis y de un 0,2-0,5 % en sanos. A pesar de su baja prevalencia, es importante su identificación ya que pueden tener implicaciones terapéuticas. Debido a esto, y por el poco volumen de casos, consideramos que es un tema que requiere de análisis en nuestra población.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con deficiencia de proteína C, proteína S y Antitrombina (todos Tipo I) diagnosticados entre enero 2020 hasta mayo 2022. Se utilizó el equipo ACL Top1 (Werfen®). Se consideró deficiencia de proteína C (cromogénica), S (antigénica libre) y Antitrombina (cromogénica) con valores inferiores al 65 %, 60 % y 80 % respectivamente. Las variables evaluadas se resumen en la tabla I.

**Resultados:** Se identificaron 26 pacientes, 15 hombres (58 %). La distribución por diagnóstico de trombofilia fue: 34,6 % deficiencia de proteína C, 34,6 % deficiencia de Antitrombina y 30,7 % deficiencia de proteína S. De los pacientes con deficiencia de proteína C, 66 % eran hombres, media de edad 43 años (28-70). El 55 % se diagnosticó por estudio familiar y el 44 % por haber presentado trombosis, todas ellas provocadas. De estas últimas, 50 % eran trombosis venosas profundas (TVP) distales, 25 % arterial (TA), y 25 % trombosis venosa superficial (TVS). La anticoagulación de las TVP distales como de la TA fue con anticoagulantes de acción directa (ACOD) de forma indefinida. Un paciente presentó una nueva trombosis en el seno de tratamiento anticoagulante con AVK por mal control terapéutico. De los pacientes con deficiencia de Antitrombina, 55 % eran hombres, media de edad 50 años (31-84). El 77 % de los pacientes habían presentado trombosis, la gran mayoría de ellos (85 %) de causa no provocada, y de estos el 28,5 % eran TVP con tromboembolia pulmonar asociada (TEP), 28,5 % TEP, 28,5 % TVS y un paciente con trombosis de vena central de retina. La anticoagulación fue predominantemente con antagonistas de la vitamina K (AVK), (71,3 %), de forma indefinida. Un paciente presentó una nueva trombosis en el seno de tratamiento anticoagulante con AVK, por mal control terapéutico. Finalmente, los pacientes con deficiencia de proteína S, 50 % eran hombres, media de edad 43 años (18-62). El 62,5 % había presentado trombosis: 25 % TEP, 12,5 % TVP y TEP, una TVP de venas ováricas y una TVS. Un paciente presentó una nueva trombosis en el seno de tratamiento anticoagulante con AVK por mal control terapéutico. Los 3 pacientes restantes fueron anticoagulados con ACOD.

**Conclusión:** Nuestro estudio demuestra la importancia de la identificación de estas trombofilias dado que su diagnóstico, junto con el tipo y extensión de la trombosis, tiene implicación en la duración de la anticoagulación. Con nuestros resultados

consideramos que los ACODs suponen una excelente opción terapéutica para estos pacientes, puesto que no hemos observado retrombosis con este tratamiento, a diferencia de los tres episodios observados en el seno de AVKs. Además, nuestros resultados subrayan la importancia de diagnosticar estas trombofilias en familiares, dada la alta tasa de episodios trombóticos no provocados que hemos observado, sobre todo en déficit de antitrombina, en concordancia con lo descrito en la literatura. Esto resulta de interés de cara a realizar profilaxis antitrombótica en los portadores en situaciones de riesgo trombótico. No obstante, se requiere de más estudios para confirmar estos resultados.

## Bibliografía:

1. McBride A, Reem D, Ravitharan K, Pavani C, Ivo A, Campen C. Evaluation of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism for Inherited Thrombophilia Disorders. *Blood* 2016;128(22):5007. DOI: 10.1182/blood.v128.22.5007.5007
2. Pabinger I, Thaler J. How I Treat Patients with Hereditary Antithrombin Deficiency. *Blood* 2019;134(26):2346-53. DOI: 10.1182/blood.2019002927.
3. Undas A, Tadeusz G. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Thrombophilia: Challenges in Diagnostic Evaluation and Treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2016;25(6):1321-30. DOI: 10.17219/acem/65853

Tabla I.			
Variable	Deficiencia de proteína C (n = 9)	Deficiencia antitrombina (n = 9)	Deficiencia de proteína S (n = 8)
Edad	43 (28-70)	50 (31-84)	43 (18-62)
Sexo	Hombres	66 % (6)	55 % (5)
	Mujeres	34 % (3)	45 % (4)
Actividad de la proteína	42 (18-56)	62 (38-79)	43 (20-55)
Pacientes con trombosis	44 % (4)	77 % (7)	62,5 % (5)
Localización de la trombosis	TVP	50 % (2)	28,5 % (2)
	TEP	-	-
	TVP+TEP	-	28,5 % (2)
	TVS	25 % (1)	28,5 % (2)
	TA	25 % (1)	-
	Otras	-	14,5 % (1) (*)
Causa de la trombosis	Provocada	100 % (4)	15 % (1)
	No provocada	-	85 % (6)
Anticoagulación	ACOD	75 % (3)	14,2 % (1)
	AVK	25 % (1)	71,3 % (5)
	HBPM	-	-
	Sin anticoagulación	-	14,2 % (1)
Duración de la anticoagulación	Definida	-	50 % (3)
	Indefinida	100 % (4)	50 % (3)
Trombosis durante tratamiento anticoagulante	25 % (1); AVK TVP proximal	14,2 % (1); AVK TEP	20 % (1); AVK TVP distal

\*Trombosis de la vena central de la retina. \*\*Trombosis de las venas ováricas.

## PO-486. Complicaciones tromboticas asociadas a PICC: retos en la prevención

Huerga Domínguez, Sofía; Marcos Jubilar, María; Palacios Berraquero, María Luisa; Panizo Inogés, María; Fernández-Arias Cerezo, Clara; Ibáñez Lacalle, María; Pena Carbó, Esther; Alfonso Piérola, Ana; Rodríguez Otero, Paula; Villar Fernández, Sara; Rifón Roca, José; Lecumberri Villamediana, Ramón

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Introducción:** La trombosis asociada a catéter venoso central (CVC) es una complicación frecuente que ocasiona importante morbilidad en los pacientes oncohematológicos. En los últimos años se ha incrementado el empleo de catéteres centrales de inserción periférica (PICC), pese a que se asocian con un riesgo

trombótico más elevado que otros CVC. Actualmente no existe indicación de profilaxis antitrombótica rutinaria en estos pacientes. El objetivo del estudio es evaluar factores de riesgo y protectores de la trombosis asociada a PICC y conocer su incidencia acumulada en el tiempo.

**Métodos:** Análisis retrospectivo que incluyó consecutivamente todos los pacientes oncohematológicos a los que se colocó un PICC en nuestro centro entre enero 2019 y diciembre 2021. La variable principal del estudio fue la aparición de trombosis asociada al PICC. Otras variables secundarias fueron: disfunción, infección y retirada precoz del catéter.

**Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes con una mediana de edad de 60 años, 57 % varones. Las características basales de los pacientes se muestran en la [tabla I](#). La incidencia de trombosis venosa asociada a PICC fue del 8 % (3 en vena basílica, 4 en

**Tabla I. Características basales de los pacientes**

	Trombosis	No trombosis	Total	p
Edad (mediana, rango) (años)	67,5 (30-74)	60 (11-96)	60 (11-96)	0,9
<i>Edad (años)</i>				
< 65	3 (37,5 %)	61 (66,3 %)	64 (64 %)	0,1
> 65	5 (62,5 %)	31 (33,7 %)	36 (36 %)	
<i>Sexo</i>				
Mujer	5 (62,5 %)	38 (41,3 %)	43 (43 %)	0,24
Varón	3 (37,3 %)	54 (58,7 %)	57 (57 %)	
<i>Diagnóstico</i>				
SMD/LMA	3 (37,5 %)	14 (15,2 %)	17 (17 %)	0,34
LLA-B	1 (12,5 %)	6 (6,5 %)	7 (5 %)	
MM	1 (12,5 %)	37 (40,2 %)	38 (38 %)	
Linfoma	1 (12,5 %)	19 (20,6 %)	20 (20 %)	
Tumor sólido	2 (25 %)	16 (17,4 %)	18 (18 %)	
<i>Indicación</i>				
QT	5 (62,5 %)	40 (43,5 %)	45 (45 %)	0,33
Inmunoterapia	2 (25 %)	11 (12 %)	13 (13 %)	
Alo-TPH	0 (0 %)	8 (8,7 %)	8 (8 %)	
CAR-T anti-BCMA	1 (12,5 %)	33 (35,9 %)	34 (34 %)	
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>				
< 18	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,76
18-25	3 (37,5 %)	47 (51 %)	50 (50 %)	
25-29.9	3 (37,5 %)	28 (30,4 %)	31 (31 %)	
> 30	2 (25 %)	17 (18,5 %)	19 (19 %)	
<i>FRCV</i>				
HTA	1 (11,1 %)	26 (28,6 %)	27 (27 %)	0,26
Dislipemia	2 (22,2 %)	21 (23,1 %)	23 (23 %)	0,95
DM	1 (11,1 %)	15 (16,5 %)	15 (15 %)	0,73
Tabaquismo	3 (33,3 %)	21 (23,1 %)	24 (24 %)	0,49
Trombofilia	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
<i>Antecedentes tromboticos</i>				
No		82 (89,1 %)	90 (90 %)	0,62
< 30 días	8 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
> 30 días	0	10 (10,9 %)	10 (10 %)	
TVP	0	8 (8,7 %)	8 (8 %)	
TEP		2 (2,2 %)	2 (2 %)	
Otro CVC concomitante	0 (0 %)	11 (12 %)	11 (11 %)	0,27

SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda B; MM: mieloma múltiple; QT: quimioterapia; Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; IMC: índice de masa corporal; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; CVC: catéter venoso central.

venas axilares y 1 en vena subclavia), encontrándose el 87 % de ellos hospitalizados. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de trombosis según edad, sexo, diagnóstico, tratamiento recibido, comorbilidades, antecedentes trombóticos ni coexistencia de otro CVC. Cuarenta y dos pacientes se encontraban bajo profilaxis antitrombótica (al menos 7 días desde su colocación), los cuales presentaron una incidencia de trombosis significativamente inferior a los que no recibieron tromboprofilaxis ( $p = 0,01$ ) (Tabla II). El análisis multivariante confirmó que la profilaxis antitrombótica es un factor protector independiente para trombosis asociada a PICC (OR = 0,34;  $p = 0,01$ ). Con una mediana de seguimiento de 225 días (4-1011) la mediana de tiempo hasta la aparición de trombosis fue de 32 días

(4-63), con una incidencia acumulada al mes de la colocación de 4,1 % (IC 95 % 4,06-4,14) (Fig. 1). La mediana de duración del PICC fue de 93 días (4-602). El 17 % de los PICC se retiraron de forma precoz (antes de 45 días) y de ellos el 41,2 % lo hizo como consecuencia de una complicación trombótica. El 76 % de los PICC trombados fueron retirados, a pesar de que todos ellos eran normofuncionantes.

**Conclusiones:** La mediana de aparición de trombosis asociada a PICC fue de 30 días, con una incidencia significativamente inferior en los pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica los primeros 7 días. La anticoagulación profiláctica durante un periodo limitado y corto tras la colocación del PICC podría reducir los eventos trombóticos asociados.

Tabla II. Seguimiento tras la colocación del PICC				
<i>Profilaxis antitrombótica*</i>				
Nada	8 (100 %)	50 (54.3 %)	58 (58 %)	0,01
HBPM	0 (0 %)	42 (45.7 %)	42 (42 %)	
HBPM profilaxis	0 (0 %)	36 (39.1 %)	37 (37 %)	
HBPM terapéutica	0 (0 %)	6 (6.5 %)	6 (6 %)	
<i>Retirada precoz del PICC</i>				
No	1 (12.5 %)	82 (89.1 %)	83 (83 %)	< 0,001
Sí	7 (76 %)	10 (10.7 %)	17 (17 %)	
<i>Complicaciones infecciosas</i>				
No	7 (87.5 %)	84 (91.3 %)	91 (91 %)	0,72
Sí	1 (12.5 %)	8 (8.7 %)	9 (9 %)	
<i>Disfunción del PICC</i>				
No	8 (100 %)	88 (95.6 %)	96 (96 %)	0,55
Sí	0 (0 %)	4 (4.4 %)	4 (4 %)	

\*Profilaxis antitrombótica con HBPM (heparina de bajo peso molecular) al menos 7 días tras la colocación del PICC.

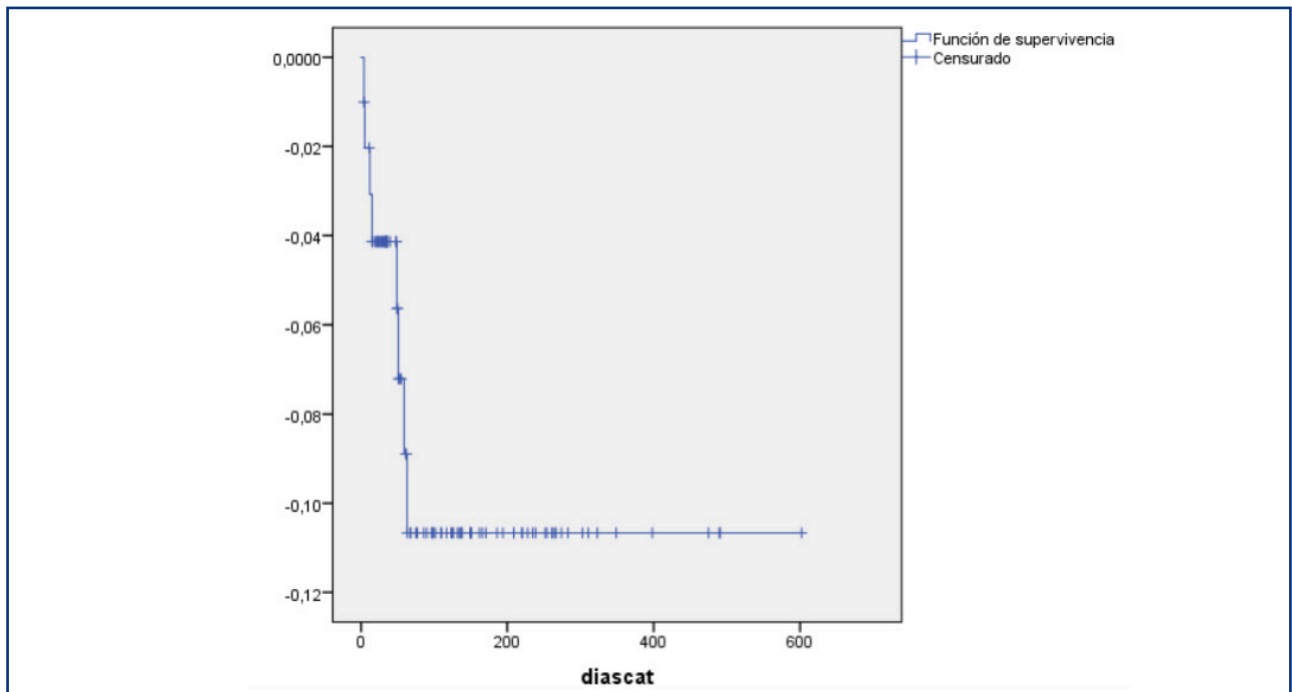


Figura 1. Tiempo hasta la aparición de trombosis.

**PO-487. Análisis descriptivo de trombosis relacionada con el catéter PICC en el servicio de hematología. Experiencia en nuestro centro**

**Martínez Chinchilla, Carlos; Manzanares Pérez, Marina; Bonete Román, Mónica Clara; Jiménez Morales, Sara; Rodríguez, Alicia**

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Introducción:** Se estima que la incidencia de trombosis del PICC (*peripheral inserted central catheters*), el catéter venoso central más usado en Oncohematología, se sitúa en torno al 2-12 %, aunque esta incidencia varía intercentro dependiendo de factores como diámetro del catéter utilizado. El manejo basado en el tratamiento anticoagulante con Heparina de bajo peso Molecular (HBPM) se ve en ocasiones dificultado por la presencia de trombocitopenia frecuente en nuestros pacientes en tratamiento.

**Objetivos:** Describir las características de las trombosis relacionadas con catéter PICC al diagnóstico en nuestro y analizar la asociación entre el diámetro del catéter implantado y la presencia de trombosis.

**Material y métodos:** Se analizan los 271 catéteres implantados en pacientes hematológicos desde el año 2019 al 2021. Se describen las características de los 26 pacientes que han sufrido trombosis relacionada con el catéter desde el año 2017 hasta marzo de 2022. El análisis estadístico fue diseñado mediante programa SPSS ver. 24.0, por método Chi-cuadrado.

**Resultados:** La incidencia acumulada durante los años 2019-2021 fue de 5,1 % (14/271). De los 271 catéteres implantados en los años 2019-2021; un 55,4 % (159/271) fueron de diámetro 4 fr (1,35 mm) y el resto, de diámetro 5 fr (1,65 mm). La asociación entre el diámetro y la presencia de trombosis resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ) (Fig. 1). Del total de casos de trombosis, la patología más representada fue la Leucemia Aguda (LA) con un 53,8 % (14/26) (Fig. 2). El resto viene representado 19,2 % (5/26) Linfomas No Hodgkin B, 15,3 % (4/26) Linfomas T, y un 3,8 % (1/26) por Leucemia Linfática Crónica y Linfoma de Hodgkin respectivamente. El recuento medio de plaquetas al diagnóstico fue de 124.692/L con una desviación típica de 97.898/L, sin embargo encontramos un 38,5 % (10/26) con menos de 50.000 plaquetas/l al diagnóstico motivo por cuál un 30,8 % (8/26) no recibió anticoagulación a dosis plenas, retrasándose el inicio de tratamiento con HBPM en un 7,7 % (2/26). Un 73,1 % (19/26) precisó de reducción de dosis de HBPM con motivo de trombocitopenia grado III. El tiempo medio del catéter implantado hasta la trombosis fue de 53 días (desviación típica 59) con una mediana de 23 días. Solo un 19,2 % (5/26) de las trombosis se produjo más allá del tercer mes de implantación.

**Conclusiones:**

1. La implantación de catéteres de diámetro 4 fr en lugar de 5 fr puede ser una medida a tener en cuenta para reducir el número de trombosis asociada a catéter; cuyo manejo en nuestros pacientes se ve dificultado por la

trombopenia existente precisando en la mayoría de casos ajuste en las dosis anticoagulantes.

2. El análisis de tiempo entre la implantación de catéter y desarrollo de trombosis en el catéter PICC en nuestro centro, sugiere que la mayoría de trombosis se relacionan con el momento de su implante siendo crítico los 3 primeros meses.
3. Nuestra incidencia corresponde con lo descrito en la literatura.

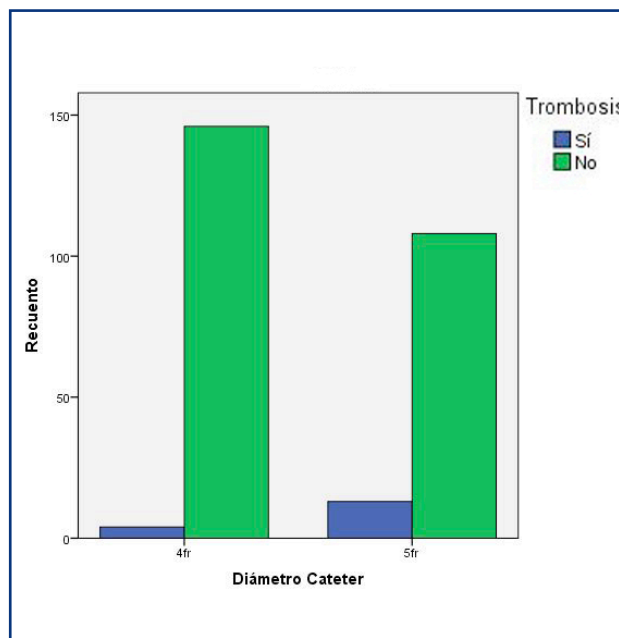


Figura 1.

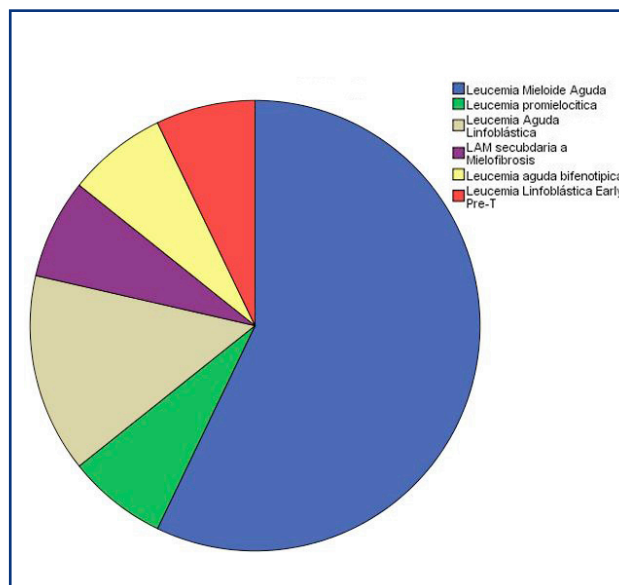


Figura 2.

**PO-488. Análisis del riesgo de trombosis asociado al uso de catéter venoso central de inserción periférica (PICC) en el paciente oncohematológico: experiencia de un centro**

Huguet Mas, María<sup>1</sup>; Morgades de La Fe, Mireia<sup>1</sup>; Fernández Caballero, Mariana<sup>2</sup>; Ferraro Rosset, Mariana<sup>2</sup>; Chekhun, Sviatoslav<sup>3</sup>; Cano Soria, Rosario<sup>4</sup>; Calderón Ruiz, Natalia<sup>4</sup>; de la Fuente Montes, Cristina<sup>1</sup>; Quintela Vilchez, David<sup>1</sup>; Mompradé Olivé, Elisabeth<sup>3</sup>; Sancho Cía, Juan Manuel<sup>1</sup>; Ribera Santasusana, Josep María<sup>1</sup>; Navarro Ferrando, José Tomás<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología Clínica. ICO Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona, Barcelona. <sup>2</sup>Hematología Laboratorio. ICO Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona, Barcelona. <sup>3</sup>Oncología Médica. ICO Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>4</sup>Equipo de Enfermería de Terapia Intravenosa (ETI). ICO Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

**Introducción:** La frecuencia de tromboembolismo venoso (TEV) es más elevada en pacientes con una neoplasia activa. Entre ellos está muy extendido el uso de PICC (*peripherally inserted central catheter*) para facilitar la administración de fármacos vesicantes de forma ambulatoria. Algunos estudios reflejan una mayor incidencia de TEV asociado a PICC, respecto a vías centrales tradicionales.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se identificaron los PICC colocados ambulatoriamente de forma ecoguiada por un equipo entrenado de enfermería en un centro, desde enero de 2015 hasta mayo de 2019, en pacientes con una neoplasia activa (sólida o hematológica). Se recoge el desarrollo de TEV asociado a PICC y se analiza el impacto de variables relacionadas con la enfermedad de base y con la colocación, uso y retirada del PICC.

**Resultados:** Se incluyeron 1386 PICC (1070 en pacientes con neoplasia sólida; 316 en pacientes con neoplasia hematológica) con una mediana de tiempo de uso hasta retirada de 97 (1-546) días. Se reportaron 76 episodios de trombosis venosa (tasa de TEV asociada a PICC del 5,5 %), 11 de ellos (14 %) con tromboembolismo pulmonar asociado. Las características principales de los pacientes se resumen en la [tabla I](#), agrupadas en función del desarrollo de TEV. La mediana de tiempo entre la colocación del PICC y la trombosis fue de 22,5 (0-458) días, siendo más probable en los 100 primeros días poscolocación, con una diferencia estadísticamente significativa. En el análisis univariante, se observa mayor riesgo de TEV en los pacientes con neoplasia sólida (respecto las neoplasias hematológicas), en los que presentan una cifra de plaquetas = 350 x10<sup>9</sup>/L, un fibrinógeno = 450 mg/dL y en los pacientes en que, concomitantemente al uso del PICC, habían recibido radioterapia a nivel supradiaphragmático. Por otra parte, la colocación de la punta del PICC proximal a la aurícula derecha (AD) -en AD o en el primer tercio de la vena cava superior- se asocia a una menor incidencia de TEV, respecto a una posición más distal a la AD. El antecedente de ictus/AIT, la anemia y la colocación del PICC en la extremidad superior izquierda (respecto a la derecha) fueron variables con cierta tendencia a mayor incidencia de TEV. En el análisis multivariante ([Tabla II](#)), considerando las variables con p < 0,100 del análisis univariante, mantuvieron significación estadística la neoplasia sólida (respecto a hematológica), la radioterapia supradiaphragmática y la cifra de plaquetas = 350 x10<sup>9</sup>/L. A pesar de que en el análisis univariante la posición del catéter distal a la AD y la hiperfibrinogenemia son variables con gran asociación al TEV, no se consideraron en el análisis multivariante, al no disponer de estos datos en una parte importante de los pacientes.

**Conclusiones:** La tasa de TEV asociado a PICC es del 5,5 %. El hecho de presentar una neoplasia sólida activa, la trombocitosis y la radioterapia supradiaphragmática concomitante al uso del catéter son factores de riesgo para el desarrollo de TEV asociada a PICC.

**Tabla I. Características de los pacientes en función del desarrollo de TEV**

		No TEV	TEV	p
Edad (años)	Mediana [extremos]	62 [20-87]	63 [31-82]	0,658
Género	Varón	720 (55 %)	41 (54 %)	0,863
	Mujer	590 (45 %)	35 (46 %)	
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	Mediana [extremos]	25,8 [13,6-58]	26,3 [16,5-44,1]	0,472
HTA*	No	818 (62 %)	49 (65 %)	0,722
	Sí	492 (38 %)	27 (35 %)	
DM*	No	1073 (82 %)	63 (83 %)	0,828
	Sí	237 (18 %)	13 (17 %)	
Dislipidemia	No	858 (66 %)	49 (65 %)	0,855
	Sí	452 (34 %)	27 (35 %)	
Tabaquismo	No fumador	644 (49 %)	33 (43 %)	0,491
	Fumador activo	291 (22 %)	21 (28 %)	
	Exfumador	374 (29 %)	22 (29 %)	

Continúa en la página siguiente



Tabla I (Cont.). Características de los pacientes en función del desarrollo de TEV				
		No TEV	TEV	p
Antecedente de TEV	No	1242 (95 %)	71 (93 %)	0,593
	Sí	68 (5 %)	5 (7 %)	
AIT*/Ictus	No	1282 (98 %)	72 (95 %)	0,094
	Sí	28 (2 %)	4 (5 %)	
Cardiopatía isquémica	No	1255 (96 %)	75 (99 %)	0,362
	Sí	54 (4 %)	1 (1 %)	
Anticoagulación	No	1226 (94 %)	72 (95 %)	1,000
	Sí	84 (6 %)	4 (5 %)	
Antiagregación	No	1231 (94 %)	72 (95 %)	1,000
	Sí	79 (6 %)	4 (5 %)	
IQ* en los 3 meses previos	No	945 (72 %)	57 (75 %)	0,588
	Sí	365 (28 %)	19 (25 %)	
Enfermedad de base	Neoplasia sólida	1002 (77 %)	68 (90 %)	0,009
	Neoplasia hematológica	308 (23 %)	8 (10 %)	
Hemoglobina (g/L)	Mediana [extremos]	118 [41-179]	122 [68-175]	0,083
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	Mediana [extremos]	6,7 [0-128]	6,9 [0,2-24,2]	0,724
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	< 350	1133 (87 %)	59 (78 %)	0,024
	≥ 350	174 (13 %)	17 (22 %)	
Filtrado glomerular (mL/min)	≥ 90	813 (62 %)	47 (63 %)	0,936
	< 90	493 (38 %)	29 (38 %)	
Fibrinógeno (mg/dL)	< 450	139 (37 %)	17 (57 %)	0,029
	≥ 450	241 (63 %)	13 (43 %)	
Radioterapia supradiafragmática	No	1200 (92 %)	61 (80 %)	0,001
	Sí	109 (8 %)	15 (20 %)	
Número de PICC	1	1172 (90 %)	71 (93 %)	0,675
	≥2	133 (10 %)	5 (7 %)	
Número de luces PICC	1	1264 (97 %)	73 (96 %)	0,945
	2	45 (3 %)	3 (4 %)	
Calibre (French)	3	1 (0,1 %)	0	1,000
	4	1254 (96 %)	73 (96 %)	
Extremidad	5	55 (4 %)	3 (4 %)	0,091
	ESD	945 (72 %)	48 (63 %)	
Colocación punta del PICC	ESI	365 (28 %)	28 (37 %)	< 0,001
	Proximal a AD	493 (85 %)	19 (40 %)	
	Distal a AD	85 (15 %)	29 (60 %)	

\*IMC: índice de masa corporal; \*HTA: hipertensión arterial, \*DM: diabetes mellitus; \*AIT: accidente isquémico transitorio; \*IQ: intervención quirúrgica.

Tabla II. Resultados del análisis multivariante (modelo de regresión logística)				
		n	OR (IC95 %)	p
Enfermedad de base	Hematológica	316	Referencia	-
	Neoplasia sólida	1066	2,283 (1,075 - 4,850)	0,032
Radioterapia supradiafragmática	No	1258	Referencia	-
	Sí	124	2,513 (1,364 - 4,632)	0,003
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	< 350	1191	Referencia	-
	≥350	191	1,998 (1,129 - 3,535)	0,017

OR: odds ratio; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

### PO-489. El papel de los estudios de trombofilia en los ictus isquémicos

Romera Martínez, I; Liébana Villela, M; Alonso Trillo, R; Prieto Martínez, P; García García, A; Abad Gómez, R; Azcoitia Macho, B; Espinosa Hevia, L; Fernández Cuevas, B; Gómez-Porro, P; Velasco Calvo, R; Ruiz Molina, A; Alba Alcántara, L; Fernández, L; Carneado Ruiz, J; Duarte, RF; Fernández Maqueda, C

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

**Introducción:** Se ha observado un mayor riesgo de ictus isquémico en pacientes con estados de hipercoagulabilidad, especialmente en pacientes con foramen oval permeable (FOP). Mucho más conocida es su asociación con el síndrome antifosfolípido (SAF). Recientemente, las guías AHA/ASA de 2021 incorporan la realización de estudios de trombofilia en pacientes jóvenes con ictus sin causa identificable o que tengan otros factores de riesgo que sugieran la existencia de un estado de hipercoagulabilidad subyacente. Pese a ello, no está clara la prevalencia de estas condiciones o el manejo terapéutico óptimo en este subgrupo de pacientes. El presente estudio tiene por objeto hacer un abordaje a estas cuestiones basándose en la experiencia de nuestro centro.

**Métodos:** Estudio transversal sobre una serie de 27 pacientes con ictus isquémico derivados a lo largo de todo 2021 desde el servicio de neurología del centro para realización de estudio de trombofilia hereditario y adquirido. El análisis de las pruebas de hemostasia se ha realizado con equipos ACL TOP 550 (Werfen®) y el estudio de trombofilia molecular con el equipo LightCycler480 II (Roche®).

**Resultados:** Los pacientes tenían una edad media de 49,0 años en el momento de aparición del ictus, un 70,4 % eran hombres. Un 3,7 % de los mismos presentaba antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y un 57,7 % tenían FOP, habiéndose realizado cierre percutáneo a un 66,7 % de los pacientes con FOP de alto riesgo. Analíticamente, destaca que un 22,2 % del total de la muestra presentaba SAF y que un 7,4 % tenía un déficit de proteína S libre confirmado. Todos los casos de SAF eran hombres y tenían una edad media de 60,8 años, mayor a la de los pacientes sin SAF ( $p = 0,01$ ). Adicionalmente, se evidenciaron un 11,1 % de incrementos de F.VIII, un 3,7 % de déficits de plasminógeno y un 33,3 % de hiperhomocisteinemia. Se observaron un 18,5 % de alteraciones combinadas, resaltando 2 casos con SAF y deficiencia de proteína S libre, ambos sin antecedentes de ETE. Ninguno de los pacientes presentó deficiencias de antitrombina III, proteína C o proteína S funcional, así como tampoco mutación del factor V Leiden o del gen de la protrombina. Se realizó un cambio en la terapia anticoagulante tras el estudio a un 25,9 % de los pacientes, de los cuales el 71,4 % fue debido al diagnóstico del SAF. La probabilidad de cambio del tratamiento tras el diagnóstico del SAF fue del 83,3 %, frente al 9,5 % de los pacientes sin SAF (PR, 8,8; IC95 % 2,2-34,3). El 95 % de los pacientes a los que no se les realizaron modificaciones no tenían SAF.

**Conclusión:** La realización de estudios de trombofilia hereditaria y adquirida es de utilidad para la identificación de estados de hipercoagulabilidad en pacientes seleccionados con ictus isquémico, especialmente para situaciones de alto riesgo trombótico

como el SAF y déficits de proteína S. Por el momento, y en concordancia con la evidencia disponible, la modificación de la actitud terapéutica en relación con estos hallazgos se realiza fundamentalmente en pacientes con SAF.

### PO-490. Prevalencia de trombofilia en pacientes cirróticos con trombosis del eje esplenoportomesentérico: experiencia en nuestro centro

Blanco Sánchez alberto; Castro Quismondo, Nerea; Rodríguez Rodríguez, Mario; Zafra Torres, Denis; Parra Virto, Esther; Ramos Moreno, Guillermo; Martínez-López, Joaquín

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Introducción:** La trombosis del área esplácnica se define como la presencia de un trombo localizado en la vena porta o sus ramas, vena mesentérica superior o esplénica. La asociación entre esta y la cirrosis está bien establecida. Menos clara es su relación con una trombofilia en estos pacientes, de forma que no existen recomendaciones sobre la indicación del estudio de trombofilia. El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de trombofilia en pacientes cirróticos con trombosis del área esplácnica en nuestro centro y describir las características clínicas de la trombosis en estos pacientes.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron los pacientes cirróticos con trombosis del eje esplenoportomesentérico en los que se llevó a cabo un estudio de trombofilia entre los años 2018 y 2022 en nuestro centro. Dicho estudio incluía la determinación de la mutación del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, proteínas C y S, antitrombina, homocisteína plasmática y anticuerpos antifosfolípido. Los datos se analizaron con SPSS (versión 25).

**Resultados:** Se estudiaron 54 casos; el 28 % eran mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años. Se detectó una trombofilia en 5 pacientes (9,3 %, IC95 % 1,2 %-17,3 %). La trombofilia más frecuente fue la mutación G20210A del gen de la protrombina en heterocigosis. Uno de los pacientes con la citada mutación presentaba además mutación del factor V Leiden en heterocigosis. Un paciente presentó anticoagulante lúpico positivo en dos determinaciones separadas 12 semanas. Dos pacientes presentaron niveles elevados de homocisteína (uno de los cuales era uno de los portadores de la mutación en el gen de la protrombina). Se detectó un déficit de proteína C, S o antitrombina en el 80 % de los pacientes, en probable relación a la hepatopatía de base. Cinco pacientes presentaban antecedentes trombóticos previos (tres de ellos en el territorio portal, uno en forma de ictus isquémico y otro en forma de TVP de miembro superior) aunque ninguno de ellos fue diagnosticado de trombofilia. Entre las distintas variables recogidas no se encontró asociación con la trombofilia (estado funcional según la escala Child-Pugh, extensión del trombo, grado de obstrucción) (Tabla I).

**Conclusiones:** El impacto de la trombofilia sobre el desarrollo de trombosis portal en cirróticos es cuestión de debate, lo cual dificulta establecer recomendaciones de cara a su despistaje.

Nuestro estudio mostró una prevalencia de trombofilia entre los pacientes cirróticos diagnosticados de trombosis del eje esplenoportomesentérico superior a la población general, pero no de manera estadísticamente significativa. Variables como la edad al diagnóstico, los antecedentes personales de trombosis, grado de obstrucción o extensión del trombo no se demostraron asociados a la presencia de trombofilia. Por tanto, de acuerdo a nuestros resultados, no serían de utilidad como criterios para guiar la indicación de estudios de trombofilia. La falta de significación estadística podría estar relación al tamaño muestral, que sin embargo no dista del manejado por la mayoría de estudios que han abordado este tema.

**Tabla I. Características de los pacientes**

Edad	Mediana (años)	Rango (años)
	61,5	23-85
	n	%
<b>Sexo</b>		
Hombres	39	72,2 %
Mujeres	15	27,8 %
<b>Etiología</b>		
Enólica	20	37 %
VHC	19	35,2 %
Criptogénica	5	9,3 %
VHC + enólica	4	7,5 %
Otras	6	11 %
<b>Child Pugh</b>		
A	36	66,7 %
B	13	24,1 %
C	5	9,3 %
<b>Trombofilia</b>		
No detectada	49	90,7 %
Hiperhomocisteinemia	1	1,9 %
G20210A en heterocigosis + hiperhomocisteinemia	1	1,9 %
G20210A en heterocigosis	1	1,9 %
G20210A en heterocigosis + Factor V de Leiden en heterocigosis	1	1,9 %
Anticoagulante lúpico	1	1,9 %
Déficit proteína C	34	63 %
Déficit proteína S	11	20 %
Déficit antitrombina	14	26 %
<b>Localización del trombo</b>		
Porta	6	11,1 %
Ramas portales	6	11,1 %
Portomesentérica	2	3,7 %
Otra	6	9,2 %

## PO-491. Manejo de la trombofilia e infertilidad: resultados preliminares de un protocolo multidisciplinar en una consulta monográfica

Argüello Marina, María; Gutiérrez Jomarrón, Isabel; Gili Herreros, Paula; Flores Ballester, Elena; Castilla García, Lucía; Aspa Cilleruelos, José María; Martínez Vázquez, Celia; López de Hontanar Torres, Guzmán; Rodríguez Barquero, Pedro Antonio; Motornaya, Gallina; García Suárez, Julio

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, aunque las guías solo recomiendan específicamente el estudio de anticuerpos antifosfolípido, ya que un resultado positivo puede dificultar la tasa de recién nacidos vivos (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. El objetivo fue analizarlos resultados de un protocolo multidisciplinar de manejo de pacientes con infertilidad y/o trombofilia, con vistas a reducir la ETEVG y mejorar la tasa de embarazos.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico y observacional de 24 pacientes en consulta monográfica de coagulopatía y patología reproductiva del HU. Príncipe de Asturias (Tabla I), de diciembre 2020 a mayo 2022. El manejo se realizó según el protocolo redactado por los servicios de Hematología, Ginecología y Reproducción, aprobado por el Comité de Trombosis (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.

**Resultados:** De la cohorte de 15 pacientes con trombofilia conocida y gestación en curso, solo el 60 % (9 pacientes) cumplió el protocolo. Las razones fueron: 4 casos con tratamiento pautado en otro centro; 1 caso de RNV previo con HBPM durante todo el embarazo (manteniéndose por petición de la paciente) y 1 caso con aborto previo en 3º trimestre, a la que se le añadió AAS hasta la semana 35. No se han registrado ETEVG o abortos en el transcurso de ninguna de las gestaciones. En la cohorte de pacientes con infertilidad y diagnóstico de trombofilia (9 pacientes), el 100 % se ajustó al protocolo al realizar el seguimiento completo en nuestras consultas. El 67 % (6 pacientes) lograron gestación: 5 sin incidencias hasta la fecha de último seguimiento (con 4 partos a término y uno a 32 semanas de gestación) y 1 caso de aborto en el 1º trimestre. De las 3 restantes, 2 están pendientes de FIV y otra intentará embarazo natural, en todos los casos con manejo según el protocolo.

**Conclusión:** 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 refleja 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 forma individualizada, teniendo en cuenta la trombofilia diagnosticada y el riesgo trombótico de cada paciente. Como princi-

pal dificultad en la aplicación de estos, destacar el alto porcentaje de pacientes que realizan tratamiento de fertilidad en otros centros y son derivados de forma tardía a consultas de hematología, siendo necesario un acuerdo y estandarización.

**Tabla I. Características demográficas de la población**

Motivo de consulta	Gestación y trombofilia (n = 15)		Infertilidad (n = 9)			
Edad mediana	33 (rango 26-39)		33 (rango 29-42)			
AP ETEV	7 % (1)		33 % (3)			
AF ETEV	13 % (2)		22 % (2)			
Fumadora	7 % (1)		0 %			
IMC > 30	13 % (2)		11 % (1)			
Recién nacido vivo previo	60 % (9)	Con HBPM 55 % (5) Sin HBPM 45 % (4)	11 % (1)	Sin HBPM 100 % (1)		
Abortos previos	46 % (7)	Sin HBPM 100 % (7)	55 % (5)	Sin HBPM 100 % (5)		
Trombofilia	Gen C46T FXII	33 % (5)	Homocigosis 60 % (3) Heterocigosis 40 % (2)	Gen C46T FXII	33 % (3)	Homocigosis 67 % (2) Heterocigosis 33 % (1)
		FV Leyden	20 % (3)		Heterocigosis 100 % (3)	FV Leyden
	Gen de la protrombina	27 % (4)	Heterocigosis 100 % (4)	Gen de la protrombina	11 % (1)	Heterocigosis 100 % (1)
	Déficit de PS	13 % (2)		Elevación FVIII	44 % (4)	
	Elevación de FVIII	7 % (1)				

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 gestantes con trombofilia genética**

	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre	Puerperio
FV Leiden, gen de la protrombina homocigotos o dobles heterocigotos	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM
FV Leiden, gen de la protrombina heterocigotos	No HBPM	No HBPM	HBPM*	HBPM
Déficit de PC o PS	HBPM si AF de 1º grado de ETE		HBPM	HBPM
Déficit de AT-III	HBPM si AF de 1º grado de ETE		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 < 80 kg, 60 mg si > 80 kg. AF: antecedentes familiares. ETE: enfermedad tromboembólica. \*HBPM SI ≥ 2 CRITERIOS: inmovilidad, varices, arteriopatía, preeclamsia, reproducción asistida, embarazo múltiple, fumadora, IMC > 30, edad > 35, FRCV, CIR, placenta previa, antecedentes familiares de 1º 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.

**PO-492. Anticoncepción y trombosis venosa cerebral**

**Moles Guerrero, María Del Mar; Almeida Zurita, Monserrat; Murillo Cortes, Victoria; Gemperle Ortiz, Natalia; Angos Vázquez, Sonia; Ortiz López, Alicia; Rivas Estaben, Irene; Dobon Rebollo, Manuela; Gavin Sebastian, Olga**

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** La trombosis de senos venosos es una entidad rara que representa < 1 % de todos los accidentes cerebrovasculares. Su prevalencia es mayor en mujeres alrededor de 34-40 años. El embarazo y uso de anticonceptivos orales con estrógenos son los factores de riesgo más frecuentes, presentando menor riesgo aquellos que contienen una progestina de segunda generación. La anticoagulación precoz, es el tratamiento principal, incluso en pacientes con hemorragia parenquimatosa secundaria; presentando una alta tasa de recanalización con baja mortalidad (5 %) y recurrencia (2-7 %). La duración del tratamiento se sitúa entre 6 meses y 1 año.

**Objetivos:** Describir las características clínicas de las mujeres con trombosis de senos venosos; analizar los factores de riesgo asociados; y determinar el impacto del tratamiento anticoagulante en la evolución.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo tipo cohortes de pacientes ingresados que presentaron trombosis de senos venosos, entre agosto de 2016 y enero de 2022, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

**Resultados:** Se registraron 27 pacientes, 14 % varones y 86 % mujeres. Se analizó únicamente el grupo de mujeres, presentando una mediana de edad comprendida entre 44 y 55 años, ninguna de ellas tenía historia previa de enfermedad tromboembólica ni antecedentes familiares relacionados. De todas ellas, solo 2 se relacionaron con la gestación, una durante el embarazo y otra en el posparto. El 33,3 % eran fumadoras y el 54,2 % asociaban tratamiento con anticonceptivos. Todas recibieron tratamiento anticoagulante, excepto una paciente por alto riesgo hemorrágico. La duración media del tratamiento fue de 9 meses. En la fase aguda se utilizó HNF o HPBM. El 37.5 % continuó con HPBM, mientras que el 50 % se sustituyó por AVK. Únicamente una paciente cambió a ACOD por intolerancia a los AVK (alopecia). En el 90 % de los pacientes se realizó RMN de control 6 meses tras el diagnóstico, repermeabilización completa en el 56.5 % y parcial en el 4,2 %. Siete pacientes no consiguieron una repermeabilización inicial, realizándose un segundo control al año donde solo uno de ellos alcanzó la revascularización. En ningún caso se registró evento tromboembólico posterior. En los pacientes que no consiguieron repermeabilización (29 %) se continuó tratamiento con antiagregación a baja dosis (AAS). La media de estancia hospitalaria se situó en 18 días, presentando una baja mortalidad con una única muerte asociada al evento. El estudio de trombofilia se realizó en el 69.6 % de los pacientes, siendo en la mitad de los casos analizados negativo. En una de ellas se realizó el Thromboincode obteniendo una mutación del Factor XII homocigótica. El resto trombofilias diagnosticadas fueron: déficit leve

de proteína S (18.8 %), mutación G1691A del Factor V Leiden heterocigótica (12.5 %), mutación del gen G20210A de la protrombina (6.3 %) y mutación del Factor XIII homocigótica (6.3 %). En todas se realizó estudio de antifosfolípidos siendo negativo (Figs. 1-3).

**Conclusiones:** El principal factor de riesgo obtenido fue el uso de anticonceptivos orales, presente en más de la mitad de los casos. La anticoagulación fue el pilar del tratamiento consiguiendo una alta revascularización y muy baja morbimortalidad asociada. Se obtuvo una baja incidencia de trombofilia, únicamente presente en ocho de las pacientes analizadas. Destacó la presencia de un elevado número de pacientes (29 %) que mantuvieron tratamiento con AAS al año del evento.

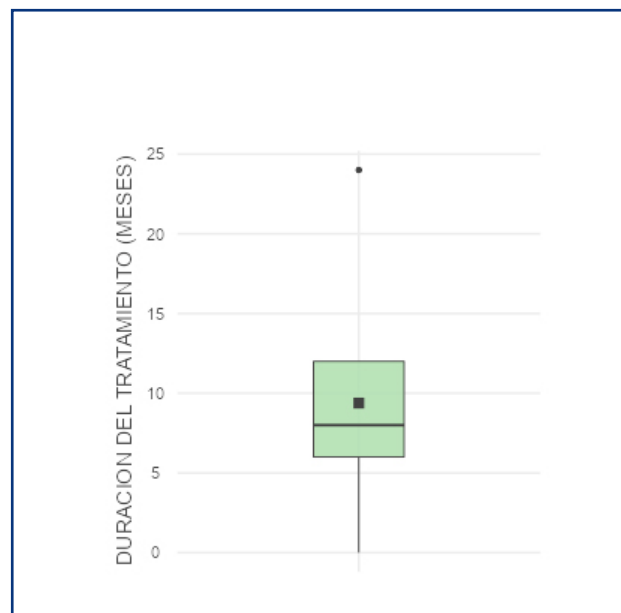


Fig. 1. Duración del tratamiento anticoagulante.

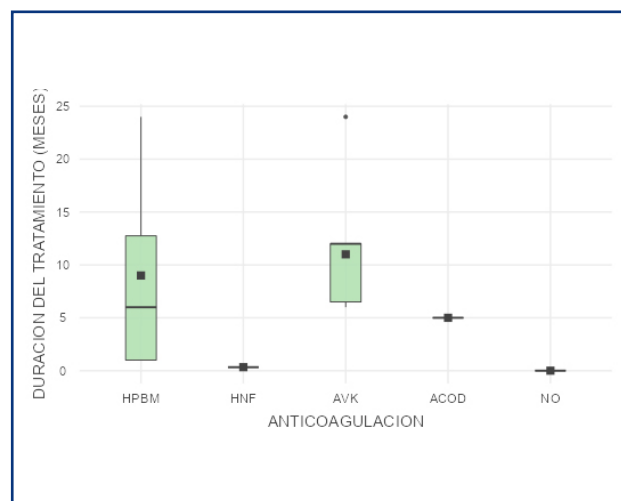


Fig. 2. Duración tratamiento anticoagulante según fármaco.

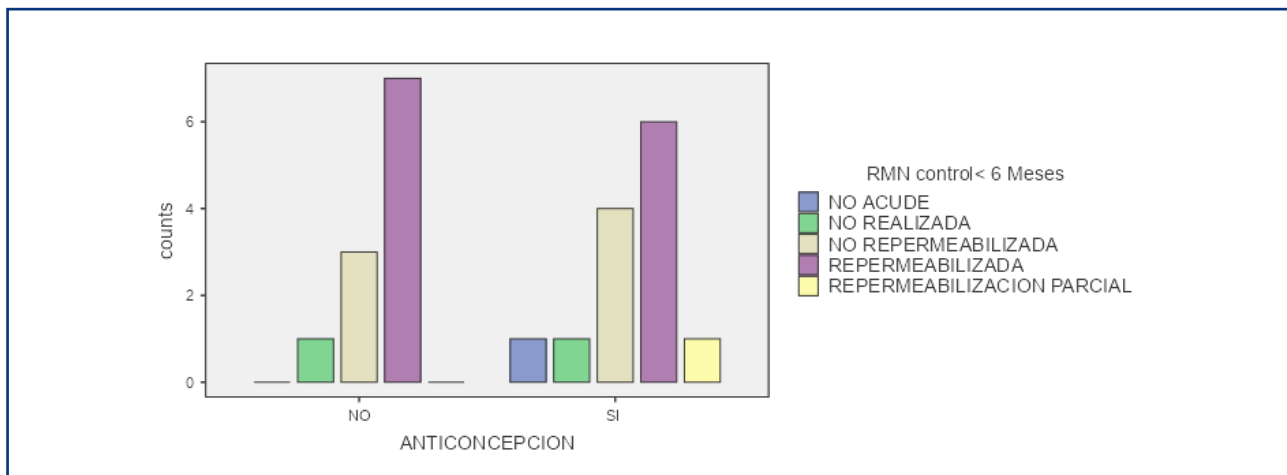


Figura 3. Repermeabilización a los 6 meses del diagnóstico.

### PO-493. Manejo del déficit congénito de antitrombina en el embarazo y puerperio

López Peña, A<sup>1</sup>; Ordás Miguélez, MS<sup>1</sup>; Rodríguez Lefler, C<sup>1</sup>; De la Morena Barrio, E<sup>2</sup>; Corral de la Calle, J; Civeira Marín, M<sup>1</sup>; Herrero Gutiérrez, MM<sup>1</sup>; López Gómez, PE<sup>1</sup>; González Resina, R<sup>1</sup>; Fernández Cuezva, L<sup>1</sup>; Obregón Membreño, J<sup>1</sup>; Moreno Carbonell, M<sup>1</sup>; González Gómez, E<sup>1</sup>; Calvo Villas, JM<sup>1</sup>; Fernández Mosteirín, N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia

**Introducción:** El déficit de antitrombina (DAT) es la trombofilia hereditaria más trombogénica conocida y en heterocigosis incrementa 15-40 veces el riesgo trombótico basal. El embarazo supone un estado procoagulante que incrementa el riesgo de trombosis, siendo máximo durante las primeras 3 semanas posparto. Además, aumenta el riesgo de abortos precoces y retraso del crecimiento intrauterino (CIR).

**Objetivos:** Describir el manejo de la gestación, parto y puerperio de mujeres con DAT, y analizar las complicaciones obstétricas, trombóticas y hemorrágicas asociadas.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de las gestaciones en mujeres con DAT hereditario controladas en nuestro centro entre enero de 1993 y febrero de 2022. Se han analizado variables demográficas, antecedentes familiares y personales, variables clínicas y aspectos terapéuticos durante la gestación y puerperio.

**Resultados:** Se han analizado 15 gestaciones en 5 mujeres con DAT hereditario, la mediana de edad durante el embarazo fue de 34 años (31-35), 13 espontáneas y 2 por métodos de reproducción asistida. Las características del diagnóstico

y las mutaciones del DAT se exponen en la [Tabla I](#). Ninguna presentaba antecedentes personales trombóticos. Dos de las pacientes presentaban antecedentes familiares trombóticos. Se observaron 6 pérdidas fetales precoces (< 11 semanas) en 3 mujeres. Una paciente presentó previo al diagnóstico de DAT un tromboembolismo pulmonar bilateral masivo y trombosis venosa profunda (TVP) a las 2-3 semanas de una pérdida fetal precoz ([Tabla I](#)). La mediana de nivel de antitrombina durante el tercer trimestre fue de 38 % (33.7-43). En 6 gestaciones (66,7 %) tras conocer el diagnóstico de DAT, se administró heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica durante la gestación y puerperio, 5 de ellas mantuvieron controles biológicos de niveles de anti-Xa. En 5 gestaciones se administró tratamiento sustitutivo ajustado a peso y nivel de antitrombina. Se utilizaron 3000-3500UI previas al parto y 1000-2500UI durante las 8-48 h posteriores ([Tablas II y III](#)). En 1 paciente (11.1 %) se objetivó TVP iliofemoral bilateral a los 4 días del parto previo al diagnóstico de DAT. No se observaron complicaciones trombóticas durante la gestación. La mayoría (6/9) fueron partos eutócicos y 2 instrumentales. En una de las gestaciones se realizó cesárea programada por CIR del segundo gemelo. El resto de los recién nacidos fueron sanos. En 3 de los embarazos aparecieron complicaciones hemorrágicas leves que cedieron con legrado y metilergometrina o con disminución de HBPM ([Tabla II](#)). Todas las pacientes presentaron anemia leve tras el parto, sin precisar soporte transfusional.

**Conclusiones:** El DAT es una trombofilia infrecuente de un alto riesgo trombótico. La gestación en pacientes diagnosticadas de esta patología supone un riesgo añadido y conlleva una alta morbimortalidad en aquellos casos que no reciben tromboprofilaxis. Asimismo, existe un incremento del riesgo de pérdidas fetales precoces en casi la mitad de las gestaciones. La profilaxis antitrombótica de inicio precoz durante la gestación y el puerperio es un tratamiento eficaz y seguro en la prevención de las complicaciones trombóticas y obstétricas en mujeres gestantes con DAT.



Tabla I. Antecedentes obstétricos y trombóticos. Características del DAT								
n (pacientes) = 5								
n	AT (%) basal	Gestaciones	Abortos	Semana de aborto	AAPP trombóticos	AAFF trombóticos	Tipo de mutación	Motivo de diagnóstico
1	49	5	3	6-7 semanas	No	No	Deficiencia congénita tipo II HBS (mutación puntual heterocigota c.235C > T; p.Arg79Cys) ( <i>AT Toyama</i> )	Abortos tempranos de repetición
2	45	2	0	-	No	Hermana afecta TVP y TEP bilateral masivo	Déficit congénito de Antitrombina I (mutación heterocigota P.PHE271SER)	Antecedentes familiares de trombosis
3	55	2	0	-	No Portadora de AL+	No	No disponible	TVP bilateral en el 4 día posparto. Embarazo previo sin incidencias
4	41	4	2	8-9 semanas	No	- Madre: 2 TVP - Tía materna TEP y 2 TVP	Déficit hereditario de Antitrombina tipo I	Antecedentes familiares de trombosis
5	40	2	1	11 semanas	No	No	Déficit congénito de Antitrombina I (mutación heterocigota P.PHE271SER)	TEP masivo bilateral + TVP 2-3 semanas tras aborto, a los 3 años gestación normal

AAPP: antecedentes personales. AAPP: antecedentes familiares. AL: anticoagulante lúpico. TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar.

Tabla II. Tratamiento y resultados en el embarazo, parto y puerperio									
n (pacientes) = 5 / Gestaciones = 9									
n	Edad	AT (%) embarazo	Tratamiento antitrombótico	Complicaciones obstétricas	Complicaciones puerperio	Semana gestacional	Tipo de parto	Analgesia	Tratamiento sustitutivo con AT
1	32	49	Enoxaparina profiláctica	CIR segundo gemelo	No	32	Cesárea programada	Intradural	No
	35	36	Enoxaparina profiláctica y tinzaparina según antiXa	No	Aumento loquios y epistaxis TTO: disminución de heparina Duración: 2-3 días	40	Parto Instrumental	Epidural	3 dosis
	34	27	Enoxaparina profiláctica según antiXa	No	NO	38	Parto Instrumental	Epidural	3 dosis
2	38	38	Enoxaparina profiláctica según antiXa	No	Restos placentarios retenidos TTO: legrado + metilergometrina Duración: 18 días	41	Eutócico	Epidural	1 dosis

Continúa en la página siguiente

<b>Tabla II (Cont.). Tratamiento y resultados en el embarazo, parto y puerperio</b>									
n (pacientes) = 5 / Gestaciones = 9									
n	Edad	AT (%) embarazo	Tratamiento antitrombótico	Complicaciones obstétricas	Complicaciones puerperio	Semana gestacional	Tipo de parto	Analgesia	Tratamiento sustitutivo con AT
	25	N/A	No	No	No	39	Eutócico	ND	No
3	31	N/A	No	No	TVP bilateral y aumento loquios TTO: trombectomía + legrado + metilergometrina Duración: 8 días	39	Eutócico	Infiltración local	No Se utilizó AT durante el tratamiento con heparina sódica por TVP.
4	31	38	Enoxaparina profiláctica según antiXa	No	No	39	Eutócico	ND	2 dosis
	34	41	Enoxaparina profiláctica según antiXa	No	No	38	Eutócico	Epidural	2 dosis
5	35	N/A	No	No	No	40	Eutócico	Epidural	No

Mediana de edad: 34 (RIC 31-35) / Mediana de niveles de AT: 38 % (RIC 33.7-43). CIR: Crecimiento intrauterino retardado. N/A: no aplicable (por diagnóstico desconocido). ND: no disponible.

<b>Tabla III. Manejo de HBPM en embarazo y puerperio según anti-Xa</b>					
n (pacientes) = 5 / Gestaciones = 9					
n	Manejo prenatal			Manejo puerperal	
	Dosis inicial	Semana de modificación	Dosis posteriores	Dosis inicial	Modificaciones
1	Enoxaparina 40 mg	-	-	Enoxaparina 40 mg/24 h	No modificaciones
	Enoxaparina 40 mg	Semana 14	Tinzaparina 4500 Ui/24 h	Enoxaparina 40 mg/24 h	A los 2 días por sangrado cambio a Tinzaparina 8000 Ui/24 h Tras otros 2 días con sangrado a esa dosis cambio a Tinzaparina 4500 Ui/24h manteniéndola durante 6 semanas
2	Enoxaparina 40 mg	Semana 16	Enoxaparina 60 mg/24 h	Enoxaparina 60 mg/24 h	No modificaciones
	Enoxaparina 40 mg	Semana 16	Enoxaparina 60 mg/24 h	Enoxaparina 40 mg/12 h	A las 2 semanas cambio a enoxaprina 60 mg/24 h A las 4 semanas cambio a enoxaparina 40 mg/24 h manteniéndola hasta el final
3	No tratamiento con HBPM por diagnóstico desconocido				
	No tratamiento con HBPM por diagnóstico desconocido				
4	Enoxaparina 40 mg	Semana 7	Enoxaparina 60 mg/24 h	Enoxaparina 40 mg/24h	A los 3 días cambio a enoxaparina 60 mg/24 h manteniéndola hasta el final
		Semanas 18	Enoxaparina 40 mg/12 h		
		Semana 24	Enoxaparina 60 mg/12 h		
	Enoxaparina 40 mg	Semana 6-7	Enoxaparina 60 mg/24 h	Enoxaparina 40 mg/24 h	No modificaciones
5	No tratamiento con HBPM por diagnóstico desconocido				

### PO-494. Características clinicobiológicas y riesgo de trombosis en síndromes mieloproliferativos crónicos con mutación de calreticulina (CALR)

Martínez de Sola, Montserrat; Perea Duran, Granada; Muñoz Marín, Luz; Baena Díez, Neus; Papaleo, Natalia

Hospital Univesitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

**Introducción:** Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) se caracterizan por presentar un incremento de los eventos trombóticos tanto arteriales como venosos. Se ha observado que el riesgo trombótico varía en función de las alteraciones moleculares que presenten dichas neoplasias (JAK2, CALR, MPL). Se ha descrito que la mutación de CALR (CALRm) se asocia a un menor riesgo trombótico y se comporta como una entidad clínico-patológica propia.

**Objetivo y método:** Se han revisado de forma retrospectiva 27 pacientes (pt) diagnosticados de trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF) con CALRm entre enero de 2010 y abril de 2022 en nuestro centro. Se describen las características clínicas, analíticas y la tasa de trombosis de las TE y MF CALRm.

**Resultados:** Se ha detectado la CALRm en un 15 % de los pt afectos de TE y MF (27/178) entre 2010-2022. Se incluyen: 22 pt con TE (82 %), 4 pt con MF en fase celular (15 %) y 1 con MF primaria (3 %). La mediana de edad fue de 71 años (43-91). El 67 % eran hombres; el 74 % tenían factores de riesgo cardiovascular y un 19 % habían sufrido un evento vascular previo al diagnóstico de NMPc. El 67 % presentaban la CALRm tipo 1 o tipo 1 *like*. Para los 22 pt afectos de TE: el 64 % eran de riesgo trombótico alto según ELN y 50 % de riesgo intermedio-alto según el IPSET-T. A nivel analítico la media de hemoglobina: 138 g/L (117-160), leucocitos:  $8.5 \times 10^9/L$  (5.8-15.9) y plaquetas:  $839 \times 10^9/L$  (423-1900). El 70 % realizaban tratamiento antiagregante y citorreductor. Con una mediana de seguimiento de 7 años: la tasa de trombosis fue 7 % (2/27): uno en forma de TEP y otro de angina inestable. Ambos realizaban tratamiento antiagregante. No se han encontrado diferencias significativas entre realizar o no tratamiento antiagregante. La supervivencia de la serie fue del 97 % y 3 pt (11 %) se transformaron a MF. Se han comparado los tipos de CALRm: el tipo 2 presenta mayor cifra de plaquetas ( $p = 0.25$ ) y el tipo 1 mayor riesgo trombótico ( $p = 0.23$ ) sin ser estadísticamente significativo. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en el resto de parámetros analíticos.

**Conclusión:** Nuestros datos confirman la baja tasa de trombosis de los pt con CALRm a diferencia de los pt con mutación de JAK2, tal y como indica la literatura. Tampoco hemos visto diferencias entre la CALRm tipo 1 y 2 con la limitación de que se trata de una serie de pocos pacientes.

*Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.*

### PO-495. Complicaciones trombóticas arteriales y venosas poco frecuentes en pacientes con síndrome de Bernard Soulier y trombostenia de Glanzmann

Sánchez-Fuentes, Ana<sup>1</sup>; Zamora-Cánovas, Ana<sup>1</sup>; Candel, Faustino<sup>2</sup>; Varo, María José<sup>3</sup>; Nicolás-Sandoval, Ana<sup>1</sup>; Palma-Barqueros, Verónica<sup>1</sup>; Revilla, Nuria<sup>4</sup>; Rodríguez-Alén, Agustín<sup>5</sup>; Marín-Quílez, Ana<sup>6</sup>; Torrecillas, Alexandra<sup>1</sup>; Díaz-Asenjo, Lorena<sup>6</sup>; Vicente, Vicente<sup>1</sup>; Lozano, María L<sup>1</sup>; Bastida, José María<sup>1,7</sup>; Rivera José<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca. CIBERER-U765. Murcia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital General Universitario, de Albacete. Albacete. <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. <sup>6</sup>Departamento de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca. <sup>7</sup>Coordinadores del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

**Introducción:** Los pacientes con Síndrome de Bernard Soulier (SBS) y Trombastenia de Glanzmann (TG) presentan complicaciones hemorrágicas frecuentes y relevantes debido a una marcada disfunción plaquetaria, mientras que los eventos trombóticos son muy raros.

**Métodos:** Revisamos las historias clínicas de dos parejas de hermanos no emparentados del Proyecto Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos (GEPAC). Los casos A1 (mujer, 61 años) y A2 (hombre, 59 años) fueron diagnosticados con SBS debido a la variante homocigota de GP9 c.182A > G [p.Asn61Ser]. Los casos B1 (mujer, 23 años) y B2 (hombre, 16 años) tenían TG tipo II causados por la variante homocigota ITGA2B c.2113T > C [p.Cys705Arg].

**Resultados:** El sangrado mucocutáneo es la característica clínica más relevante, y casi exclusiva, a lo largo del seguimiento de los pacientes A1 (ISTH-BAT = 12) y B1 (ISTH-BAT = 4), siendo menos grave en A2 (ISTH-BAT = 2) y B2 (ISTH-BAT = 2). El caso A2, a la edad de 58 años, ingresó en el hospital debido a una clínica de angina de pecho, realizándose una angiografía coronaria que reveló una enfermedad grave en las arterias coronarias derecha y circunfleja. Se realizó una angioplastia coronaria percutánea (ACP) con implantación de cinco stents liberadores de fármacos (SLF), y fue dado de alta con tratamiento estándar con aspirina y clopidogrel. Caso B1, ingresó en el hospital a los 21 años por disnea y fiebre. Los hallazgos de laboratorio mostraron hemoglobina baja y dímero D elevado. La angiografía pulmonar por tomografía computarizada mostró trombosis de la arteria lingular. Se le retiraron los anticonceptivos orales y recibió anticoagulación a dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 5 meses. Los estudios de trombofilia (antitrombina, proteínas C y S, anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido, FV Leiden y mutación G20210 de la protrombina) fueron negativos. Dos meses después del episodio trombótico fue diagnosticada de infección por SARS-CoV-2 no complicada.

**Conclusión:** Estos pacientes ilustran que la disfunción plaquetaria en SBS y GT no excluye de complicaciones trombóticas, las cuales pueden ser desencadenadas por factores genéticos y ambientales individuales. En ambos casos, la doble antiagregación y la anticoagulación a dosis plenas no conllevaron complicaciones hemorrágicas.

*Financiación: ISCIII&Feder-PI20/00926-PMP21/00052; GRS2314/A/2021; FMM-AP172142019; SETH.*

**PO-496. Hipercoagulabilidad, trombosis y síndrome de Prader Willi**

Vallès Cardona, Griselda<sup>1</sup>; Perea Duran, Granada<sup>1</sup>; Corripio Collado, Raquel<sup>1</sup>; Caixàs Pedragos, Assumpció<sup>1</sup>; Vilalta Seto, Noelia<sup>2</sup>; Souto Andrés, Juan Carlos<sup>2</sup>; Selvas Martínez, Montserrat<sup>1</sup>; Martínez Sevilla, Eva<sup>1</sup>; Pareja Franganillo, Rocío<sup>1</sup>; Llobet Lorente, Dolors<sup>2</sup>; Obiols Arderius, Joaquim<sup>1</sup>; Guiu Anfruns, Joaquina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** El síndrome de Prader Willi (SPW) es la causa sindrómica más frecuente de obesidad. Estos pacientes presentan aumento del tejido adiposo y una alteración hipotalámica que provoca hiperfagia y que es causa de obesidad mórbida y de las complicaciones metabólicas derivadas de esta. El tratamiento con hormona de crecimiento mejora la morfología y composición corporal, la función respiratoria y la calidad de vida, tanto en niños como en adultos. Una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes son las complicaciones cardiovasculares y la trombosis. Un 7 % de las muertes son secundarias a tromboembolismo pulmonar (TEP). Se ha objetivado que los pacientes SPW presentan un mayor riesgo de trombosis que los individuos obesos no-SPW. El objetivo del estudio es evaluar el posible estado de hipercoagulabilidad en pacientes SPW.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio de hipercoagulabilidad en una serie de pacientes con SPW controlados en la Unidad de Experiencia Clínica-SPW del Hospital Parc Taulí. Los estudios realizados incluyen: estudio básico de hemostasia, fibrinógeno y dímero-D y estudio de trombofilia (antitrombina III, proteínas S y C, anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos antifosfolípido, mutación G20210A de la protrombina (MFII), mutación G1691A del factor V (FVL), factor VIII (FVIII) y factor von Willebrand (FVW)). Otros estudios realizados: PFA-200 y tromboelastograma (TEG).

**Resultados:** Se han analizado los datos de 49 pacientes con SPW (31M/18H). 26 adultos y 23 niños. La mediana de edad fue de 26 años en adultos (rango 18-52) y 8 en niños (rango 2-16). El 100 % de los pacientes pediátricos y el 42,3 % de los adultos recibían tratamiento con hormona de crecimiento. El 65 % de los adultos presentaba un IMC > 30 y un 21 % de los pacientes pediátricos eran obesos según IMC corregido por edad. Un 57 % de los adultos presentaban un SAOS y como factores de riesgo cardiovascular: 10 % HTA, 18,4 % diabetes, 14,3 % dislipemia. Se han detectado un 2 % de eventos trombóticos. El estudio básico de hemostasia, fibrinógeno y dímero-D fueron normales en todos los casos. No se detectó ningún déficit de proteínas C, S ni antitrombina. La incidencia de mutaciones genéticas (MFII y FVL) en la población SPW fue la misma que en la población general. Se detectó presencia de AL en un 6 % de pacientes y de anticuerpos anticardiolipina en un 3 %. Destaca una elevación del FVW y del FVIII en el 26 % y 23,9 % de los pacientes, respectivamente. No se ha observado alteraciones en el PFA-200. El tromboelastograma se pudo realizar en 38 pacientes: 76 % de los casos presentan alteraciones que podrían indicar hipercoagulabi-

dad como son una disminución del tiempo r al inicio del coágulo y un discreto aumento del ángulo y de la amplitud máxima.

**Conclusiones:** Los pacientes SPW podrían presentar un estado de hipercoagulabilidad que les podría conferir un mayor riesgo de trombosis. Aunque los datos son aún preliminares, estos pacientes presentan niveles elevados de FVIII y FVW y un patrón en el tromboelastograma que indicaría hipercoagulabilidad. La baja tasa de trombosis observada en nuestra población se debe probablemente al elevado porcentaje de pacientes tratados con hormona de crecimiento.

*Financiación: Beca SEEP Josea Igea 2021.*

**PO-497. Desarrollo de síndrome antifosfolípico catastrófico secundario a leptospirosis. A propósito de un caso**

Pimentel Villar, María Amparo; Cabrera Romero, Ana; Colacio Moyano, Enrique; López López, Juan Antonio

Hospital Universitario de Jaén. Jaén

**Introducción:** El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) es un fenómeno poco frecuente, que ocurre en menos del 1 % de los pacientes con SAF. Se caracteriza por eventos de oclusión vascular que afectan especialmente a vasos de calibre pequeño, pudiendo comprometer diferentes órganos de manera simultánea. Su instauración suele ser rápida y tiene una mortalidad elevada, superior al 50 %. La mitad de los casos de SAFc son primarios y la otra mitad secundarios a diversos factores: infecciones (45 %), cirugías (17 %), neoplasias (15 %) y otras. Las manifestaciones de fallo orgánico más frecuentes son renales, pulmonares y neurológicas. Analíticamente destaca la trombocitopenia y la presencia de anticuerpos anticardiolipina, lúpico o, en menor frecuencia, antiglicoproteína. La leptospirosis es una zoonosis, causada por una espiroqueta, de amplia difusión mundial; sin embargo, se han descrito pocos casos en nuestro país. La mayoría de los pacientes tienen formas leves y tan solo el 10 % cursan con leptospirosis grave o enfermedad de Weil, con fiebre, ictericia, hemorragias tisulares y fallo renal agudo. Reportamos el caso de una paciente con SAFc probable secundario a infección por leptospirosis.

**Caso clínico:** Mujer de 73 años, de nacionalidad francesa, residente en España desde hace dos semanas, sin antecedentes personales de interés. Acude al servicio de urgencias por fiebre e ictericia de cinco días de evolución. Se realiza analítica destacando una bicitopenia con trombopenia severa (17.000/mm<sup>3</sup> plaquetas) y anemia (Hb 10 g/dl), elevación de bilirrubina 14 mg/dl a expensas de directa (13 mg/dl) con transaminasas normales, alteración de la función renal y elevación de reactantes de fase aguda. Durante su estancia en observación presenta empeoramiento clínico con hipotensión, taquicardia, anuria e hipoperfusión con livideces en manos. Tras empeoramiento del hemograma, con Hb de 5.3 g/dl y 10.000/mm<sup>3</sup> plaquetas, se contacta con Hematología, que amplía analítica descartando hemólisis y visualiza frotis de sangre periférica, en el cual no se observan esquistocitos ni células inmaduras y se confirma trombopenia real. Se realiza

TAC *body* sin hallazgos significativos. Continúa empeoramiento clínico requiriendo ingreso en unidad de cuidado intensivos (UCI) por fallo multiorgánico (FMO) y shock séptico, iniciándose medias de soporte, antibioterapia empírica y corticoterapia. Se solicitan serologías, cultivos y marcadores de autoinmunidad. En las primeras horas en UCI presenta empeoramiento progresivo con fallo renal que requiere hemofiltro y fracaso respiratorio con hemorragia alveolar que requiere ventilación mecánica. En los resultados analíticos destaca anticuerpos anticardiolipina IgM+ en título elevado (> 146). Ante la sospecha de SAFc probable y la situación de FMO, se inicia plasmaféresis, dosis altas de corticoides, inmunoglobulinas y anticoagulación, con mejoría clínica en los días siguientes (Tabla I). Dada la presencia de ictericia sin citólisis, fallo renal y trombocitopenia, se plantea el diagnóstico diferencial de leptospirosis, por lo que se solicita serología con resultado IgM positivo y se inicia antibioterapia con Doxiciclina y Ceftriaxona. En los días siguientes, presenta mejoría progresiva pudiendo retirarse drogas vasoactivas, desintubar y ser alta a planta y finalmente a domicilio.

#### Discusión:

1. En pacientes con fiebre, ictericia, trombocitopenia y fallo renal agudo, debe sospecharse leptospirosis.
2. Ante la sospecha de SAFc es fundamental la instauración precoz de tratamiento y buscar posibles causas secundarias desencadenantes.

**Tabla I. Criterio de SAF catastrófico**

1. Evidencia clínica de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos <sup>(a)</sup>
2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana.
3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en la menos un órgano <sup>(b)</sup>
4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (AL o AAC) <sup>(c)</sup>

SAF catastrófico definitivo: los 4 criterios

SAF catastrófico probable

- Los 4 criterios, excepto afectación de solo 2 órganos, sistemas o tejidos
- Los 4 criterios, excepto la confirmación en una segunda determinación de la presencia de los AAF al menos 6 semanas después, debido a la muerte prematura del paciente
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de la tercera trombotosis después de la primera pero antes de un mes, pese a anticoagulación

<sup>(a)</sup> Generalmente, evidencia clínica de trombotosis, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afección renal se define por un incremento del 50 % en la creatinina sérica, hipertensión grave (> 180/100 mm Hg) y/o proteinuria (> 500 mg/24 horas)

<sup>(b)</sup> Para la confirmación anatomopatológica, deben estar presentes signos de trombotosis, aunque en ocasiones puede coexistir una vasculitis.

<sup>(c)</sup> Si el paciente no ha sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación analítica requiere que la presencia de AAF sea detectada en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas (no necesariamente en el momento de la trombotosis), según los criterios preliminares para la clasificación de SAF definitivo.

## PO-498. Déficit de factor von Willebrand (FvW) en pacientes con eventos adversos de la gestación (EAG). Desequilibrio hemostático como desencadenante de patología gestacional

Simón González, M L; Rodríguez de Cía, J F; de Miguel Fernández, S; Magaña Sánchez, A; Sáez Sáez, A; Tobar Izquierdo, M

Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid

**Introducción:** Las alteraciones que aportan riesgo trombotico se han asociado ampliamente al riesgo de eventos adversos de la gestación (EAG), pero rara vez se plantea la posible asociación con riesgos hemorrágicos, sobre todo, sin historia hemorrágica previa. Valoramos en este trabajo la incidencia y posibles repercusiones del déficit de FvW en pacientes con problemas gestacionales.

**Métodos:** Se determinó FvW:Ag y FvW:CoR a pacientes con trombopenia en gestación, abortos previos y/o eventos, o riesgo, tromboembólico ya conocido, desde junio/2020 a junio/2021. A las pacientes valoradas por abortos previos, se pautó Bemiparina 2500/24 h si FvW bajo, desde el inicio de la gestación o desde ovulación en las pacientes con abortos muy precoces. Se recomendó evitar pautas con ac. Acetilsalicílico. Se realizó una segunda determinación de FvW y, si se había normalizado, se pautaba Bemiparina 3500, y Bemiparina 5000 si Anti-Xa < 0.18 U/mL, retraso crecimiento intrauterino, Índice de Pulsatilidad > 95 o molestias importantes por varices.

**Resultados:** Se estudiaron 132 pacientes, solo una paciente refería sangrado excesivo tras una extracción dental. 31 (23,4 %) presentaron en algún momento de su valoración déficit de FvW. 4 pacientes iniciaron su gestación con déficit de FvW y al final de la gestación FvW > 200 %. Solo 4 (3 %) pacientes mantuvieron toda la gestación su déficit de FvW, pero 16 pacientes tuvieron déficit de FvW en revisión posparto. De las 31 pacientes con déficit de FvW, 21 habían tenido previamente abortos, un total de 52 abortos. Veintitrés pacientes controlaron la gestación según las pautas descritas y tuvieron 26 gestaciones, todas ellas a término, sin ninguna incidencia relevante en toda la gestación y adecuado peso al nacimiento.

#### Conclusiones:

1. Valorando la relevancia que puede tener el déficit de FvW en el control del riesgo de EAG, por el uso de antiagregantes y anticoagulantes, y afectando a más del 20 % de pacientes con problemas gestacionales previos, se considera necesario el estudio de FvW en gestantes con patología hematológica durante la gestación, así como en abortos de repetición y otros EAG.
2. Por otra parte, por la frecuencia expuesta del déficit de FvW en pacientes con problemas gestacionales, se desaconseja el uso sistemático de ac. acetilsalicílico en dichas pacientes.
3. En nuestras pacientes, la pauta con bemiparina ha permitido controlar el riesgo de problemas gestacionales, incluidas pacientes con abortos de repetición que recibieron en abortos previos profilaxis con enoxaparina,



tinzaparina y/o adiro. La bemiparina con su mayor vida media, menor pico de actividad inicial y su mejor relación Anti-Xa/Anti-IIa puede favorecer un mayor *equilibrio hemostático* con mejores resultados en este tipo de pacientes, tal y como otras revisiones de nuestras pacientes confirman.

4. Estos datos orientan a buscar ese *equilibrio hemostático* en pacientes con problemas gestacionales y no solo el riesgo trombótico que, tras muchos años de estudio, no justifica un alto porcentaje de EAG.
5. Podemos plantear que el embarazo en algunas mujeres desencadena un evento semejante a la *CID*, de baja expresión sistémica, pero que sin la profilaxis adecuada provocará abortos, preclampsia, *abruptio placentae*, bajo peso y, en las formas más agresivas, como ya se ha descrito ampliamente en la literatura desde hace décadas, cuadros típicos de *CID*. Es por ello, que el abordaje debe realizarse de forma precoz y controlando el riesgo trombótico pero, sin duda, también el riesgo hemorrágico que, sin dicho control, estimulará mayor riesgo trombótico pudiendo llevar al fallo multiorgánico.

#### PO-499. Impacto de un protocolo de prevención de recaídas clínicas usando rituximab en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTA)

Marín Sánchez, Elena; Fernandes de Figueiredo, Eduardo; Gutiérrez Pastor, Natalia; Morillas Franco, Marina; López Marín, Javier; Tarín Rodrigo, Fabián; Hernández Mateo, Luis

Hospital General Universitario Dr. Balmis. Elche, Alicante

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTA) es una microangiopatía trombótica de alta letalidad y baja incidencia, causada por una reducción de la actividad de la proteína ADAMTS13, debida a la presencia de un autoanticuerpo inhibidor. Generalmente cursa con múltiples recaídas, especialmente el primer año. Nuestro objetivo fue establecer un protocolo de seguimiento para prevenir las recaídas clínicas.

**Métodos:** Desde febrero de 2015 se llevó a cabo un protocolo consistente en la monitorización periódica cada 6 meses de la actividad ADAMTS13 y la administración de rituximab ante actividad inferior al 10 %, sin esperar a la recaída clínica. Analizamos un total de 20 pacientes con diagnóstico de PTTA en seguimiento por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario Doctor Balmis. Se excluyeron de la muestra inicial de 24 pacientes dos casos de PTT congénita y dos casos de éxitos en las primeras 24 h. Se contabilizó el número de recaídas previas y posteriores al inicio del protocolo, calculándose la tasa anual de recaídas para cada uno de los periodos de seguimiento. Se realizó una prueba de contraste de hipótesis para analizar estadísticamente los datos obtenidos (Wilcoxon).

**Resultados:** La edad media al diagnóstico de los pacientes incluidos fue de  $49.55 \pm 14.15$  años. De ellos, 70 % (14) fueron mujeres y 30 % (6) varones. El tiempo medio de seguimiento fue de  $5.90 \pm 7.89$  años preprotocolo y  $5.65 \pm 1.98$  posprotocolo. Determinamos la tasa media anual de recaídas preprotocolo que fue de  $0.26 \pm 0.46$  y posprotocolo que fue de  $0.02 \pm 0.08$ . Se realizó un contraste de hipótesis mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, obteniendo un p valor de 0.007 (Tabla I).

**Conclusiones:** La utilización de un protocolo de monitorización de ADAMTS13 y administración de rituximab de manera preventiva disminuye el número de recaídas clínicas en los pacientes con PTT adquirida en seguimiento por nuestro centro.

Paciente	Género	Edad	Años de seguimiento preprotocolo	Años de seguimiento posprotocolo	Recaídas preprotocolo	Recaídas posprotocolo	Recaídas evitadas	Tasa anual preprotocolo	Tasa anual posprotocolo
1	M	58	32	7	4	1	1	0.13	0.14
2	F	30	16	7	1	0	0	0.06	0
3	F	54	12	7	0	0	0	0	0
4	F	64	11	7	4	1	0	0.36	0.14
5	M	45	10	7	1	0	0	0.1	0
6	F	65	9	7	9	0	2	1	0
7	F	56	7	7	0	0	0	0	0
8	F	45	6	7	1	0	0	0.17	0
9	M	74	6	7	1	0	0	0.17	0
10	F	34	4	7	2	0	0	0.5	0
11	F	63	4	7	3	2	0	0.75	0.29

Continúa en la página siguiente



Paciente	Género	Edad	Años de seguimiento preprotocolo	Años de seguimiento posprotocolo	Recaídas preprotocolo	Recaídas posprotocolo	Recaídas evitadas	Tasa anual preprotocolo	Tasa anual posprotocolo
12	M	39	1	7	2	0	2	2	0
13	F	35	-	7	-	0	1	-	0
14	M	30	-	5	-	0	2	-	0
15	F	47	-	4	-	0	0	-	0
16	F	51	-	3	-	0	0	-	0
17	F	67	-	3	-	0	0	-	0
18	F	25	-	3	-	0	1	-	0
19	F	47	-	2	-	0	0	-	0
20	M	62	-	2	-	0	0	-	0

### PO-500. Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis: descripción de una serie de casos

Prieto Martínez, Pablo; Romera Martínez, Irene; García García, Álvaro; Liébana Villela, Marta; Bueno Cabrera, José Luis; Monsalvo Saornil, Silvia; Duarte Palomino, Rafael Francisco; Fernández Maqueda, Cristina

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

**Introducción:** La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) supone una complicación grave que se asocia a la aparición de trombosis venosa o arterial. Fisiológicamente se basa en la aparición de anticuerpos de tipo IgG anti-complejo PF4/heparina, desencadenando una activación plaquetaria y endotelial que conduce a la formación de grandes cantidades de trombina. La TIH está ampliamente descrita con el uso de heparina no fraccionada (HNF) en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas (sobre todo ortopédica y cardiovascular). En el caso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) la incidencia es inferior al 0,5 % de los pacientes expuestos.

**Métodos:** Se describe de manera retrospectiva la experiencia en nuestro centro. Se incluyen datos de cuatro pacientes en tratamiento profiláctico con HBPM, diagnosticados de TIH entre 2017 y 2021 con cuadro clínico compatible (escala probabilidad "4T" = 4 puntos) y confirmación de anticuerpos anti-FP4/heparina mediante ELISA.

**Resultados:** Se trata de 4 pacientes quirúrgicos (3 varones y una mujer) de entre 63 y 77 años. Dos de ellos sometidos a cirugía cardiovascular, uno a cirugía ortopédica (prótesis rodilla) y uno a trasplante bipulmonar. Todos ellos recibieron HBPM a dosis profiláctica posquirúrgica. En el momento del diagnóstico, según la escala de probabilidad el 75 % presentaba 7 puntos (alta) y el 25 % presentaba 5 puntos (intermedia). El 100 % de los pacientes desarrollaron trombopenia en una mediana de 6,5 días desde el inicio (rango de 2 a 18 días) y con una cifra mínima en el recuento de plaquetas que osciló entre 29.000/uL y 44.000/uL (mediana 29.500/uL). Se demostró trombosis en todos los pacientes (una trombosis venosa yugular; un TEP agudo bilateral acabalgado, una trombosis de aorta ascendente y en vena yugular interna; y una trombosis poplítea distal). La media de tiempo desde el inicio de la trombocitopenia hasta el diagnóstico definitivo y cambio de anticoagulación fue de 13 días. En tres de ellos se cambió la HBPM por Fondaparinux, y solo uno recibió Argatrobán. La mediana de tiempo hasta la resolución de la trombocitopenia fue de 4 días (rango 3 a 9 días).

**Conclusiones:** La TIH es una complicación poco frecuente pero grave de la utilización de anticoagulantes tipo heparina, que a pesar de ser más frecuente con HNF, puede también aparecer con HBPM, fármaco ampliamente prescrito en los pacientes hospitalizados. El inicio progresivo y la presencia de otras complicaciones en los pacientes ingresados dificultan el diagnóstico precoz, por lo que la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo, es fundamental para realizar una modificación temprana de la anticoagulación y disminuir así el riesgo trombótico en estos pacientes.



# Publicación



## COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

### PB-106. Reducción drástica de consumo de factor en hemofilia B

Cantera Estefanía, Rodrigo; Méndez Navarro, Gala Aglalia; González Ponte, María Luisa; Abando Casuso, María; Fernández Barge, Tatiana; Martín Lorenzana, David; Ocio San Miguel, Enrique María; González-Mesones Galán, Belén

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** Los pacientes con hemofilia precisan tratamiento sustitutivo con factor de forma crónica y las infusiones intravenosas frecuentes merman su calidad de vida. En los últimos años han aparecido concentrados de factor VIII y IX de vida media extendida que podrían paliar estos problemas.

**Material y métodos:** Exponemos el caso de un paciente con Hemofilia B grave en profilaxis con factor IX de vida media extendida desde septiembre de 2020.

**Resultados:** Varón de 23 años diagnosticado de Hemofilia B grave (nivel basal de factor IX 0.5 %) a los 5 meses de vida, recibiendo la primera exposición de factor IX recombinante (Benefix® 40 UI/kg, 2 dosis) por hemorragia bucal a los 13 meses. Inicia profilaxis con factor IX plasmático (Mononine® 70 UI/kg 1 dosis semanal) desde los 2 años hasta los 6, cuando sufre primer hemartros en tobillo, cambiando a Benefix® 30 UI/kg dos días a la semana. A los 15 años abandona el seguimiento en consultas y se

administra la profilaxis de forma errática, sufriendo como complicación a los 18 años un hematoma espontáneo en psoas iliaco que requiere ingreso hospitalario y tratamiento intensivo con factor IX (Fig. 1). Tras el episodio vuelve a asistir a consultas, pero persistiendo escasa autopercepción de la importancia del tratamiento. A los 21 años comienza tratamiento con factores de vida media larga extendida (Alprolix® 100 UI/kg) cada 10 días. Tras 4 meses de profilaxis sin complicaciones hemorrágicas (con un nivel valle del 10.8 %) se espacian las infusiones a 14 días durante 8 meses (con un nivel valle del 6.3 %), y posteriormente a 21 días. A los 23 años sufre un traumatismo craneal con última administración de Alprolix® 72 horas antes y dosificación de factor IX del 33.8 %, sin hemorragia en TAC craneal. No requiere ingreso ni administrar factor adicional. Durante el tratamiento con factores de vida media extendida se ha administrado el factor correctamente y permanece sin dolor articular, sin reacciones alérgicas, hemorragias espontáneas ni desarrollo de inhibidor. Las administraciones anuales de factor se han reducido de 104 a tan solo 17, lo que implica una notable mejora en la calidad de vida referida por el paciente y un aumento de la adherencia al tratamiento.

**Conclusión:** Desde la introducción del factor IX de vida media extendida se mejora el cumplimiento terapéutico, sin presentar episodios hemorrágicos. Los nuevos factores de vida media larga extendida permiten reducir el número de infusiones, mejorando la calidad de vida de los pacientes y aumentando la adherencia terapéutica, como en el caso que presentamos. Esto, posiblemente, optimice los resultados de la profilaxis a largo plazo y permita reducir el consumo de factor y los gastos hospitalarios derivados de la hospitalización.

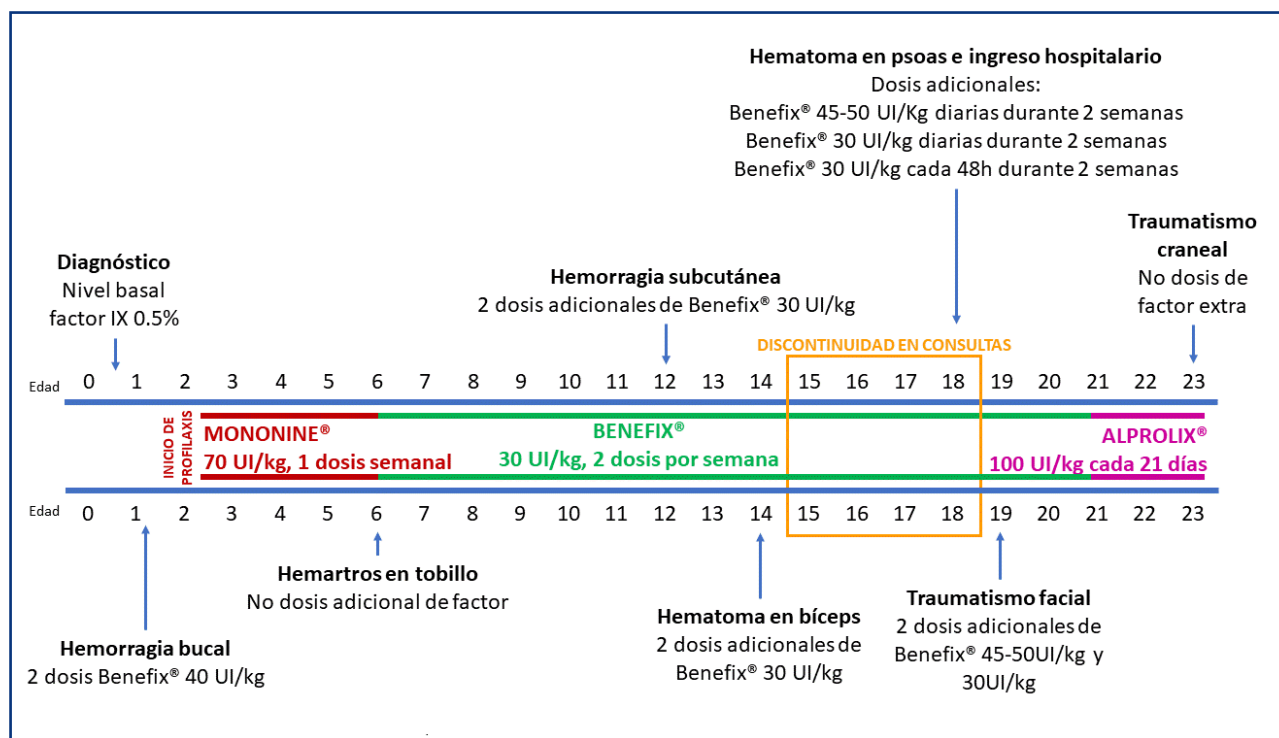


Figura 1. Episodios hemorrágicos más relevantes del paciente, profilaxis y tratamiento con factor IX.

**PB-107. Disfibrinogenemia congénita familiar**

**Martínez Chinchilla, Carlos<sup>1</sup>; García-Donas, Gloria<sup>1</sup>; Vargas de los Monteros, María Teresa<sup>2</sup>; Manzanares Pérez, Marina<sup>1</sup>; García, María<sup>1</sup>; Rodríguez Fernández, Alicia<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La disfibrinogenemia congénita familiar (DCF) es una alteración cualitativa del fibrinógeno poco frecuente con una prevalencia estimada de 15 entre 100.000 pacientes.; Se caracteriza por un estudio de fibrinógeno cuantitativo normal con fibrinógeno cualitativo alterado. La clínica es frecuentemente de hemorragia aunque es muy variada. Se han descrito paradójicamente casos asociados a trombosis tanto venosa como arterial debido a una posible resistencia a la fibrinólisis. Generalmente los tiempos de coagulación básicos (TP y TPTA) en pacientes con hipodisfibrinogenemia son normales con TT y TR prolongados, si bien hay algunos estudios que encuentran TP aumentado según el tipo de reactivo.

**Objetivos:** Analizar clínica, diagnóstico y presentación de la DCF a partir de un caso y familiares en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVM).

**Material y método:** Los datos clínicos fueron recogidos a través de la historia clínica DAE-Diraya. Las muestras de sangre venosa fueron analizadas usando el coagulómetro Sysmex CS-2500 con siguientes reactivos de Siemens: TP- Tromborel S; TPTA- Actin FS; TT- Thromboclotin; TR- Batroxobin, Fibrinógeno (Clauss)-Thrombin. Adicionalmente ROTEM en caso *propositus*. Para Fibrinógeno cuantitativo se usó técnica de FNevelometría con reactivo de Siemens N Antiserun to Human fibrinogen. El estudio genético se hizo con secuenciación NGS del exoma dirigido de 3 genes asociados a DCF con Kit Twist HCExome\_V2 con la plataforma NextSeq 1000 sequencing system (Illumina).

**Resultados:** Paciente de 50 años sin antecedentes trombóticos ni hemorrágicos (múltiples intervenciones quirúrgicas sin incidencias) que acude a consulta para estudio de trombofilia tras episodio de trombosis de vena central de la retina (TVCR). En el estudio de trombofilia destaca fibrinógeno de Clauss disminuido con prolongación de TT y TR por lo que se amplió estudio con Fibrinógenos cuantitativo, ROTEM (Fig. 1) y estudio genético con diagnóstico definitivo de DCF por variante patogénica de fenotipo autosómico dominante c.902G>A p.(Arg301His). Se extendió estudio a hijas asintomáticas que presentan misma alteración analítica y genética. Ver datos en [tabla I](#).

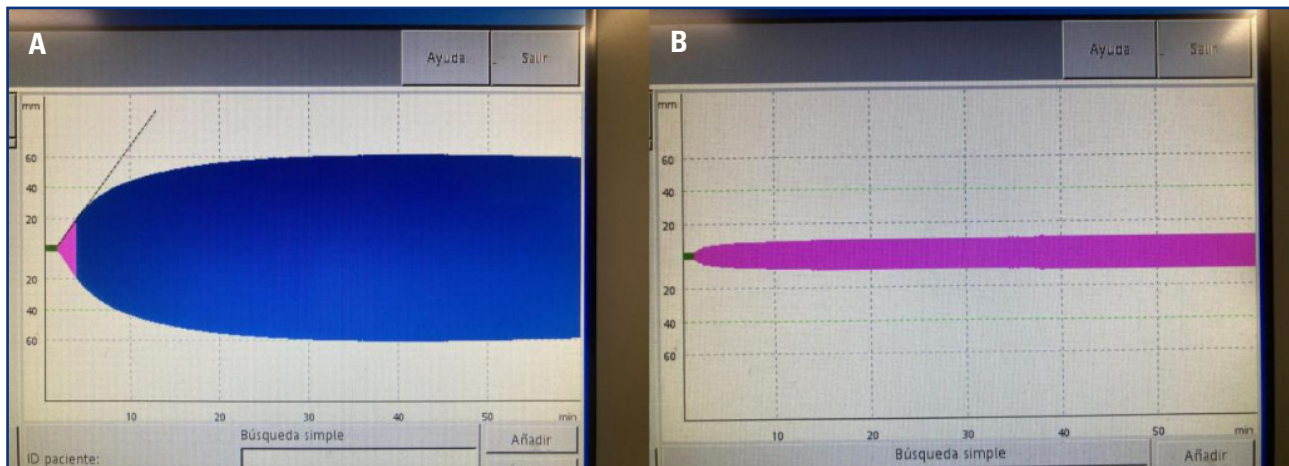


Fig. 1. A. ROTEM ECTEM. B. ROTEM FIBTEM.

Tabla I.		Madre ( <i>Propositus</i> )	Hija 1	Hija 2
C O A G U L A C I Ó N	TP ratio N: 0,8-1,2	1,1	1,1	1,1
	TPTA ratio N: 0,8-1,2	0,97	1,16	1,15
	TT seg N: 15-20	34,2	37,2	35,4
	TR seg N: 16-22	37,8	38,1	38,3
	Fibrinógeno (Clauss) N: 180-350 mg/dl	71,8	72	90

Continúa en la página siguiente



Tabla I (Cont.)		Madre (Propositus)	Hija 1	Hija 2
Fibrinógeno (cuantitativo) N: 180-350 mg/dl		321	323	312
R O T E M	CT EXTEM N: 38-69 seg	95		
	MCF EXTEM N: 50-72 mm	61		
	CT INTEM N: 100-240 seg	160		
	MCF INTEM N: 50-72 mm	61		
	MCF FIBTEM N: 9-25 mm	9		
Estudio genético		Variante patogénica c.902G>A p. (Arg301His)		

### Conclusiones:

1. La asociación entre la disfibrinogenemia y la trombosis en la familia, no está clara, debido a la gran cantidad de factores que influyen en el desarrollo de TVCR y podría tratarse únicamente de un hallazgo casual en el estudio de trombofilia.
2. El estudio de coagulación básico (TP Y TPTA) es normal si bien el ROTEM (especialmente EXTEM y FIBTEM) puede ser de utilidad para apoyar el diagnóstico y guiar la terapia. La normalidad del estudio básico de coagulación junto con la ausencia de clínica hace que esta enfermedad pase desapercibida y esté infradiagnosticada.
3. El empleo de la técnica de NGS supone una herramienta de gran interés en el diagnóstico de las Enfermedades raras ofreciendo una alta rentabilidad diagnóstica en aquellos pacientes que suman antecedentes familiares y clínica compatible. Se presenta además como una opción complementaria útil en casos en los que los métodos convencionales de diagnóstico no son concluyentes.

## PB-108. Factor VIII de acción prolongada en el tratamiento de la hemofilia A, un estudio descriptivo de casos

Ruiz Ramírez, Y

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

**Introducción:** La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X en la que existe una deficiencia de un factor de coagulación. Estos déficits provocan trastornos hemorrágicos de por vida. En la hemofilia A existe una deficiencia del factor VIII de coagulación y en la hemofilia B una deficiencia del factor IX, siendo más frecuente la primera, con una incidencia de 1/5000 niños varones nacidos vivos siendo para la hemofilia B

de 1/30000. Existe variabilidad en cuanto a la clínica dependiendo de nivel de factor del que disponga cada paciente y existen tratamientos sustitutivos que disminuyen la frecuencia de sangrado y que mejoran la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años ha habido una mejora en cuanto a la disponibilidad de tratamientos, lo que está aumentando la calidad de vida de estos pacientes.

**Métodos:** Se han revisado historias clínicas de pacientes con hemofilia A grave del Hospital de referencia de la Región de Murcia con posterior análisis descriptivo.

**Resultados:** En este análisis pretendemos demostrar la efectividad de los productos recombinantes de vida media extendida en el tratamiento de la hemofilia A grave en comparación con los productos recombinantes convencionales. Para ellos analizamos la frecuencia y número de sangrados así como los niveles valle de factor VIII con ambos tratamientos para su posterior comparación (Fig. 1). Todos los pacientes son de sexo masculino. La media de edad de los pacientes fue de 25 años. El estudio fase III de ASPIRE ha demostrado la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con factor VIII recombinante de acción prolongada (rFVIIIFc). Todos los pacientes analizados han recibido previamente tratamiento con factor VIII recombinante convencional (rFVIII) y han presentado algún tipo de sangrado durante su tratamiento. De los ocho pacientes, tres de ellos precisó cambio de tratamiento por tasa de sangrados superior a tres veces al año a pesar de tratamiento profiláctico con rFVIII, mientras que los otros cinco lo hicieron por no buena adherencia a tres infusiones semanales de rFVIII. Con el cambio de tratamiento, en uno de los pacientes disminuyó esa tasa a un sangrado anual. En los otros dos no ha habido ningún sangrado tras comenzar tratamiento con rFVIIIFc, estando uno de ellos dos años sin presentar ningún hemartros precisando tan solo una dosis de factor extra por dolor muscular. En el estudio ASPIRE se sugiere que el tratamiento con estos factores podría conferir una mejor protección articular que el tratamiento previo con rFVIII. Con respecto a los niveles valle de FVIII se ha visto un mantenimiento de cifras superiores al 3 % en todos los pacientes tratados con rFVIIIFc en comparación con cifras previas inferiores bajo tratamiento con rFVIII.

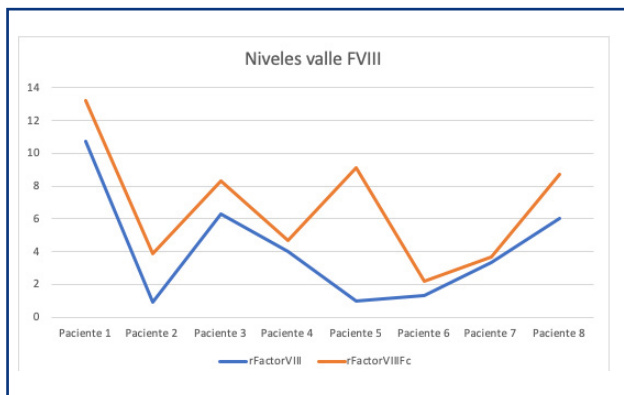


Figura 1.

**Conclusiones:**

1. Los factores de vida media extendida han supuesto un cambio en el tratamiento de la hemofilia.
2. Se ha visto un aumento del nivel valle de factor VIII. Además, se ha objetivado un descenso en el número de sangrados. Consecuentemente todos los pacientes han comentado mejora en su calidad de vida y al disminuir la frecuencia de administración del fármaco, presentan mayor adherencia al tratamiento.

**Bibliografía:**

1. Hermans C, Mancuso ME, Nolan B, Pasi KJ. Recombinant factor VIII Fc for the treatment of haemophilia A. Eur J Haematol 2021;106(6):745-61. DOI: 10.1111/ejh.13610

**DIÁTESIS HEMORRÁGICA**

**PB-109. Hemofilia A adquirida en un paciente con neoplasia de próstata y anticoagulante lúpico**

Flores Morán, Marie Solange<sup>1</sup>; López Cárdenas, Félix<sup>1</sup>; Rodríguez Sevilla, Juan José<sup>1</sup>; Díez Feijoo Varela, Ramón<sup>1</sup>; Gimeno Vázquez, Eva<sup>1</sup>; Abella Monreal, Eugenia<sup>1</sup>; Sánchez González, Blanca<sup>1</sup>; Pinzón Mariño, Sergio<sup>1</sup>; Salar Silvestre, Antonio<sup>1</sup>; Jiménez Martínez, Carmen<sup>1</sup>; Carrasco Expósito, Marina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Introducción:** La hemofilia A adquirida (AHA) es una enfermedad autoinmune ocasionada por la producción de autoanticuerpos (inhibidores) contra el factor VIII endógeno (FVIII) que provoca hemorragias, que a menudo son espontáneas y graves. La incidencia anual es de 1-2 casos/millón. Se presenta en adultos mayores (64-78 años), salvo los casos relacionados con el embarazo. La mayoría de los casos son de etiología desconocida

y el resto se asocia con enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones y fármacos. Las hemorragias más frecuentes son las mucocutáneas, seguidas de las gastrointestinales, musculares y genitourinarias. A diferencia de la hemofilia congénita, el sangrado de las articulares es muy infrecuente. El tratamiento consiste en el manejo hemostático y la erradicación de los inhibidores.

**Caso clínico:** Varón de 75 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata con metástasis en cuarta línea con antian-drogénicos (enzalutamida) y fibrilación auricular anticoagulado con edoxabán. Acudió a urgencias por cuadro de hematuria y edema en extremidad izquierda de tres días de evolución. Al examen físico se evidenció tumoración en muslo izquierdo. En la analítica destacó: hemoglobina (Hb) 6,1 g/dL (un mes antes de 10,5 g/dL), plaquetas 236x10<sup>9</sup>/L, tiempo de tromboplastina activada ratio (TTPa) 3,64 (vn: 0,8-1,2), sin otras alteraciones en las pruebas básicas de coagulación. El angioTc de arterias abdominales informó hematoma muscular (Fig. 1). El paciente persistió con Hb 8,9 g/dL a pesar de suspensión del edoxabán y el soporte transfusional por lo que interconsultaron a hematología. Se constató que el paciente tenía TTPa 1,32 por un anticoagulante lúpico (AL) positivo en analíticas de hacía 2 años. Se realizó la prueba de mezclas (1:1 plasma paciente y control, sin incubación y temperatura ambiente) que no corrigió el TTPa (Fig. 2). Ante la sospecha de un inhibidor se procedió a repetir la prueba de mezclas incubando 2 horas a 37°C sin corrección de TTPa. El AL fue negativo. La dosificación FVIII:C fue 6.2 % por técnica coagulativa y FVIII 1,2 % técnica cromogénica. Los otros factores de la vía intrínseca fueron normales. Se tituló el inhibidor mediante la determinación de unidades Bethesda: 10,4 UB/ml. Se diagnosticó al paciente de hemofilia adquirida del factor VIII. Inició tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg/día sin respuesta tras 4 semanas. Por sangrado persistente a nivel urinario y hemartros, requirió tratamiento hemostático diario con factor VIIa recombinante 90 µg/kg cada 12 horas. El seguimiento analítico de factor VIII:C continuó siendo < 5 % (Fig. 3) y se decidió instaurar segunda línea con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas. Tras una semana de tratamiento combinado (corticoides y rituximab), continuó presentando sangrados y deterioro del estado general por lo que se decide se decide suspender tratamiento. El paciente fue exitus un mes después en paliativos.

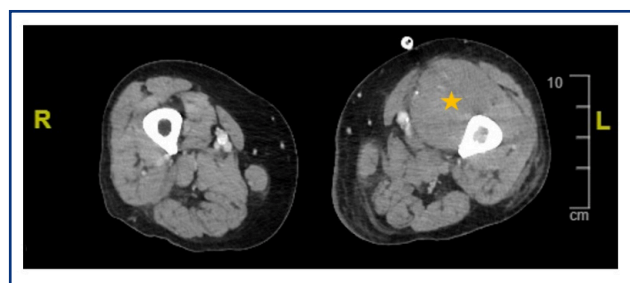
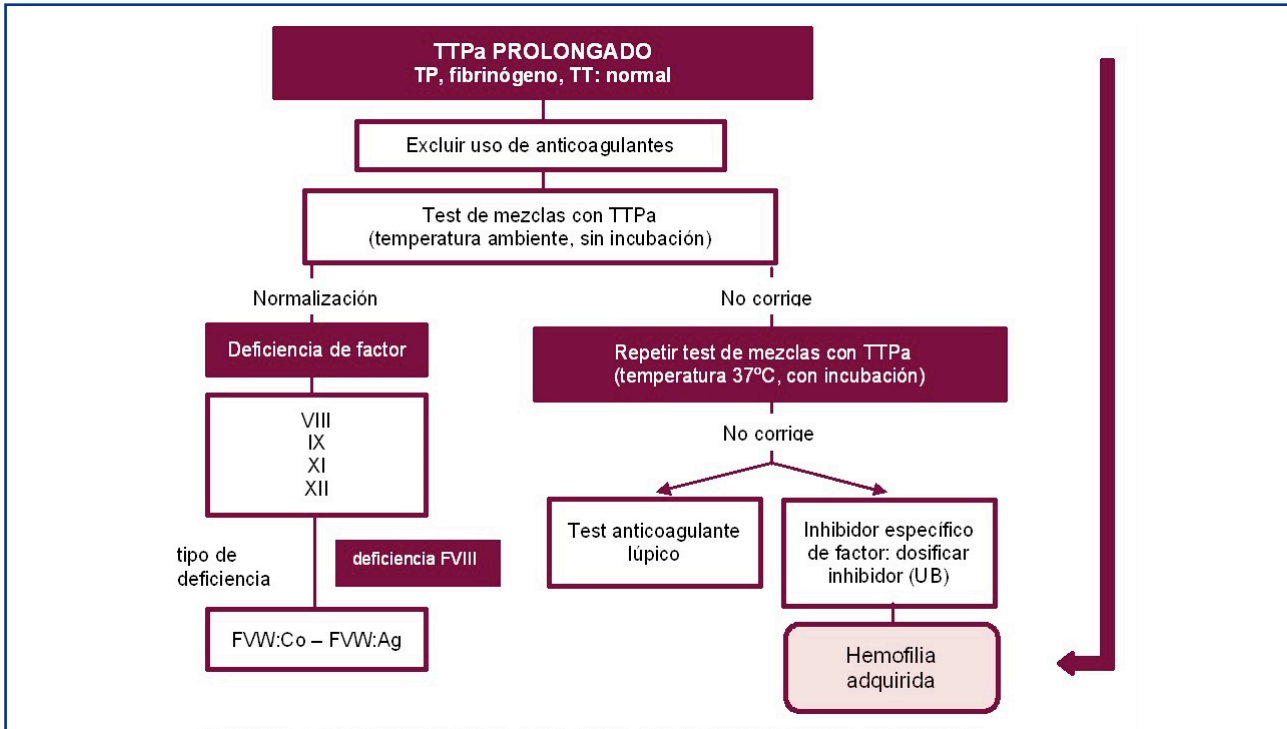


Figura 1. AngioTC de arterias abdominales. Sección axial de muslo izquierdo. Se identifica un aumento de volumen homogéneo del músculo cuádriceps izquierdo (estrella) que afecta a vasto medial desde su origen hasta su inserción, alcanzando diámetro máximo a nivel de tercio medio del fémur asociado a trabeculación de la grasa subcutánea adyacente, sin claras imágenes de colecciones. Estos hallazgos son compatibles con hematoma intramuscular.

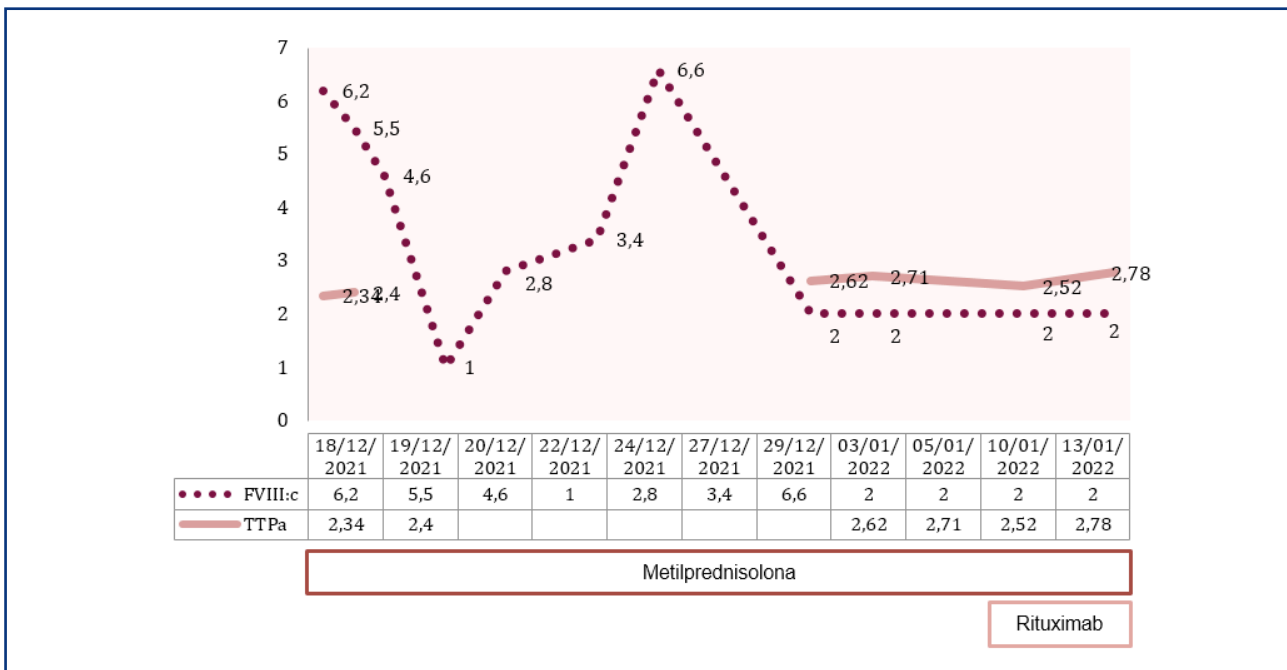
**Discusión:** El TTPa prolongado por la presencia de un AL no se asocia a hemorragia. La AHA debe sospecharse ante sangrados asociados a alargamiento del TTPa aislado, es importante el reconocimiento de esta entidad ante la alta mortalidad que se

estima entre 15-50 % por comorbilidades subyacentes, sangrado o complicaciones del tratamiento.

*Declaro no tener conflicto de interés.*



**Fig. 2.** Flujograma diagnóstico (TTPa: tiempo de tromboplastina activada; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; FVV: factor von Willebrand; UB: unidades Bethesda).



**Figura 3.** Seguimiento del factor VIII:C (%) y TTPa.

## PB-110. Déficit severo de FV y enfermedad tromboembólica venosa

Rodríguez López, Manuel; López Ansoar, Elsa; Domínguez Múñiz, Óscar; Nieto Vázquez, Agustín; Albo López, Carmen

Hospital Álvaro Cunqueiro. EOXI. Vigo

**Introducción:** La deficiencia congénita de FV es un raro trastorno hemorrágico, de herencia autosómica recesiva e incidencia en torno a 1:10e6 individuos, con síntomas hemorrágicos de leves a graves y baja prevalencia en la población. Los pacientes con síntomas significativos muestran niveles de FV en plasma muy bajos o no medibles y generalmente son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones en el gen FV. La única terapia disponible es el plasma fresco congelado (PFC) habiendo experiencia publicada del uso de FVII activado recombinante. No se han descrito eventos tromboembólicos -hasta donde se sabe- en estos pacientes y no hay guías publicadas que orienten el tratamiento de los mismos, si fuera posible.

**Material y métodos:** Reportamos un caso inusual de deficiencia severa de FV con trombosis de la vena yugular después de la inserción de un catéter venoso central Port-a-Cath y el manejo efectuado.

**Resultados:** Se trata de una mujer de 78 años de edad, afecta de una deficiencia severa de FV (FV:C 1-2 UI/dl) con historia de múltiples ingresos a lo largo de su vida por hemorragias de gravedad variable. Entre sus antecedentes personales destaca un episodio de TRALI (Lesión pulmonar inducida por transfusión) en 2003. Como factores de riesgo cardiovascular, se trata de una mujer con HTA (doble terapia antihipertensiva), Dislipemia a tratamiento (Atorvastatina) y sobrepeso. La paciente acude al SU de nuestros centros por un hematoma espontáneo en bíceps femoral izquierdo, por lo cual ingresa para iniciar terapia de reposición con PFC (10 ml/kg/12h) al objeto de mantener nivel mínimo objetivo en torno al 15-20 %. Dado que presentaba malos accesos venosos, al 4º día de ingreso y con vistas al futuro, se solicita la colocación de un catéter venoso central (tipo Port-a-Cath), procedimiento que se efectuó con la correspondiente cobertura hemostática. A las 72 horas de la colocación, presenta tumefacción a nivel cervical derecho, con eritema y dolor local. Ante la sospecha de cuadro de trombosis se realizó Eco-Doppler que evidenció trombosis de vena yugular interna derecha sin afectación de catéter. En ese momento decidimos mantener el tratamiento con PFC (nivel valle FV 15-20 UI/dl) e iniciamos anticoagulación parenteral con Enoxaparina sódica Rovi®, la primera dosis a 1 mg/kg de peso seguida de 0,5 mg/kg cada 12 horas con el objetivo de mantener un nivel de anti-Xa cercano a 0,5 unidades/ml, nivel límite entre el rango terapéutico y el profiláctico, asociándose antibioterapia empírica simultánea durante 10 días (no identificado germen en hemocultivos). La duración final del tratamiento fue de 14 días, presentando una buena tolerancia al mismo, sin eventos adversos (especialmente hemorrágicos) y con buena cicatrización. Tres meses después del alta, se efectuó nuevo Eco-doppler que mostró resolución completa del trombo.

### Conclusiones:

1. Es inusual la trombosis venosa en deficiencia severa de FV y fenotipo hemorrágico, en nuestro caso probablemente influenciada por la colocación del catéter

central, sin poder descartar infección asociada. Dada la rareza, es imposible encontrar recomendaciones para tratar este problema en nuestro medio por lo que es interesante reportarlo ya que es difícil generar evidencia científica para establecer recomendaciones de manejo.

2. En nuestro caso, dada la necesidad de mantenimiento del catéter, decidimos mantener el tratamiento de reposición con PFC, además del uso de Heparina Bajo Peso molecular en dosis terapéuticas intermedias, ajustando para un anti-Xa "frontera" y probablemente sea una opción razonable, esperando a que el sistema fibrinolítico natural del paciente complete la resolución del trombo.

## PB-111. Reporte de casos diagnosticados de hemofilia adquirida en nuestro centro

Pimentel Villar, María Amparo; Nieto Hernández, María del Mar; López López, Juan Antonio

Hospital Universitario de Jaén. Jaén

**Introducción:** La hemofilia clásica es un trastorno de la coagulación hereditario causado por una deficiencia de factor VIII (FVIII) o IX. La manifestación clínica más frecuente son las hemorragias articulares (hemartrosis) desde edad temprana. La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno poco común (1.5 casos por millón de habitantes/año) debido a la producción de autoanticuerpos inhibidores contra el FVIII, lo cual aumenta el riesgo de sangrado; sin embargo, las manifestaciones clínicas típicas son los hematomas cutáneos y las hemorragias internas, no siendo la hemartrosis una característica notable. Aproximadamente la mitad de los casos de HA son idiopáticos. Las causas más frecuentemente relacionadas son: enfermedades autoinmunes, neoplasias, medicamentos y embarazo. El diagnóstico se basa en el hallazgo de un TTPa prolongado, con tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno normales, baja concentración de FVIII y la presencia en el plasma de un inhibidor. El tratamiento se basa en terapia hemostática, inmunosupresión para reducir la producción de inhibidor y tratamiento etiológico.

**Casos clínicos:** Realizamos un estudio retrospectivo de una serie de casos diagnosticados de HA en nuestro centro, encontrado 4 pacientes con diferente etiología, tratamiento y pronóstico (Tabla I).

*Caso 1:* Mujer de 85 años que acude a urgencias por hematomas espontáneos. Análíticamente destaca anemia con hemoglobina en 7 g/dl y coagulación alterada con TTPa en 65", TP y fibrinógeno normales. Ante la sospecha de HA se ingresa y se inicia tratamiento con corticoides (CTC). Presenta corrección con mezclas inmediatas y se determina FVIII (2 %), confirmando se HA, por lo que se añade ciclofosfamida. Sin embargo, siguen apareciendo hematomas y anemia progresiva por lo que se añade Novoseven. Dado que el inhibidor continúa a títulos altos se inicia tratamiento con Rituximab, pero la evolución es tórpida y fallece. El estudio etiológico resultó negativo.

*Caso 2:* Mujer de 73 años derivada por alargamiento de TTPa. Historia de sangrado: extracción dental sangrante, hematomas y episodio de hematuria. Presenta TTPa alargado con TP normal,

corrección con mezclas inmediatas y test Bethesda 3UI, por lo que se diagnostica de HA y se inicia tratamiento con CTC + ciclofosfamida, alcanzado remisión completa (RC). Posteriormente se diagnosticó de enfermedad reumatológica como posible causa desencadenante. Recaída posterior tratada con Micofenolato dado que rechaza Rituximab.

**Caso 3:** Mujer de 89 años que consulta en urgencias por dolor y edematización en miembro inferior derecho. Analíticamente destaca anemia y alargamiento de TTPa, siendo el resto de parámetros de coagulación normales. Las pruebas de coagulación especial confirman la HA. El eco-doppler muestra trombosis venosa profunda y hematoma, iniciándose tratamiento con Novoseven + CTC. Recaída posterior con epistaxis que requiere taponamiento y tratamiento con Rituximab. Actualmente en RC. Estudio para descartar causa neoplásica o autoinmune negativo.

**Caso 4:** Mujer de 31 años que en posparto presenta hemorragia con alteración de la coagulación con alargamiento de TTPa; TP, fibrinógeno y plaquetas normales. El estudio de coagulación especial confirma HA. Recibió tratamiento con CTC, ciclofosfamida e inmunoglobulinas, alcanzando RC, la cual mantiene en la actualidad.

#### Discusión:

1. Presentamos cuatro casos de HA con variaciones en su causa, forma de presentación, tratamiento y pronóstico.
2. La HA es un trastorno raro de la hemostasia que debe sospecharse en pacientes con hematomas extensos espontáneos sin coagulopatía previa. Si bien en muchos casos no se encuentra una etiología subyacente, debe buscarse ya que el tratamiento de la misma es clave para la evolución del paciente.

Tabla I.				
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad	85	73	89	31
Etiología	Idiopática	E. reumatológica	Idiopática	Posparto
Clínica de sangrado	Hematomas espontáneos	Extracción molar sangrante Hematomas Hematuria	Epistaxis	Hemorragia posparto
Antecedente familiar o personal de diátesis hemorrágica	No	No	No	No
TP	Normal	Normal	Normal	Normal
TTPa	65"	67.7"	74"	64"
Mezclas inmediatas	38"	34"	34"	33"
F.VIII:C	2 %	10.2 %	12 %	11 %
Test de Bethesda	13.1UI	3UI	-	-
Tratamiento	CTC + Ciclofosfamida + Novoseven + Rituximab	CTC + Ciclofosfamida. Micofenolato	CTC + Novoseven + Rituximab	CTC + Ciclofosfamida + Inmunoglobulinas
Necesidad de soporte transfusional	Sí	No	Sí	No
Recaída	-	Sí	Sí	No
Estado actual	<i>Exitus</i>	RC	RC	RC

## PB-112. A propósito de un caso clínico. Diátesis hemorrágica grave en paciente con diagnóstico de hemofilia adquirida con inhibidor a título alto

Santoja, Raquel; Tugues, Albert; Vicente, Eva; Marzo, Cristina; Monteagudo, Paula; Amuh, Liz; Delgado, Izarbe; Chávez, Carlos; Rivero, Eugenia; Teixidó, Montse; García, Antonio; Luaña, Armando; Ferrero, Ainara; Ruiz, Anais; García, Tomás

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

**Introducción:** La hemofilia adquirida es un trastorno hemorrágico poco común con una incidencia infraestimada debido a

la complejidad del diagnóstico. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra el Factor VIII de la coagulación, pudiendo desencadenar episodios de sangrado. La mayoría de los casos son de etiología idiopática. Presenta una alta morbimortalidad, de ahí la importancia de establecer un diagnóstico y tratamiento precoz.

**Objetivo:** Establecer, según las guías actuales, el manejo terapéutico individualizado, tratamiento hemostático, inmunosupresor e inmunomodulador, así como su monitorización y seguimiento del caso estudiado.

**Método:** Estudio del caso clínico de un paciente de 71 años con sangrado activo, nivel de factor VIII menor al 1 % y título de inhibidor mayor de 40 Unidades de Bethesda (UB) en el momento diagnóstico.



**Resultados:** Ante la ausencia de clínica hemorrágica, se inició al diagnóstico tratamiento con corticoides mg/kg/día. A las 24 h presentó importantes hematomas subcutáneos requiriendo transfusión de concentrados de hemáties (CCHH) y aporte de Factor VII recombinante activado (rFVIIa). Además se inició tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulinas y Rituximab. Tras una semana, ante nueva aparición de hematomas y anemia progresiva a pesar de la trasfusión de CCHH, con persistencia de FVIII < 1 % e inhibidor > 40 UB, se añadió ciclofosfamida al esquema terapéutico y se cambió a complejo protrombínico activado (CCPa). El estudio etiológico no filió causa. Tras tres semanas de tratamiento intensivo,

la evolución fue satisfactoria con cese de clínica hemorrágica, presentando cifras de FVIII 7 % e inhibidor de 9 UB (Figs. 1-3).

**Conclusiones:** A pesar de ser una entidad poco frecuente, es importante conocer el diagnóstico diferencial en un paciente con diátesis hemorrágica y alteración en las pruebas de coagulación debido a su elevada morbimortalidad. Requiere de un seguimiento estrecho además de tratamiento intensivo, con el objetivo de controlar posibles complicaciones hemorrágicas y disminuir el título de autoanticuerpos a través de distintos esquemas terapéuticos, intentando controlar la enfermedad y lograr su remisión.



Figura 1. Paciente tercer día de ingreso.



Figura 2. Paciente quinto día de ingreso.

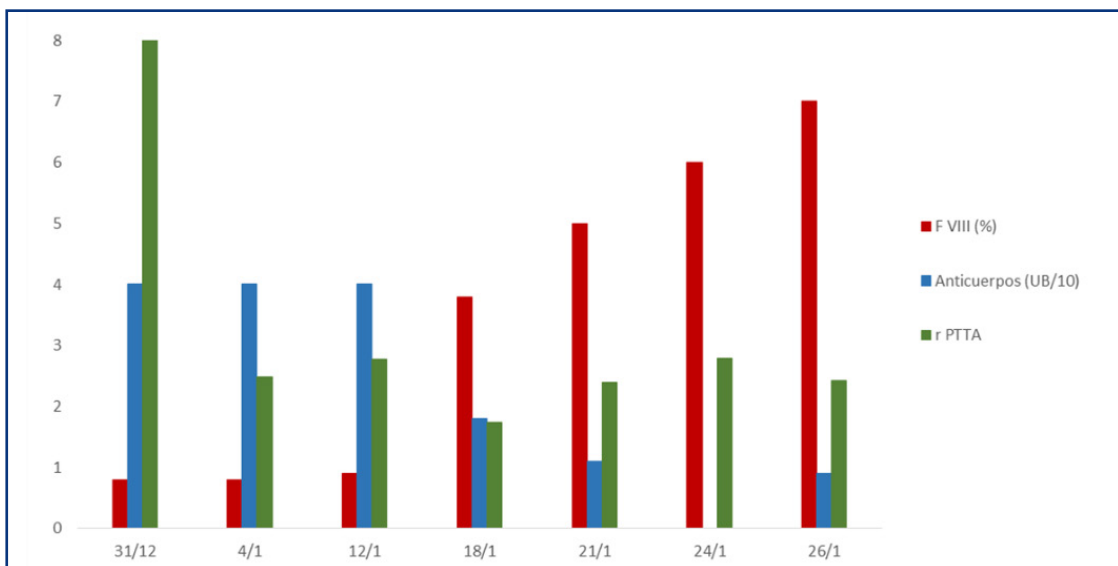


Figura 3.



## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

### PB-113. Utilidad y uso de la determinación de antifactor Xa en un centro hospitalario de tercer nivel

Villuendas Vázquez, Óscar<sup>1</sup>; Martínez Serra, Laia<sup>2</sup>; Plana Cuenca, José Luis<sup>2</sup>; Prat Berenguer, Margarita<sup>2</sup>; Noguera Serra, Silvia<sup>1</sup>; Herranz Martí, María José<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Xarxa Santa Tecla (Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla). Tarragona. <sup>2</sup>ICO - Santa Tecla (Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla). Tarragona

**Introducción:** Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han demostrado ser tan seguras y eficaces como la heparina sódica en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), conllevando importantes ventajas como la administración subcutánea, el inicio de acción inmediato y el ajuste de dosis por peso sin precisar de controles analíticos. Su acción se basa en una inhibición indirecta del factor Xa mediada por la antitrombina III, pero con una inhibición leve de la trombina, motivo por el que no suelen prolongar el APTT. El método de elección para monitorizar el rango terapéutico de la HBPM es la determinación del antifactor Xa (anti-Xa) en sangre a las 4 horas de la administración. Su monitorización rutinaria no está recomendada, reservándose solo en casos concretos que requieren un ajuste de dosis (pacientes con insuficiencia renal, gestantes, obesos, pesos inferiores a 40 kg, edad superior a 75 años), donde las HBPM pueden tener un efecto supra o infraterapéutico.

**Objetivo:** Evaluación retrospectiva del uso de la determinación anti-Xa en nuestro centro desde la internalización de la técnica en el laboratorio.

**Métodos:** Análisis descriptivo y retrospectivo de los datos de todos los pacientes en los que se les solicitó la determinación de anti-Xa desde agosto 2021 hasta mayo 2022. La determinación se realizó mediante el analizador STA Compact Max de Stago (ensayo competitivo con un sustrato cromogénico sintético). Se aceptaron como intervalos de referencia para dosis profilácticas 0.2-0.4 UI/ml y para dosis terapéuticas 0.6-1 U/ml en posología de 12 horas y 1-2 U/ml en 24 horas.

**Resultados:** Se analizaron 23 determinaciones de anti-Xa correspondiente a 13 pacientes (12 con ETEV y 1 con FA). Mediana de edad de 67 años [50-80] y un 84,6 % en varones. 20 determinaciones corresponden a HBPM y 3 a fondaparinux. Todas fueron solicitadas por el servicio de Medicina Interna. Los motivos de solicitud fueron obesidad en 9 determinaciones (7 con IMC>40), sobrepeso en 8 (IMC 25-30), bajo peso (IMC < 18.5) en 1, problemas hemorrágicos en 5. Ningún caso presentó un filtrado glomerular < 50 ml/min.

**Conclusiones:** Evaluando el número de pacientes a los cuales se les ha solicitado la determinación de anti-Xa y teniendo en cuenta la actividad de nuestro hospital consideramos que es una técnica infrutilizada seguramente por desconocimiento. Por tanto, deberemos realizar una mayor difusión y formación de nuestros profesionales para que aquellos pacientes en tratamiento con

HBPM con riesgo de dosificación inadecuada puedan beneficiarse de su uso y asimismo, asegurar una correcta indicación de la técnica y una adecuada interpretación de los resultados.

## TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

### PB-114. Experiencia de un centro en la monitorización de la función antiagregante previo a la colocación de *stent* intracraneal

Jurado Tapiador, Rebeca<sup>1</sup>; Morgades de la Fe, Mireia<sup>1</sup>; Morales Indiano, Cristian<sup>2</sup>; García Sort, Rosa<sup>3</sup>; Rodríguez Ayala, Joel<sup>2</sup>; Jiménez Ponce, Ariadna<sup>2</sup>; de Jaureguizar Tesas, Alejandro<sup>1</sup>; Canelo Vilaseca, Marta<sup>1</sup>; Navarro Ferrando, José Tomás<sup>1</sup>; Castaño Duque, Carlos<sup>3</sup>; Ferraro Rossell, Mariana<sup>1</sup>; Fernández Caballero, Mariana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona, Barcelona. <sup>2</sup>Hematología-Core. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Neurorradiología Intervencionista. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

**Introducción:** La embolización endovascular mediante la colocación de *stent* se considera una de las principales terapias en el tratamiento de los aneurismas intracraneales, así como en las estenosis carotídeas severas. Los eventos tromboembólicos son una de las causas más frecuentes de morbilidad tras dichos procedimientos, por lo que la doble antiagregación es en la actualidad imperativa. A pesar de ello, un porcentaje no despreciable de los pacientes presentan una inhibición de la función plaquetaria inadecuada. El objetivo del estudio fue analizar la frecuencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos ocurridos tras la colocación de un *stent* intracraneal, así como la incidencia de resistencia al tratamiento antiagregante en nuestro medio.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron pacientes con aneurisma intracraneal o estenosis carotídea severa tratados mediante *stent* entre enero y diciembre del 2021. Se utilizó VerifyNow® (Werfen) para la monitorización de la eficacia del tratamiento antiagregante (valores = 180U indican resistencia a inhibidores de P2Y12 y = 550, resistencia a aspirina). Se recogieron los eventos trombóticos y los sangrados ocurridos durante el primer mes tras la colocación del *stent*. Se definió como sangrado mayor a las hemorragias intracraneales, aquellas con disminución = 5 g/dL de hemoglobina y aquellas que causaron compromiso hemodinámico. Los sangrados que requirieron atención médica, pero que no cumplían los criterios anteriormente mencionados se consideraron menores.

**Resultados:** Sesenta y seis pacientes fueron incluidos en la serie, las características se muestran en la [tabla 1](#). Los pacientes iniciaron doble terapia antiagregante previa a la colocación de *stent* mediante aspirina 100mg o 300 mg junto con clopidogrel 75 mg. En todos ellos se solicitó monitorización del tratamiento antiagregante mediante VerifyNow® con una mediana (extremos)

de tiempo desde su inicio de 8 días (0-252). Veinticinco (38 %) presentaron resistencia al tratamiento antiagregante, 20 (30 %) a clopidogrel, 1 (1,5 %) a aspirina y 4 (6 %) a ambos tratamientos. La actitud que se siguió en los pacientes resistentes a algún antiagregante se muestra en la [tabla II](#). La monitorización de la antiagregación fue repetida en 22 pacientes, presentando todos ellos reactividad al tratamiento en ese momento. Tras la colocación del stent, no se reportó ningún evento tromboembólico. Por el contrario, encontramos algún tipo de sangrado en 11 (17 %) pacientes que presentaron reactividad inicial al tratamiento (9 sangrados menores y 2 mayores) y en 5 (7 %) pacientes a los que se cambió clopidogrel por prasugrel 10 mg (4 sangrados menores y 1 mayor). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,530$ ).

**Conclusiones:** en la cohorte analizada se ha observado un alto porcentaje de resistencia al clopidogrel (36 %), remarcando la importancia de su monitorización para una correcta antiagregación. No se han producido eventos trombóticos ni aumento de los eventos hemorrágicos tras el ajuste de la antiagregación mediante VeryNow®.

Tabla I. Características de los pacientes	
	n = 66
<b>Edad (años)</b>	
Mediana (extremos)	62 (29-80)
<b>Sexo n (%)</b>	
Mujer	37 (56)
<b>Motivo de solicitud n (%)</b>	
Aneurisma intracraneal	38 (58)
Estenosis carotídea severa	28 (42)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	
Mediana (extremos)	13,7 (9,1-17,9)
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	
Mediana (extremos)	7,6 (2,9-12,9)
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	
Mediana (extremos)	232 (127-436)
<b>Volumen plaquetario medio (fL)</b>	
Mediana (extremos)	8,7 (6,5-12,5)
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	
Mediana (extremos)	462,5 (277-884)
<b>TP ratio</b>	
Mediana (extremos)	1,05 (0,94-1,41)
<b>TTPa ratio</b>	
Mediana (extremos)	1,01 (0,88-1,61)

Tabla II. Sustitución de tratamiento en aquellos pacientes que presentaron refractariedad al tratamiento con aspirina y/o clopidogrel	
	n = 25
Sin cambios n (%)	4 (16)
Sustitución de clopidogrel 75 mg por prasugrel n (%)	14 (56)
Dosis única de prasugrel 40 mg n (%)	6 (24)
Aumento de dosis de aspirina n (%)	1 (4)

## PB-115. Miconazol gel oral en pacientes anticoagulados con acenocumarol: un riesgo infravalorado

Rodríguez Alén, A; Alba Urdiales, N; Guerrero Díez, A; Rollón Simón, N; Abío Calvete, M; Figaredo García-Mina, G; de la Torre de la Paz, M; Navamuel, L; Moreno Ramírez, S; Tovar, J

Hospital Universitario de Toledo. Toledo

**Introducción:** Está bien documentada la interacción entre miconazol y dicumarínicos, debido a la inhibición de CYP2C9 y del CYP3A4 (del grupo del citocromo p450) por parte del antifúngico, lo que lleva a un aumento del INR y del riesgo de sangrado. Esta interacción es habitualmente tenida en cuenta en los tratamientos orales, por lo que se evita su administración simultánea, o, en caso necesario, se extreman los controles clínicos y de INR. Sin embargo, la aplicación tópica de gel oral de miconazol, aunque se ha demostrado que también interacciona significativamente, a menudo pasa desapercibida y no se tiene en cuenta como una posible causa de elevación del INR y de posibles sangrados en el paciente anticoagulado.

**Métodos:** Hemos revisado los registros del programa de tratamiento anticoagulante oral de Castilla la Mancha (TAOCAM) de los últimos 3 años en el área de Toledo y seleccionado aquellos casos de pacientes bien controlados previamente, que presentaron elevaciones significativas inexplicadas del INR tras el inicio de tratamiento con miconazol oral en gel, por candidiasis en la cavidad orofaríngea. Se analizaron los datos clínicos y de laboratorio para descartar otras posibles causas que explicaran la elevación del INR y para documentar la posible clínica hemorrágica.

**Resultados:** Encontramos 4 casos de pacientes anticoagulados con acenocumarol, con INR previos en rango terapéutico que presentaron aumento significativo del INR, sin otras modificaciones en su tratamiento o en su dieta habitual que lo pudieran justificar ([Tabla I](#)). Se trata de 3 mujeres y un hombre, con una edad media de 71 años, anticoagulados con acenocumarol (3 por fibrilación auricular no valvular y uno por ser portador de válvula mecánica aórtica). Los cuatro pacientes presentaron elevación muy importante del INR en las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento con miconazol gel oral (3 de ellos INR>8 medido con coagulómetro portátil y uno con INR: 20,8). Este último paciente ([Fig. 1](#)) presentó epistaxis que precisó atención urgente con administración de vitamina K y cauterización local del vaso sangrante. El resto normalizó el INR tras suspender temporalmente el anticoagulante y administrar dosis bajas de vitamina K oral.

**Conclusiones:** La administración de miconazol gel por vía tópica puede aumentar significativamente el INR y producir problemas hemorrágicos en los pacientes anticoagulados con dicumarínicos. Debe evitarse su uso en lo posible. Si no hay alternativas más seguras, debe administrarse con precaución y monitorizar estrechamente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente, tal como se advierte en la ficha técnica.

Tabla I. Características de los pacientes

	Edad	Sexo	Motivo aco	Rango	INR pre	INR post	Días*	Sangrado	Tratamiento
1	82	F	FANV	2-3	2,2	> 8	15	No	Susp 2 días
2	76	F	FANV	2-3	2,7	> 8	10	No	Susp 1 día
3	55	F	SVAo	2,5-3,5	3,2	> 8	7	Hematoma brazo	Susp 1 día. Vit K
4	72	M	FANV	2-3	2,1	20,8	8	Epistaxis	Cauterización, taponamiento. Vit K

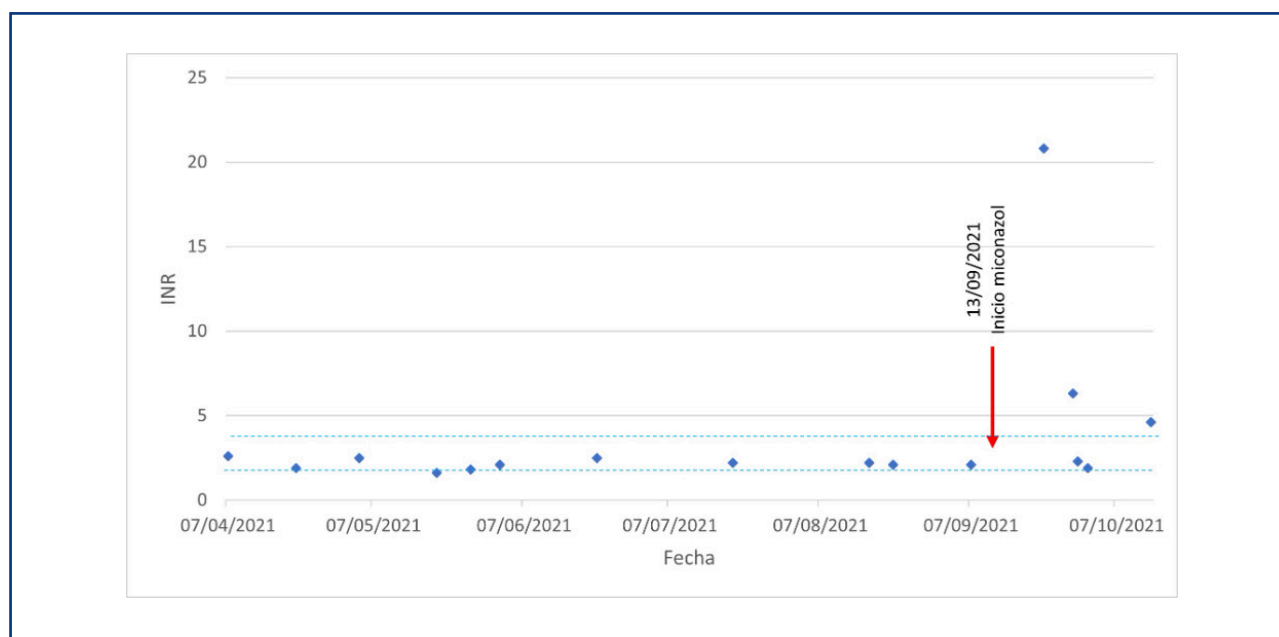


Fig. 1. Evolución del paciente 4.

### PB-116. Uso de argatrobán como tratamiento anticoagulante en pacientes con enfermedad tromboembólica y leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia: experiencia de un único centro

Díez-Campos, Isabel<sup>1</sup>; Coll Jordà, Rosa<sup>2</sup>; Santos Carvajal, Nazly<sup>2</sup>; Mostacedo Marasovic, Sílvia<sup>2</sup>; Bustins Tarrats, Anna<sup>2</sup>; López Brunso, María<sup>3</sup>; Sitges Arriaga, Marta<sup>2</sup>; Vila-Bou, Jordi<sup>2</sup>; Díaz Santa, Johana<sup>2</sup>; Angona Figueras, Anna<sup>2</sup>; Kelleher, Nicholas<sup>2</sup>; Cruz García, David<sup>2</sup>; Gómez Horsefield, Beatriz<sup>2</sup>; Gallardo Giral, David<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. ICO Girona. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona.

<sup>3</sup>Servicio de Farmacia. ICO Girona. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

**Introducción:** Pacientes con enfermedades hematológicas y enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) tienen un mayor riesgo de trombosis recurrentes y sangrados, un tratamiento se-

guro y eficaz en estos pacientes es complejo, dada la trombocitopenia frecuente y la dificultad de administrar dosis completa y eficaces de los fármacos anticoagulantes utilizados de manera habitual. Argatroban es un inhibidor directo de la trombina utilizado para tratar la ETEV en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o alergia a la heparina, monitorizando su efecto con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA ratio entre 1.5-3) se consigue un perfil de seguridad predecible, ya que, tiene un amplio rango de dosis (0.5-10 mcg/kg/min), que se ajusta fisiológicamente al estado clínico del paciente, así pacientes críticos requieren menor dosis.

**Métodos:** Desde setiembre del 2021 hasta abril del 2022 se diagnosticaron en el Hospital Josep Trueta-ICO Girona 3 pacientes con debut de leucemia aguda y ETEV sincrónica. Primero una mujer de 57 años con leucemia aguda mieloblástica (LAM) NPM-1 mutada y Tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral con trombosis venosa profunda (TVP) bilateral. Segundo un hombre de 70 años, con LAM NPM-1 e IDH-2 mutadas y TEP segmentario bilateral con infartos pulmonares, el tercero un va-

rón de 47 años con una leucemia aguda linfoblástica Philadelphia positiva (LAL), con trombosis superficial a extremidad inferior derecha. Los 3 pacientes presentaban al momento del diagnóstico cifras  $< 30 \times 10^3/\text{mL}$  y leucocitosis  $> 150 \times 10^3/\text{mL}$  con riesgo aumentado de sangrado por leucostasis. A nivel bioquímico presentaban filtrado glomerular (CKD-EPI) superior a 80 y un perfil hepático dentro de la normalidad. En los tres casos se inició tratamiento citorreductor vía oral con hidroxycarbamida y con la confirmación diagnóstica se inició tratamiento quimioterápico junto con transfusión de plaquetas. Se descartó trombólisis por alto riesgo de complicaciones y filtro de la vena cava en la primera paciente por trombosis de las suprahepáticas.

**Resultados:** Se inició tratamiento anticoagulante endovenoso continuo con Argatroban a una concentración de la dilución de 1 mg/mL, la dosis inicial fue 0.5 mg/kg/min, ajustada según ratio de TTPA entre 1.5-2, con controles cada 4 horas hasta rango correcto y luego cada 12 horas. En los tres casos se consiguió ratio en rango a las primeras 12 horas de inicio de la infusión, realizando soporte de plaquetas para mantener cifras  $> 30 \times 10^3/\text{mL}$  y suspendida la infusión cuando cifras estables de plaquetas sin transfusión =  $50 \times 10^3/\text{mL}$ . De los tres pacientes, uno fue exitus durante el tratamiento de inducción por infección grave, otro paciente se paró el tratamiento por resolución de la trombosis superficial y en la primera paciente se completó el tratamiento de inducción, usando Argatroban durante los tratamientos de consolidación a pesar de la trombocitopenia. Los tres pacientes se mantuvieron en ratio de TTPA en rango en más del 90 % de los controles y ninguno presentó sangrado con necesidad de intensificar la transfusión de plaquetas.

**Conclusión:** El tratamiento con Argatroban es una opción en pacientes con ETEV y enfermedades hematológicas, con necesidad de tratamiento quimioterápico y que presenten trombocitopenia severa con un buen perfil de seguridad.

## TROMBOSIS

### PB-117. Síndrome de May-Thurner: experiencia de un centro

Múgica Muñagorri I, Aznar Moreno MV, Sola Aparicio E, Ceballos Bolaños C, Coll Vallier J, Paloma Mora MJ, Gómez Arteta E, Rodríguez Calvillo M, Casamayor García A, Gabaldón Limas G, Illarramendi Esteban J, Aldea García de Vicuña A, Armesto Aguado L, Redondo Izal M

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

**Introducción:** El síndrome de May-Thurner (SMT) es una condición poco común en la cual se produce una compresión extrínseca del sistema venoso del territorio ilio-cava por la arteria ilíaca suprayacente, favoreciendo la formación de trombosis. La variante más común se produce cuando la vena ilíaca izquierda queda comprimida entre la arteria ilíaca común y la quinta vértebra lumbar. En cuanto al tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con SMT, la anticoagulación junto

con la trombólisis seguida de la colocación de un stent venoso ha demostrado superioridad frente a la anticoagulación sistémica.

**Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo de una serie de pacientes con SMT diagnosticados en nuestro centro desde 2018 hasta la actualidad.

**Resultados:** Se han incluido un total de 9 pacientes de los cuales ocho eran mujeres y uno varón con una edad media de 40,2 años (25-65 años). De los nueve pacientes, ocho desarrollaron una o más TVP del eje ilíaco femoral izquierda y tres de ellos presentaron TEP asociado. De los ocho pacientes que presentaron TVP, en cinco de ellos se encontró un factor desencadenante: anticoncepción oral (n = 3) y embarazo (n = 2). El estudio de trombofilia fue positivo en dos: en un caso se confirmó la presencia de Factor V de Leiden en heterocigosis y en otro la presencia de anticoagulante lúpico Russell positivo confirmado. En ocho pacientes se inició tratamiento anticoagulante oral (uno ACOD y siete antivitaminas K), y una paciente recibió heparina de bajo peso molecular (HBPM). El tratamiento anticoagulante se ha mantenido de manera indefinida en cinco pacientes y durante seis meses en tres de ellos. En tratamiento antiagregante hay cinco pacientes (AAS 100 mg o 150 mg). Además, se realizó fibrinólisis y trombectomía a 5 pacientes en fase aguda y a uno en fase crónica, y cuatro precisaron colocación de stent. En el paciente que todavía no ha presentado TVP también se optó por colocar un stent dado que presentaba sintomatología por compresión pélvica. En el manejo perioperatorio se empleó HBPM en cinco pacientes y en un caso se utilizó heparina sódica. De los pacientes sometidos a trombectomía, se consiguió recanalización completa en 1 de ellos, recanalización parcial en 3 pacientes y de 2 no hay disponibles datos de seguimiento. En cuanto a los dos pacientes en los que únicamente se optó por el tratamiento anticoagulante uno de ellos presenta actualmente TVP crónica con síndrome posttrombótico y el otro caso presenta trombosis residual.

#### Conclusiones:

1. En nuestro centro, el SMT en una patología poco frecuente. Los factores desencadenantes más prevalentes a la hora de sufrir una trombosis fueron la toma de anticoncepción oral y la gestación.
2. Al 75 % (6 pacientes) se les realizó fibrinólisis con trombectomía y al 50 % se colocó stent. En un paciente se efectuó en fase crónica por síndrome posttrombótico.
3. El 55 % de los pacientes, lleva tratamiento anticoagulante indefinido y únicamente el 44 % terapia antiagregante. Se requieren más estudios para establecer la indicación y duración de la antiagregación tras colocación de stent venoso.

#### Bibliografía:

1. Poyyamoli S, Mehta P, Cherian M, Anand RR, Patil SB, Kalva S, Salazar G. May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11(5):1104-11. DOI: 10.21037/cdt.2020.03.07
2. Knuttinen MG, Naidu S, Oklu R, Kriegshauser S, Eversman W, Rotellini L, et al. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(Suppl 3):S159-S164. DOI: 10.21037/cdt.2017.10.14
3. Radaideh Q, Patel NM, Shammas NW. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:115-22. DOI: 10.2147/VHRM.S203349



## PB-118. Recaída de PTTA: papel de nuevos anticuerpos monoclonales como caplacizumab

Mena Santano, Ana María; Pérez Raya, María; López Jaime, Francisco José; Calavia Aranda, Eva María; Doblas Márquez, Alberto

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida constituye un tipo de microangiopatía trombótica (MAT) de origen autoinmune. Autoanticuerpos, habitualmente de tipo IgG actúan frente a la proteína ADAMST13, disminuyendo su actividad por debajo del 10 %. Ante la sospecha clínica y analítica se deberá confirmar mediante la determinación de ADAMTS13 y anticuerpos anti-ADAMTS13 e iniciar tratamiento. El *gold standard* se basa en corticoterapia a altas dosis y plasmaféresis. En los últimos años se han añadido anticuerpos monoclonales como Rituximab y caplacizumab. Constituye una emergencia médica que sin tratamiento puede alcanzar una mortalidad del 90 %, siendo en la actualidad inferior al 10 % con manejo y tratamiento adecuado.

**Material y métodos:** Se presenta un caso de PTT refractaria a tratamiento estándar con buena respuesta a caplacizumab.

**Resultados:** Paciente de 38 años, sin antecedentes médicos de interés, acude a área de urgencias por cefalea holocraneal y epistaxis de dos semanas de evolución. En control analítico destaca anemia y trombopenia graves (Hb 5.9 g/dl, plaquetas  $12.000 \times 10^6/L$ ), no deterioro de la función renal, LDH 835, niveles de troponinas y coagulación en rango. Frotis de sangre de SP, compatible con PTT. Se procede a realización de plasmaféresis más corticoterapia a altas dosis. Tras 48 horas presenta recuperación completa neurológica. Tras 18 sesiones de plasmaféresis y tres dosis de Rituximab presenta respuesta completa clínica y analítica derivándose a alta con plaquetas  $263.000 \times 10^6/L$  y Hb 9.9 g/dl. Se procede a realización de seguimiento en consultas externas con control estrecho de actividad de ADAMST-13. Después 18 meses en remisión, acude por disartria de varias horas de evolución, presentando de nuevo Hb 9.9 g/dl y plaquetas en  $16.000 \times 10^6/L$  con frotis compatible con recaída de PTT. Se inicia corticoterapia, plasmaféresis (9 sesiones) y rituximab (3 dosis) con excelente evolución, pero con recaída tras 72 horas de suspensión de plasmaféresis. Se inicia tratamiento con caplacizumab debido al alto riesgo de recaída y refractariedad, además de presentar afectación de SNC en ambos episodios. Completando finalmente 17 días de caplacizumab, 25 plasmaféresis y 4 dosis de rituximab. Al alta, la paciente continúa tratamiento con caplacizumab hasta 21 días. No ha presentado efectos adversos, salvo epistaxis autolimitada. Actualmente mantiene respuesta tras tres meses en abstención terapéutica (Figs. 1-3).

**Conclusiones:** Actualmente no se dispone de una evidencia de alta calidad para definir fuertes recomendaciones con respecto a los nuevos tratamientos en el manejo de la PTT. El uso de caplacizumab ha mostrado beneficios con reducción significativa del tiempo hasta la normalización del recuento plaquetar, incluso en casos de refractariedad.

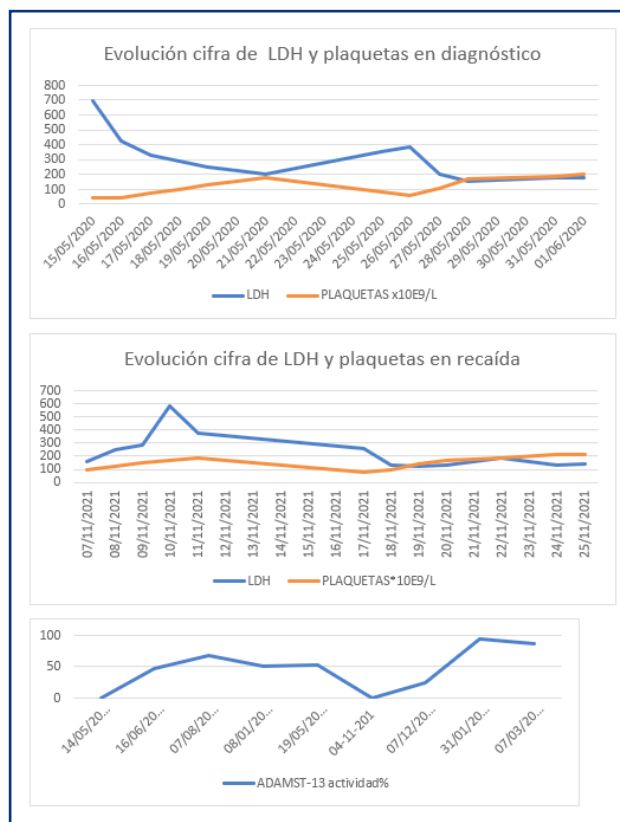


Figura 1. Gráficos.



Figura 2. Frotis al diagnóstico.

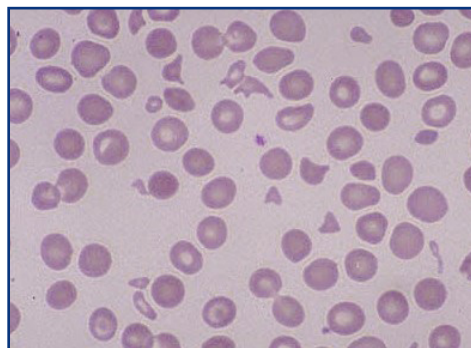


Figura 3. Frotis recaída.

### PB-119. Trombosis venosa profunda y síndrome de May-Thurner: revisión de pacientes diagnosticados y tratados en el Complejo Hospitalario de Toledo

Alba Urdiales, Natalia; Guerrero Díez, Ana; Rodríguez Alén, Agustín; Abío Calvete, María de la O; Rollón Simón, Noelia; de la Torre de la Paz, Marina; Figaredo García-Mina, Gloria; Crozzoli, Renato Antonio; Camacho Valencia, Ana; Cuesta Tovar, Jorge

Hospital Universitario de Toledo. Toledo

**Introducción:** El síndrome de May-Thurner (SMT), producido por la compresión de la vena iliaca izquierda entre la arteria iliaca común derecha y las estructuras del resto de la pelvis, es una patología generalmente infradiagnosticada por su condición de asintomática o paucisintomática en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se asocia con trombosis venosa del miembro inferior afecto y es importante hacer un correcto diagnóstico y tratamiento etiológico de este proceso por el riesgo de recurrencias y las comorbilidades asociadas.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva de los datos clínicos de pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda (TVP) asociada a SMT en los últimos 12 años. Se describe el manejo de la trombosis en la fase aguda y crónica, las complicaciones asociadas y el manejo por parte de Cirugía Vasculard en algunos casos.

**Resultados:** Se recogen un total de 7 pacientes (Tabla I): 5 varones y 2 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 31 años. En todos los casos la trombosis afectó al miembro inferior izquierdo (MI), siendo TVP proximales el 71% y TVP distales el 29%. En dos pacientes la primera trombosis fue duran-

te un periodo posoperatorio y en una de ellas durante el posparto. Tras el estudio posterior, en dos pacientes se identificó trombofilia (déficit de proteína S y déficit de antitrombina-III y mutación en heterocigosis del gen del factor V Leiden, respectivamente). En dos pacientes se llegó al diagnóstico de SMT tras presentar al menos un episodio trombótico y haber suspendido la anticoagulación. Finalmente, todos ellos fueron subsidiarios de anticoagulación indefinida. Solo uno de los pacientes presentó síndrome posflebítico. La anticoagulación crónica se llevó a cabo con anticoagulantes orales de acción directa en dos pacientes, sin nuevos episodios de trombosis tras el inicio, y en el resto, con acenocumarol con INR objetivo entre 2-3. El paciente con el déficit de antitrombina y mutación del gen del factor V Leiden fue subsidiario de tratamiento endovascular y anticoagulación crónica con acenocumarol. A pesar de anticoagulación en rango, tuvo dos episodios de trombosis venosa superficial, por lo que se mantiene anticoagulado con INR objetivo entre 3.2-4, sin nuevas complicaciones.

#### Conclusiones:

1. En nuestra experiencia, el SMT afecta sobre todo a jóvenes, en forma de TVP proximal del miembro inferior izquierdo.
2. Aunque en la literatura se observa un predominio femenino, en nuestra serie, con un pequeño número de casos, la mayoría son varones.
3. No es infrecuente que el SMT se manifieste tras un factor de riesgo transitorio, y puede asociarse a trombofilia hereditaria.
4. El tratamiento precoz (anticoagulante y endovascular) es importante para prevenir el síndrome posttrombótico, muy frecuente en estos pacientes.
5. Los anticoagulantes de acción directa parecen seguros y eficaces en la anticoagulación a largo plazo.

Tabla I. Resumen de las características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad de la primera trombosis	Factor de riesgo primera trombosis	Tratamiento anticoagulante tras la primera trombosis	Retrombosis	Tratamiento endovascular (stent)	Tratamiento anticoagulante crónico recibido	Complicaciones/ Síndrome posflebítico
1	Varón	17	Déficit de proteína S	HBPM y acenocumarol indefinido	No	No	Acenocumarol	No
2	Varón	15	Déficit de antitrombina III y factor V Leiden	HBPM y acenocumarol indefinido	Sí	Sí	Acenocumarol	No
3	Varón	59	No	HBPM 3 meses	Sí	No	Acenocumarol	No
4	Varón	65	Posoperatorio	HBPM y ACOD indefinido	No	No	ACODs	No
5	Varón	31	No	HBPM 3 meses	Sí	No	ACODs	Síndrome posflebítico
6	Mujer	30	Posparto	HBPM 3 meses	Sí	Sí	Acenocumarol	Síndrome de congestión pélvica
7	Mujer	54	Posoperatorio	HBPM 3 meses	Sí	No	Acenocumarol	No



## PB-120. Trombosis del plexo pampiniforme. Reporte de un caso muy poco frecuente

Campo Palacio, Heidy Johana

Hospital Materno Infantil de Málaga. Málaga

**Introducción:** La trombosis del plexo pampiniforme es una patología muy poco frecuente, hasta la fecha hay menos de 25 casos publicados en la literatura. Esto supone una rareza diagnóstica. No obstante, se encuentra dentro del diagnóstico diferencial del dolor testicular agudo. Presentamos el caso de un paciente, así como una pequeña revisión bibliográfica del mismo.

**Objetivos:** Dar a conocer este caso, investigar en la literatura posibles etologías y estrategias terapéuticas, que puedan contribuir a resolución del episodio sin que se produzcan complicaciones o secuelas.

**Caso clínico:** Varón de 15 años, sin patologías previas. Acudió a urgencias por dolor testicular agudo de pocas horas de evolución, sin traumatismo previo. Presentaba buen estado general, genitales externos sin signos inflamatorios. Teste izquierdo elevado respecto al contralateral, epidídimo engrosado. Se realizan eco-doppler con torsión testicular parcial o incompleta del teste izquierdo. Se realiza orquidopexia bilateral sin incidencias. Dos semanas después de la cirugía acude a urgencias por dolor testicular de características similares. En nueva eco-doppler testicular se observa en teste izquierdo una ingurgitación de los vasos del plexo pampiniforme con sensación de masa y con dos imágenes de morfología tubular que podrían corresponder con estructuras venosas dilatadas y trombosadas con flujo muy lento. Analíticamente no presentaba alteraciones significativas desde el punto de vista hematológico ni bioquímico. Los valores de los inhibidores naturales de la coagulación eran normales y estudio de trombofilia negativo. El paciente recibió tratamiento antiinflamatorio y anticoagulación con HBPM (Heparina de bajo peso molecular). Seguimiento clínico y radiológico por urología y hematología con determinación anti-FXa. Dada la edad y la localización, consideramos oportuno tratamiento anticoagulante durante 3 meses. No presentó complicaciones hemorrágicas. Buena evolución clínica y radiológica tras tratamiento. En estudio doppler de control al mes de recibir tratamiento mostraba resolución completa de los vasos afectados.

**Discusión:** La trombosis de la vena espermática es una entidad muy poco frecuente, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de dolor testicular agudo (epididimitis, torsión testicular, tumores). La afectación es más frecuente en el lado izquierdo, con factores anatómicos que también pueden predisponer al varicocele (1). La etiología se atribuye a daño del endotelio vascular, flujo venoso lento o hipercoagulabilidad. La trombosis espontánea puede estar relacionada traumatismos, tumores tracto genitourinario, infecciones, cirugía de hernia inguinal, ejercicio vigoroso. Un aumento de la presión intrabdominal con la consecuente disminución del retorno venoso del testículo, que puede empeorarse con estructuras anatómicas específicas. En cuanto al predominio izquierdo, se debe considerar la compresión mesoaórtica de las venas espermáticas y renales izquierdas, conocida como “síndrome del cascanueces” (3). La eco-doppler escro-

tal, método diagnóstico de elección, aunque en algunos casos es necesario realizar TAC abdominal para descartar hernia encarcelada o neoplasias. No hay guías disponibles para el tratamiento de esta patología, por lo cual varía en función del hospital y de la evolución clínica del paciente. En algunos casos es suficiente con manejo conservador (antinflamatorios con o sin anticoagulación) y en otros se requiere exploración quirúrgica, realizando resección del sector trombosado. La complicación más temida es la embolia pulmonar en adultos, principalmente en casos en los que el trombo sobrepase el anillo inguinal externo, por lo que se propone en dichos casos ligadura de la vena espermática (4). Aunque el manejo sigue sin estar claro, en nuestro caso la terapia anticoagulante permitió una resolución completa del cuadro sin complicaciones.

### Bibliografía:

1. Hashimoto L, Vibeto B. Spontaneous thrombosis of the pampiniform plexus. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(3):252-4. DOI: 10.1080/00365590600589823
2. Kayes O, Patrick N, Sengupta A. Un caso peculiar de trombosis espontánea bilateral del plexo pampiniforme. *Ann R Coll Cirugía Ingl* 2010;92:W22-W23.
3. Rudloff U, Holmes RJ, Prem JT, Faust GR, Moldwin R, Siegel D. Compresión mesoaórtica de la vena renal izquierda (síndrome del cascanueces): informes de casos y revisión de la literatura. *Ann Vasc Surg* 2006;20(1):120-9. DOI: 10.1007/s10016-005-5016-8
4. Kyono y, Takayama T, Ozono S. Spontaneous remission of idiopathic thrombosis of the spermatic vein. *BJUI* 2009.

## PB-121. Síndrome antifosfolípido hereditario

Cano, P<sup>1</sup>; Aguilar, A<sup>1</sup>; Arnaldos, A<sup>1</sup>; Verge, J<sup>1</sup>; Casanova, E<sup>2</sup>; Martín, S<sup>2</sup>; Martín-Consuegra, S<sup>2</sup>; Franco, S<sup>2</sup>; Vicent, A<sup>2</sup>; Vallansot, R<sup>2</sup>; Araguás, C<sup>2</sup>; Talarn, C<sup>2</sup>; Restrepo, J<sup>2</sup>; Rovira, J<sup>2</sup>; Cervera, M<sup>2</sup>; Do Nascimento, J<sup>2</sup>; Sarrá, J<sup>2</sup>; Escoda, L<sup>2</sup>; Aguinaco, R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. Tarragona. <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia – Servicio de Hematología. Hospital Joan XXIII de Tarragona. Tarragona

**Introducción:** Aunque la gran mayoría de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) son diagnosticados como casos esporádicos, es bien conocida la asociación familiar de esta entidad, lo que sugiere una predisposición genética. Ésta es explicada en parte por la relación de ciertos autoanticuerpos con el sistema HLA, aunque se han demostrado otros genes implicados. En concreto, se ha visto asociación del anticoagulante lúpico y el anticuerpo anticardiolipina con los mismos antígenos HLA (1).

**Caso clínico:** Descripción de dos casos clínicos de SAF con asociación familiar entre ellos. Paciente mujer de 23 años, sin antecedentes trombóticos previos, que presenta preeclampsia durante su primer embarazo. Tras el parto, el neonato desarrolla una trombosis venosa cerebral a los 15 días de vida. Debido a esto, se realiza un estudio de trombofilia que pone de manifiesto la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG y anticoagulante lúpico positivo, siendo diagnosticada de SAF primario.

La paciente inicia en este momento tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico. Como antecedentes familiares, la paciente tenía un hermano varón diagnosticado de SAF a los 33 años a raíz de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores de repetición sin factores desencadenantes e infarto agudo de miocardio. Por ello, se realizó estudio de trombofilia que objetivó la presencia de anticardiolipina IgG, anti-beta2-glicoproteína IgG y anticoagulante lúpico positivo. El paciente inició terapia anticoagulante indefinida con aldocumar, sin nuevos episodios trombóticos posteriores.

**Conclusiones:** El SAF presenta asociación familiar debido en gran parte a la relación entre ciertos anticuerpos causantes del mismo con el sistema HLA. La presencia de estos autoanticuer-

pos no conduce obligatoriamente al desarrollo de la enfermedad, por lo que no se recomienda el cribado de familiares de pacientes, salvo que estos presenten clínica compatible con SAF. Es por ello que una anamnesis personal y familiar bien detallada es primordial en la consulta de hemostasia para poder detectar de forma precoz situaciones de elevado riesgo trombótico.

### **Bibliografía:**

1. Luliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun Rev* 2019;18(9):102352. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102352



